

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ. ЛЕКЦИИ

УДК 616.71-006.34-091.8-048.445

Сучасні гістологічна та клінічні класифікації пухлин та пухлиноподібних уражень кісток, особливості їх застосування та деякі аспекти ортопедичної онкоморфології

В. В. Григоровський

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Ключові слова: пухлини кісток, гістологічна класифікація ВООЗ (2002), TNM-класифікація, ортопедична онкоморфологія

Вступ

Сьогодні діагностика та лікування новоутворень опорно-рухової системи є однією з найактуальніших галузей ортопедії, зокрема дитячого та підліткового віку. Звісно, найскладніша проблема тут пов'язана зі злоякісними пухлинами кісток, проте не можна зменшувати значення диференційної діагностики доброякісних пухлин та пухлиноподібних уражень (ППУ) [3–5]. Про їх складність та навіть певний драматизм ситуацій, що трапляються на практиці, автори відомо з власного досвіду 37-річної роботи над проблемами патогістологічної діагностики різноманітної патології опорно-рухової системи та проведеного аналізу понад 10 тисяч біопсійно-гістологічних досліджень, що охоплюють практично весь спектр відповідних нозологій.

Останнім часом досягнуто значних успіхів у лікуванні хворих з ортопедичною онкопатологією, що відображується збільшенням відсотка п'яти- та десятирічної виживаності пацієнтів з найтяжчими нозологіями: остеосаркомою, саркомою Юїнга, злоякісними лімфомами, хондросаркомами тощо [19, 30]. Показано ефективність впровадження ендоскопічних та ультразвукового методів лікування доброякісних пухлин та пухлиноподібних уражень кісток [11, 38]. Основу для уніфікації уявлень про природу, клініко-морфологічні особливості, показники методів візуалізованої діагностики, результати лікування складають класифікації пухлин та пухлиноподібних уражень кісток [23, 29, 40, 46, 53].

Нині чітке визначення нозології пухлин та ППУ здійснюють за допомогою основних клініко-морфологічних методів: патогістологічним та цитологічним, які останніми 20 роками значно розширили

інформативність завдяки імуногістохімії, ДНК-цитометрії, цитогенетики та молекулярної біології [7, 21, 22, 35, 41, 44, 45, 51, 53, 54]. Проте стосовно остаточної диференційної діагностики пухлин та ППУ кісток пальма першості здебільшого належить біопсійно-гістологічному методу [5, 23, 52]. Загалом роботи вітчизняних ортопедів щодо класифікацій пухлин кісток [2, 10], з погляду патолога, не містять деталізацію їх застосування, трапляються певні неточності у трактуванні окремих нозологій та градацій ступеня злоякісності пухлин кісток, зважаючи на опубліковані останніми роками класифікації. До того ж, коментарі щодо принципів застосування та оцінки сучасних класифікацій пухлин кісток з позиції патоморфологів, дослідників та практиків зустрічаються рідко [14, 15].

З огляду на майже 40-річний світовий досвід впровадження трьох видань класифікації ВООЗ загальний стан морфологічної діагностики пухлин кісток в Україні, на наше переконання, є незадовільним. Хоча презентацію другого видання гістологічної класифікації пухлин кісток ВООЗ ми здійснили понад 10 років тому [3], випадки неправильних та невдалих формулювань діагностичних досліджень та навіть допущені помилки як ортопедами, так і патологами у деяких публікаціях, переконують, що уявлення про природу та класифікацію пухлин кісток, а також досконалість діагностичного процесу в ортопедичній онкопатології в Україні передбачають внесення певних уточнень та коректив.

Мета роботи — розглянути основні розділи сучасної гістологічної класифікації пухлин кісток ВООЗ (2002), склад та принципи застосування деяких клінічних класифікацій пухлин кісток і відтак

Таблиця 1. Реєстр біопсійних досліджень у галузі діагностики пухлин та ППУ кісток у світових центрах та ІТО НАМН України

Основні розділи Класифікації пухлин кісток ВООЗ (2002)	Центр ВООЗ, Буенос-Айрес, 1985 [46]	Центр клініка Мейо, 2005 [53]	ІТО НАМН України, 2011
	кількість хворих	кількість хворих	кількість біопсійних досліджень
Хрящові пухлини	2253	2914	889
Остеогенні пухлини	1064	2733	464
Фіброгенні пухлини	182	285	20
Фіброгістіоцитарні пухлини	51	99	45
Саркома Юїнга та примітивна нейроектодермальна пухлина	274	578	46
Гематопоектичні пухлини	680	1788	96
Гігантклітинна пухлина	460	663	146
Нотохордальна пухлина	31	411	11
Судинні пухлини	77	244	16
Ліпогенні пухлини	12	9	15
Різноманітні пухлини	19	40	106*
Різноманітні ураження	1365	1452	673
Загальна кількість випадків	6481	11234	2527

Примітка: * – спільно враховано первинні та метастатичні пухлини кісток

окремі аспекти клініко-морфологічної діагностики для практичного застосування в сучасній ортопедичній онкопатології.

Коротка історія створення класифікацій пухлин кісток. Перше видання класифікації пухлин кісток ВООЗ, яке побачило світ у 1972 р. (в СРСР — у 1974 р.), стало важливою віхою на шляху уніфікації уявлень про природу цих захворювань та витоком подальшого удосконалення науково-практичних знань у галузі [47]. Перше видання було складено на підставі попередніх клініко-морфологічних класифікацій американських авторів Юїнга, Кодмена, Яффе та Ліхтенштейна [32, 37], опублікованих у 30–50-х роках ХХ ст., та містило основні принципи їх побудови. У колишньому СРСР певну роботу зі складання та коментування гістологічної класифікації проводили відомі московські патоморфологи Т. П. Виноградова [1] та Ю. М. Соловйов [13–15].

Друге видання класифікації ВООЗ під редакцією Ф. Шайовича з'явилося у 1993 р. з доповненнями у розділах остеосарком, кістковомозкових пухлин, сполучнотканинних пухлин, ППУ [46]. Проте бурхливий розвиток онкоморфології, імуногістохімії, цитогенетичного аналізу та молекулярної біології змусив переглянути та знов доповнити класифікацію ВООЗ вже на початку ХХІ ст. [41].

Світові реєстри пухлин та ППУ кісток. Традиційно дослідники патології пухлин та ППУ кісток обґрунтовують результати досліджень та роблять висновки на значному фактичному матеріалі, причому зазвичай наводять відомості щодо органного та вікового розподілу контингенту хворих з певними нозологіями, загальний масив об'єктів дослідження [1, 16, 29, 40, 46, 52, 53]. Ми також дотримуємося цього правила: узагальнюємо результати розподілу наших діагностичних випадків за розділами класифікації ВООЗ (2002) (табл. 1). Основний принцип класифікації пухлин кісток — гістогенетичний, тобто віднесення окремих нозологій до певних розділів класифікації визначається напрямком диференціювання пухлинних клітин, що зберігають властивості окремих клітинних ліній (диферонів), які утворилися з їх низькодиференційованих попередників. Для пухлин кісток — це мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку і ті, які територіально розміщені у кістці. Для уражень, гістогенез яких уявляється складним або нині ще невизначений, у класифікаціях відведено окремі розділи.

Гістологічна класифікація пухлин кісток ВООЗ, 3-є видання (2002) [41]. Класифікація складається з 15 основних розділів, кожен з яких містить різну кількість нозологічних форм.

- хрящові пухлини;
- остеогенні пухлини;
- фіброгенні пухлини;
- фіброгістіоцитарні пухлини;
- саркома Юїнга / примітивна нейроектодермальна пухлина;
- гематопоеитичні пухлини;
- гігантоклітинна пухлина;
- нотохордальні пухлини;
- судинні пухлини;
- гладеньком'язові пухлини;
- ліпогенні пухлини;
- нейральні пухлини;
- різноманітні пухлини;
- різноманітні (пухлиноподібні) ураження;
- суглобові ураження.

Порівняно з попереднім виданням у класифікації ВООЗ (2002) збільшено кількість основних розділів: з-поміж інших виділено фіброгістіоцитарні, нотохордальні, ліпогенні, гладеньком'язові, нейральні (точніше — нейрооболонкові) пухлини, суглобові ураження, проте ці нозології, за винятком, мабуть, злоякісної фіброзної гістіоцитоми та хордом, є рідкісні. Привертає увагу перейменування розділу «Пухлиноподібні ураження» на «Різнманітні ураження», що є непрямим визнанням недостатньо доведеної нині непухлинної природи всіх цих захворювань.

У розділах хрящових та остеогенних пухлин містяться практично ті ж нозологічні форми, що й у попередньому виданні, однак зазначимо відсутність терміну «остеома», який раніше досить часто використовували і який був представлений у класифікації ВООЗ [47]. Важливим є підтвердження клініко-морфологічної різноманітності остеосарком, яких нараховують принаймні вісім нозологій, серед них центральні та поверхневі, високого та низького ступеня злоякісності [36, 46, 52–54].

Серед фіброгенних та фіброгістіоцитарних пухлин кісток виділяють доброякісні (десмопластична фіброма, доброякісна фіброзна гістіоцитома), які трапляються порівняно рідко, та злоякісні (фібросаркома, злоякісна фіброзна гістіоцитома), що за частотою зустрічальності у великих реєстрах можна порівняти з гігантоклітинною пухлиною, саркомою Юїнга та злоякісною лімфоною.

Саркому Юїнга та примітивну нейроектодермальну пухлину кісток (ПНЕП) виведено з розділу гематопоеитичних пухлин, оскільки підтверджено їхній гістогенез не з кістково-мозкових попередників, а зі стовбурових клітин нейроектодермальної детермінації, причому розмежування цих нозологій лежить у площині повноти експресії клітинами маркерів нейрогенного походження [23, 52, 53].

У розділі гематопоеитичних пухлин тепер тільки дві нозології, обидві злоякісні: плазмацитарна міелома (пухлина, яка найчастіше трапляється у людей середнього та похилого віку) та злоякісна лімфома (застаріла назва «ретикулосаркома» ще й досі вживається, навіть патологами).

Гігантоклітинну пухлину (ГКП), як і раніше, віднесено до окремого розділу, проте визнають доброякісний (за статистикою переважає більш ніж у 95 % випадків) і злоякісний її варіанти; останній дуже рідкісний; злоякісна ГКП може бути первинною або вторинною [46, 49, 52, 53].

Невеликі розділи присвячено нотохордальним, судинним, гладеньком'язовим, ліпогенним та нейральним (нейрооболонковим) пухлинам кісток. Вони вміщують по одній-дві нозології (хордома, гемангіома, ангіосаркома, лейоміосаркома, ліпома, шваннома кісток тощо).

Розділ «Різнманітні пухлини» вміщує адамантиному довгих кісток, яка, ймовірно, має епітеліальний генез та метастатичні пухлини кісток.

Розділ «Різнманітні ураження» дещо переформовано. Деякі відомі з попереднього видання нозологічні одиниці зберегли представництво: аневризмальна та проста кісти кісток, фіброзна та остеофіброзна дисплазія, лангергансоклітинний гістіоцитоз (еозинофільна гранульома); додатково уведено хворобу Ердгейма–Честера (системний ліпогістіоцитоз) та гамартому грудної стінки. Слід зазначити, що деякі форми, які раніше входили до цього розділу класифікації, а саме: метафізарний фіброзний дефект, осифікований міозит, бура «пухлина» гіперпаратироїдизма, гігантоклітинна репаративна (позашелепна) гранульома кістки, ототожнюються з іншими нозологіями (наприклад, репаративна гранульома з солідним варіантом аневризмальної кісти) або розглядаються як непухлинні ураження (зокрема, метафізарний дефект як порушення розвитку кісткової тканини).

Розділ «Суглобові ураження» вміщує лише одну нозологію, синовіальний хондроматоз, що, однак, не вичерпує всіх нозологій, які трапляються у суглобах та капсулах.

Клінічна TNM-класифікація злоякісних пухлин кісток (табл. 2). Найвідомішою застосовуваною клінічною класифікацією злоякісних пухлин кісток є TNM-класифікація [50] за стадіями, що враховує чотири основні показники, які з різних боків характеризують певну нозологію без урахування її гістогенезу: розмір пухлини та внутрішньоорганне розповсюдження (T), лімфогенні (N) і гематогенні, віддалені метастази (M) та ступінь злоякісності пухлини (G). Класифікація фактично відображає

Таблиця 2. Клінічні стадії злоякісних пухлин кісток з групуванням окремих градацій визначальних ознак за TNM-класифікацією [50]

Стадія	Пухлина (T)	Лімфовузол (N)	Метастаз (M)	Ступінь злоякісності (G)
Стадія IA	T1	N0	M0	G 1,2 низького ступеня
Стадія IB	T2	N0	M0	G 1,2 низького ступеня
Стадія IIA	T1	N0	M0	G 3,4 високого ступеня
Стадія IIB	T2	N0	M0	G 3,4 високого ступеня
Стадія III	T3	N0	M0	будь-який G
Стадія IVA	будь-який T	N0	M1a	будь-який G
Стадія IV B	будь-який T	N1	будь-який M	будь-який G
	будь-який T	будь-який N	M1b	будь-який G

Примітки: крім тлумачень T, N та M, відомих з попередніх видань класифікації, додано значення: T1 — пухлина довжиною 8 см або менше за найбільшим розміром; T2 — пухлина довжиною понад 8 см за найбільшим розміром; T3 — осередок пухлини в органі первинного ураження не є неперервним, суцільним, тобто існує більш ніж один осередок пухлини, наприклад, внутрішньоорганні метастази, осередки-сателіти, так звані «стрибальні» метастази тощо; M1a — віддалені метастази злоякісної пухлини визначено в легенях; M1b — віддалені метастази злоякісної пухлини в інших, ніж легені, віддалених локалізаціях, враховуючи віддалені лімфовузли

стадію розповсюдження пухлинної хвороби в організмі в певний період з урахуванням її гістологічних особливостей. Порівняно з попереднім виданням TNM-класифікації, чинним до 2003 р., можна відзначити деякі зміни: замість трьох градацій стадій тепер чотири, останню поділено на дві підстадії: визначальною характеристикою первинної пухлини є розмір замість локалізації та топографії; серед віддалених метастазів враховуються «тільки легеневі» (M1a) та «віддалені метастази в інших органах, крім легень» (M1b). Розділ пухлин кісток у 6–7-у виданнях TNM-класифікації докладніший та враховує особливості ураження, які було неможливо визначити раніше, наприклад, так звані «стрибальні метастази», тобто внутрішньоорганні у кістці, тепер виділено як визначальні для III стадії будь-якої злоякісної пухлини (T3). На підставі досліджень кінця XX — початку XXI ст. підтверджено можливість прогнозування перебігу та критичних термінів виживання хворих із саркомами кісток, спираючись на стадії TNM-класифікації [26, 27, 38, 54].

Ступінь злоякісності пухлини (G1-4) пов'язано зі ступенем порушення диференціювання клітин, тобто катаплазією, цю властивість найбільш повно відображає гістологічна класифікація пухлин BOOЗ (2002) [41]. Визначення ступеня злоякісності у кодуванні нозології пухлин стосується лише їх злоякісних форм і не застосовується для пухлин з невідомим потенціалом злоякісності, наприклад, гігантоклітинної пухлини, множинного хондроматозу кісток, гістіоцитозу з клітин Лангерганса тощо. Проте практика гістологічних досліджень злоякісних пухлин кісток і, зокрема, наш досвід свідчать, що реально диференціювати кількість ступенів злоякісності (від одного до чотирьох) неможливо однаково для окремих нозологій (табл. 3).

Слід також зазначити, що ступінь злоякісності G (у МКХ-О ним позначено ступінь порушення диференціювання клітин пухлини), який традиційно визначає патогістолог, не відповідає першій цифрі знаменника коду клінічної поведінки пухлини у МКХ, розділ «Морфологія пухлин» та МКХ-О (3-є видання, 2000 р.) [31]. В останньому число 0 — доброякісна пухлина, 1 — нез'ясовано доброякісна, злоякісна, прикордонна або з низьким потенціалом злоякісності, 2 — карцинома *in situ*, неінвазивна, 3 — злоякісна пухлина первинної локалізації, 6 — вторинна або метастатична пухлина кістки. Ступінь злоякісності позначають другою цифрою після косої риски цифрами 1–4. Практика наших багаторічних патогістологічних досліджень свідчить про обмеженість застосування ступеня злоякісності G4, оскільки неможливо уявити таку дедиференційовану, анаплазовану пухлину, клітини якої не виявляли хоча б найменшого ступеня цитоспецифічного диференціювання, в останньому випадку нозологічний діагноз стає принципово неможливим. До того ж ще не доведено, що злоякісні пухлини, позначені як G4, суттєво відрізняються за основними клінічними властивостями та поведінкою від пухлин з низьким ступенем диференціювання (тобто високої злоякісності), позначених як G3. У деяких роботах ступінь злоякісності G4 відводять для саркоми Юїнга [26].

Клінічна класифікація доброякісних пухлин кісток Enneking (1983). Найвідомішою та доволі раціональною для діагностики та визначення лікувальної тактики у разі доброякісних пухлин та ППУ кісток можна вважати класифікацію Enneking (1983) [24] (табл. 4). В основу цієї класифікації покладено клініко-рентгенологічні особливості та прогноз природного перебігу захворювання. Відповідно до цього етапи розвитку пухлини, тривалість яких може варіювати в межах однієї нозології, розгляда-

Таблиця 3. Ступені злоякісності пухлин кісток, що визначають під час гістологічного дослідження, та їх відповідність категорії G у класифікації TNM (6-е та 7-е видання)

Назви злоякісних пухлин	Ступені злоякісності пухлини, які можуть бути визначені під час патогістологічного дослідження	Відповідні ступені злоякісності G у класифікації TNM
Адамантинома	низький	G1-2
Ангіосаркома	низький середній високий	G1-2 G3-4 G3-4
Злоякісна фіброзна гістіоцитома та злоякісна гігантоклітинна пухлина	високий	G3-4
Остеосаркоми центральні та поверхневі	низький високий	G1-2 G3-4
Саркома Юїнга та примітивна нейроектодермальна пухлина кістки	високий	G3-4*
Фібросаркома	низький середній високий	G1-2 G3-4 G3-4
Хондросаркоми	низький середній високий	G1-2 G3-4 G3-4
Хордома	низький високий	G1-2 G3-4

Примітки: у разі, коли патогістолог використовує двоступеневу градацію злоякісності досліджуваної пухлини (наприклад, остеосаркома), «низький ступінь» відповідає категоріям G1-G2 класифікації TNM, а «високий ступінь» — категоріям G3-G4; якщо застосовують триступеневу градацію (наприклад, хондросаркоми, фібросаркоми), то «низький ступінь» відповідає категоріям G1-G2, а «середній» та «високий» — G3-G4 TNM; * — у 6-му та 7-му виданнях класифікації TNM ступінь злоякісності саркоми Юїнга ПНЕП кісток визначається лише як G4

ють як послідовну зміну стадій у низці «латентна — активна — локально-інвазивна (агресивна)».

Для деяких доброякісних пухлин та ППУ кісток (енхондрома, остеїд-остеома, хондроміксодна фіброма, проста кіста кістки) стадії розвитку за Enneking відображають певні сталі якісні властивості їхніх клітин та особливості росту патологічної тканини щодо прилеглих, які тісно не пов'язані з розмірами та топографією патологічного осередку. Інші пухлини та ППУ (гігантоклітинна пухлина, аневризмальна кіста кістки, хондробластома, остеобластома, метафізарний фіброзний дефект), яким притаманний виражений динамізм росту, представлені у двох стадіях — активній та агресивній, що відображає зміну клінічної оцінки відповідно до розмірів та топографії осередку. Після доповнення градаціями злоякісних пухлин кісток — низького та високого ступеня злоякісності, класифікація Enneking стає добрим орієнтиром біопсійно-діагностичної тактики щодо пухлин та ППУ кісток і м'яких тканин [2, 10, 38] (табл. 5).

Значення сучасних методів морфологічного дослідження. Останнім часом у практику гістологічних досліджень широко впроваджують методи

імуногістохімії, цитогенетики та молекулярної генетики [22, 41, 44, 51, 53, 54]. Звичайно, застосування цих методів сприяє уточненню гістогенетичної належності низькодиференційованих пухлин або метастазів невідомої первинної локалізації [9, 12, 42], але реалії їх практичного використання сьогодні ще доволі обмежені [52]. Це пояснюється, в першу чергу, високою вартістю обладнання та реактивів, суворими вимогами до технології виконання методик, відсутністю кваліфікованого персоналу. З погляду патогістолога-практика можна зазначити, що загалом під час досліджень онкопатології опорно-рухової системи досить рідко виникає необхідність у додаткових імуногістохімічних методиках, проте деякі пухлини, а саме: родина дрібно-круглоклітинних злоякісних пухлин (саркома Юїнга, ПНЕП), злоякісна лімфома, лейоміома, ангіосаркома, деякі саркоми веретеноклітинної будови, гістіоцитози, метастази злоякісних пухлин з невідомою первинною локалізацією тощо, для призначення адекватного протоколу лікування все ж потребують детальнішого імуногістохімічного типування, ніж це забезпечує визначення тільки нозологічної одиниці [5, 13–15]. Імуногістохімічні

Таблиця 4. Стадії (ступені локальної активності) доброякісних пухлин та пухлиноподібних уражень кісток за Enneking (1983) [24]

Стадії	Визначення	Клінічна поведінка захворювання	Клінічні приклади
I	латентна	залишається статичною, заживає спонтанно, або росте дуже повільно	хондроми кісток, деякі остеохондроми, остеоїд-остеоми, прості кісти кісток, деякі неосифіковані фіброми, деякі випадки фіброзної дисплазії, гемангіоми, ліпоми кісток
II	активна	прогресивний ріст, обмежений природними тканинними бар'єрами	аневризмальна кіста кістки, хондробластома, остеобластома, хондроміксодна фіброма
III	локально-інвазивна (агресивна)	прогресивний ріст, не обмежений природними тканинними бар'єрами	гігантклітинна пухлина (переважна більшість випадків, у разі малігнізації пухлину слід класифікувати за TNM), десмопластична фіброма, деякі випадки гістіоцитоза з клітин Лангерганса

Таблиця 5. Вибір виду біопсії залежно від підозрюваного за клініко-візуалізованими даними ступеня агресивності ураження кісток (див. докладно [5, 10])

Характер ураження за результатами клінічного, радіологічного та МРТ-дослідження	Аспект медичної тактики	Аспект структурного рівня	Аспект повноти резекції всього патологічного осередку	Особливості хірургічної техніки та застосування спеціальних інструментів
Підозра на запальний або інший процес непухлинної природи	лікувально-діагностична процедура	гістобіопсія*, рідко — цитобіопсія**	ексцизійна***	відкрита хірургічна біопсія, трепанобіопсія
Ураження з «латентним» перебігом (стадія I за Enneking)	лікувально-діагностична	гістобіопсія	ексцизійна	відкрита біопсія, трепанобіопсія
Ураження з «активним» перебігом (стадія II за Enneking)	діагностична, але можлива і лікувально-діагностична	гістобіопсія, рідко — цитобіопсія	інцизійна****, але можлива і ексцизійна	відкрита біопсія, трепанобіопсія
Ураження з «агресивним» перебігом (стадія III за Enneking)	діагностична, але можлива і лікувально-діагностична	гістобіопсія, рідко — цитобіопсія	інцизійна, але можлива і ексцизійна	відкрита біопсія, трепанобіопсія
Злоякісна пухлина будь-якого ступеня злоякісності, або будь-якої стадії за TNM	тільки діагностична, повне дослідження — після радикального видалення пухлини	гістобіопсія, цитобіопсія (пункційно-аспіраційна)	тільки інцизійна	відкрита біопсія, трепанобіопсія, тонкогалькова (пункційно-аспіраційна) — залежить від щільності тканини осередку

Примітки:

* гістобіопсія — одержують невеликий фрагмент патологічної тканини із збереженою характерною гістоархітектонікою;

** цитобіопсія — одержують сукупність клітин патологічної тканини для виготовлення препаратів для цитологічного дослідження, при цьому особливості гістоархітектоніки тканини втрачаються;

*** ексцизійна біопсія — патологічний осередок радикально видаляють, з наступним повним гістологічним дослідженням тканин;

**** інцизійна біопсія — патологічний осередок не видаляють, а одержують невеликий фрагмент для пробного гістологічного

та цитогенетичні методи відіграють певну роль у виявленні факторів прогнозу клінічного перебігу та результатів лікування злоякісних пухлин [9, 12, 26]. Однак здебільшого в ортопедичній онкопатології, особливо у випадку доброякісних пухлин та ППУ, результати імуногістохімічного аналізу суттєво не впливають на остаточний гістологічний діагноз, а лише підтверджують його. На нашу думку,

імуногістохімічні та цитогенетичні методи є додатковими і поліпшують діагностичні можливості патогістологів найвищої кваліфікації, але суттєво не впливають, а можливо й погіршують, результати діагностики фахівцями, які недостатньо володіють класичним аналізом структури клітин та матриксу видалених тканин, зрізи яких пофарбовано рутинними методами.

Частина авторів підкреслює цінність цитологічного методу в діагностиці пухлин кісток [28, 33], проте наші спостереження примушують ставитися до нього обачніше. Здається парадоксальним, але у разі злоякісних пухлин високого ступеня (остеосаркоми, хондросаркоми, злоякісні лімфоми, саркома Юїнга, а також ГКП) цитологічне дослідження, доповнене імуноцитохімічним, є діагностично інформативнішим, ніж у випадку пухлин низького або середнього ступеня злоякісності, коли підвищується імовірність неправильного діагнозу. Тому настійно рекомендуємо виконувати біопсію новоутворень кісток та м'яких тканин з подальшим гістологічним аналізом. Добре відомо, що ризик ятрогенного поширення пухлинних клітин внаслідок біопсії перебільшено, ця процедура вірогідно не впливає на показники метастазування та тривалість життя у разі злоякісних пухлин, що було показано у клінічних та експериментальних дослідженнях [1, 20, 25].

Деякі автори пропагують широке застосування інтраопераційної гістологічної експрес-діагностики пухлин кісток по заморожених зрізах тканин [17, 28, 33, 48], проте, на нашу думку, для впевненого висновку патоморфологові у складній ситуації вкрай необхідні високоякісні гістопрепарати, які не завжди забезпечує різка блоків заморожених тканин, тому ми віддаємо перевагу заливанню зразків тканин у парафін (рідше целоїдин) і виготовленню тонких зрізів (5–10 мкм) для ретельного гістологічного дослідження та визначення особливостей структури патологічної тканини. Крім того, пухлини, що супроводжуються вираженим остеосклерозом пухлинної та/або реактивної кісткової тканини, за консистенцією тверді і передбачають декальцинацію впродовж однієї-трьох діб після фіксації. На нашу думку, метод заморожених зрізів виправданий лише для інтраопераційного визначення потрапляння пухлинної тканини у біоптат, а для верифікації нозології ураження необхідні зрізи з блоків проведених та залитих шматочків тканини. Встановити чи є пухлинні клітини у тканинах краю резекції, на наш погляд, на заморожених зрізах тканин резектату остаточно не можливо.

Роль біопсійно-морфологічного методу у визначенні ступеня терапевтичного патоморфозу пухлин. Крім встановлення нозологічної форми пухлини чи ППУ кістки, нині гістологічний метод відіграє роль тестового під час визначення ступеня хімотерапевтичного (ХТ) та/або променевого патоморфозу злоякісних пухлин. Патогістологічний критерій оцінки ХТ-патоморфозу застосовували у багатьох роботах, присвячених аналізу результатів

лікування злоякісних пухлин кісток [13, 18, 30]. Найкраще ці методики розроблені для центральних остеосарком високого ступеня злоякісності та саркоми Юїнга [6, 29, 55].

Адекватне виконання такого діагностично-тестового дослідження передбачає дотримання певних умов:

1. Оскільки визначення ступеня патоморфозу є дослідженням порівняльно-морфологічним, спочатку слід забезпечити максимальну інформативність пробної біопсії, з параметрами клітинності якої патогістолог буде здійснювати порівняння структур пухлини (клітин, матрикса) після закінчення передопераційних курсів ХТ. Тому пробні біоптати мають бути максимально репрезентативними щодо топографії і вираженості спонтанних некрозів пухлинної тканини. Біоптати тканин з двох-трьох різних ділянок пухлини є загалом більш інформативними. Троакарна та особливо тонкоголкова біопсії (FNA — *fine-needle aspiration*) часто недостатньо інформативні навіть для встановлення точного діагнозу, тому мало адекватні для топографічних та кількісних оцінок ступеня ХТ-патоморфозу [28, 33, 48].

2. З радикально резектованої пухлини або з ампутованої кінцівки необхідно за схемою або фотографією об'єкта вирізати достатню кількість блоків (до 20–25), які топографічно стикуються. Після гістологічного дослідження на схемі позначають ділянки життєздатної та некротизованої пухлинної тканини [23, 29, 40, 43].

3. Під час ретельного гістологічного дослідження напівкількісним методом оцінюють частку площі зрізу, де містяться життєздатні клітини пухлини або розташовуються некротизовані. Потім обчислюють середнє значення площі життєздатної частки пухлини для сумарного числа блоків, які були вирізані.

У літературі існують різні схеми градацій ступеня хімотерапевтичного патоморфозу, які за клінічним значенням подібні [27; 29, 43, 53]. Критерієм, який впливає на лікарську тактику у разі оцінки ХТ-патоморфозу, є залишкова частка площі життєздатної пухлинної тканини в зрізах блоків резектату (табл. 6). Якщо вона менша за 10 % від загальної площі пухлинної тканини, ступінь патоморфозу визначають як високий; якщо менша за 1 % — дуже високий, тоді застосовують ті самі курси ХТ, як до операції. У разі, коли на площу, де розташовані життєздатні клітини, припадає понад 10 % (часто 30–50 %), ефект терапії вважають середнім або низьким і це є підставою для призначення в післяопераційному періоді ефективніших хімотерапевтичних засобів.

Таблиця 6. Гістологічні критерії ступеня ефективності хіміотерапії у разі первинної остеосаркоми за Huvos (1991) [29] з доповненнями

Ступінь ефекту	Гістологічні критерії
I	Ефект малий або відсутній: частка некротичної пухлинної тканини помітно не відрізняється від обсягу спонтанних некрозів: понад 40–50 % площі займають життєздатні клітини
II	Наявні ділянки безклітинного пухлинного остеїда, некротичної або фіброзної тканини, поряд з осередками життєздатної пухлини, які займають 10–40 % від сумарної площі зрізів
III	Значне переважання ділянок безклітинного пухлинного остеїда, некротичної та фіброзної тканини з дрібними ділянками гістологічно життєздатних пухлинних клітин, які займають від 0 % до 10 % сумарної площі зрізів
IV	Гістологічних доказів життєздатних пухлинних клітин у зрізах немає: 0 % від сумарної площі зрізів

Комплексний характер сучасної діагностики та лікування ортопедичної онкопатології, місце та значення патоморфологічних методів. Розгляд гістологічної класифікації пухлин кісток та TNM-класифікації свідчить, що у діагностиці ортопедичної онкопатології беруть участь принаймні три фахівці: клініцист ортопед-онколог, спеціаліст з візуалізованих методів діагностики та патоморфолог. Такий підхід було сформульовано ще у монографії Яффе понад півстоліття тому [32], а потім неодноразово підкреслено багатьма відомими вченими та фактично сприймається за норму [8, 23, 28, 39, 46, 53]. Справді, особливості первинної локалізації пухлини, її розмірів, топографії та щільності тканини визначає фахівець з візуалізованих методів; гістологічні особливості, які відображають точну назву нозології та ступінь її злоякісності — патогістолог; клінічну динаміку та загальну інтеграцію показників, необхідних для ад'ювантної терапії і особливо для виконання радикального хірургічного втручання як найбільш вагомому у загальному комплексі лікування пухлин кісток — ортопед-онколог. Зважаючи на широке використання ад'ювантної терапії, насамперед, поліхіміотерапії для лікування онкоортопедичних хворих, значну роль у лікувальному процесі відіграє спеціаліст з методів хіміотерапії злоякісних пухлин. І цей колектив фахівців визначає подальшу долю хворого, адже лікування, а також динамічне спостереження за пацієнтами із злоякісними пухлинами кісток відбувається і після операції. Знов-таки має місце комплексний характер обстеження хворого: фахівці з візуалізованих методів визначають у динаміці наявність рецидиву пухлини на місці її видалення та можливих метастазів, клініцист-онколог здійснює загальний нагляд та призначає курси ад'ювантної терапії, ортопед-онколог дає оцінку результатам первинного хірургічного лікування, дозволяє роз-

ширити руховий режим та за потреби виконує подальші втручання. Роль патоморфолога на післяопераційному етапі також дуже важлива: визначення ступеня терапевтичного патоморфозу — показника ефективності передопераційної хіміотерапії, який обов'язково враховують у подальшому лікуванні хворого, а також, за необхідністю, — верифікації рецидивів та метастазів пухлини, встановлення прогресії злоякісної пухлини тощо.

Висновки

Гістологічна класифікація пухлин кісток BOOЗ (2002, 3-є видання) є сьогодні прогресивною, визнаною в світі, найбільш прийнятною для використання у дослідницькій і практичній роботі. Її необхідно впровадити в Україні як діагностичний стандарт для визначення нозології пухлин кісток в онкоморфології та онкоортопедії.

Сучасна TNM-класифікація злоякісних пухлин кісток (7-е видання, 2009) з урахуванням ступеня злоякісності за результатами патогістології є основною для оцінки стадії поширення пухлини в організмі, а також підставою для загального прогнозування перебігу захворювання, призначення діагностичних досліджень, серед них біопсійно-гістологічних, планування методів лікування онкоортопедичних хворих та обліку результатів діагностики та лікування у стратифікованих контингентах хворих.

Класифікація пухлин кісток за клініко-рентгенологічними властивостями Enneking (1983) відображує стадію та ступінь активності доброякісних, місцево-деструктивних пухлин та ППУ кісток і корисна для загальної оцінки ступеня агресивності пухлини та призначення пробного біопсійно-гістологічного дослідження.

Біопсійно-гістологічний метод надалі набуває все більшого значення як головний і вирішальний

у диференційній діагностиці пухлин та пухлиноподібних уражень кісток та оцінюванні ефективності лікування онкоортопедичних хворих. Деякі удосконалені методи патогістологічного дослідження пухлин кісток (імуногістохімія, цитогенетичний та молекулярно-генетичний аналіз) для частини нозологічних одиниць ефективно доповнюють результати діагностики та прогнозування перебігу захворювання.

Діагностика пухлин та пухлиноподібних уражень кісток передбачає обов'язкову тісну співпрацю клініцистів різного профілю: ортопеда-онколога, фахівця з візуалізаційних методів дослідження, спеціаліста з ад'ювантних методів лікування онкоортопедичних хворих та патоморфолога.

Список літератури

- Виноградова Т. П. Опухоли костей / Т. П. Виноградова. — М: Медицина, 1973. — 336 с.
- Вырва О. Е. Классификация опухолей костей / О. Е. Вырва, О. А. Головина // Ортопед. травматол. — 2010. — № 4. — С. 88–91.
- Григоровский В. В. Некоторые общие вопросы клинической патологии опухолей и опухолеподобных поражений костей в свете современной международной гистологической классификации (ВОЗ, 1994) / В. В. Григоровский // Ортопед. травматол. — 2000. — № 4. — С. 131–136.
- Григоровський В. В. Номенклатура, гістологічні особливості та диференціальна діагностика гігантоклітинних проліферативних уражень кісток у дітей та підлітків / В. В. Григоровський // Онкологія. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 174–183.
- Григоровський В. В. Особливості сучасної клініко-морфологічної діагностики пухлин та пухлиноподібних уражень кісток / В. В. Григоровський // Журн. АМН України. — 2003. — № 1. — С. 82–92.
- Засульський Ф. Ю. Морфологическая оценка эффективности химиотерапии остеогенной саркомы / Ф. Ю. Засульський, М. Ю. Зайцева // Травматол. ортопед. России. — 2010. — № 1. — С. 156–159.
- Карселадзе А. И. Некоторые основополагающие понятия онкоморфологии в свете достижений современной молекулярной биологии / А. И. Карселадзе // Арх. патологии. — 2009. — № 5. — С. 17–20.
- Корж А. А. Проблемы ортопедической онкологии / А. А. Корж, К. Н. Мойсеева // Ортопед. травматол. — 1996. — № 2. — С. 5–11.
- Иммуногистохимическое исследование мелкоклоточных сарком и факторов (NM23, CD44), прогнозирующих их метастазирование у детей / Е. Е. Леенман, Н. В. Кочурова, М. Б. Белогурова и др. // Арх. патологии. — 2003. — № 1. — С. 21–27.
- Современные аспекты диагностики злокачественных опухолей костей и мягких тканей конечностей / А. Е. Лоскутов, А. Н. Кондрашов, А. М. Бойко и др. // Ортопед. травматол. — 2005. — № 1. — С. 5–10.
- Назаренко Г. И. Ультразвуковая абляция: новые возможности лечения опухолей костей и мягких тканей / Г. И. Назаренко, В. Ш. Чен, А. Н. Хитрова // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. — 2010. — № 2. — С. 41–49.
- Иммуногистохимическая диагностика метастазов злокачественных мелкоклоточных опухолей без выявления первичного очага / Н. А. Савелов, Н. Н. Петровичев, О. А. Анурова и др. // Арх. патологии. — 2006. — № 2. — С. 16–19.
- Соловьев Ю. Н. Саркома Юинга / Ю. Н. Соловьев // Вопр. онкологии. — 2002. — № 1. — С. 7–16.
- Соловьев Ю. Н. Опухоли костей: классификация, номенклатура, проблемы диагностики / Ю. Н. Соловьев // Арх. патологии. — 2003. — № 5. — С. 3–6.
- Соловьев Ю. Н. Стратегия диагностики опухолей костей / Ю. Н. Соловьев // Ортопед. травматол. — 2006. — № 1. — С. 104–108.
- Adler C.-P. Primary Bone Tumors and Tumorous Conditions in Children. Pathologic and Radiologic Diagnosis / C.-P. Adler, K. Kozlowski. — Berlin: Springer, 1993. — 267 p.
- Surgical biopsy with intra-operative frozen section. An accurate and cost-effective method for diagnosis of musculoskeletal sarcomas / R. U. Ashford, S. W. McCarty, R. A. Scolyer et al. // J. Bone and Joint Surg. — 2006. — Vol. 88-B, № 9. — P. 1207–1211.
- Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and system control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution / G. Bacci, M. Mercuri, A. Longhi et al. // Eur. J. Cancer. — 2005. — Vol. 41, № 14. — P. 2079–2085.
- Primary Chemotherapy and Delayed Surgery for Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities / G. Bacci, P. Picci, S. Ferrari et al. // Cancer. — 1993. — Vol. 72, № 11. — P. 3227–3238.
- Broström L.-A. The Effect of Biopsy on Survival of Patients with Osteosarcoma / L.-A. Broström, M. A. Harris, M. A. Simon et al. // J. Bone and Joint Surg. — 1979. — Vol. 61-B, № 2. — P. 209–212.
- Bullough P. G. Orthopaedic Pathology / P. G. Bullough. — 5-th ed. — St. Louis: Mosby-Elsevier, 2010. — 583 p.
- Chu P. G. Modern Immunohistochemistry. Cambridge Illustrated Surgical Pathology / P. G. Chu, L. M. Weiss. — Cambridge: Cambridge University Press, 2009. — 688 p.
- Dorfman H.D. Bone Tumors / H. D. Dorfman, B. Czerniak. — St. Louis: Mosby, 1998. — 1261 p.
- Enneking W. F. Staging of musculoskeletal tumors / [Ed.] W. F. Enneking // Musculoskeletal Tumor Surgery. — New York: Churchill Livingstone, 1983. — Vol. 1. — P. 87–88.
- Eriksson O. Effect of Fine-Needle Aspiration and Other Biopsy Procedures on Tumor Dissemination in Mice / O. Eriksson, B. Hagmor, W. Ryd // Cancer. — 1984. — Vol. 54, № 1. — P. 73–78.
- Heck R. K. Staging of Primary Malignancies of Bone / R. K. Heck, T. D. Peabody, M. A. Simon // CA Cancer J. Clin. — 2006. — Vol. 56, № 6. — P. 366–375.
- Факторы прогноза в онкологии / P. Hermanek, M. K. Gospodarowicz, D. E. Henson et al. — Минск: БелЦНМИ, 2000. — 329 с.
- Hodge J. C. Bone Biopsies // J. C. Hodge. Musculoskeletal Procedures. Diagnostic and Therapeutic / J. C. Hodge. — Georgetown: Landa Bioscience, 2003. — P. 175–188.
- Huvos A. G. Bone Tumors. Diagnosis, Treatment, and Prognosis. — 2-nd ed. — Philadelphia: Saunders, 1991. — 784 p.
- Effect of Time to Resumption of Chemotherapy After Definitive Surgery on Prognosis for Non-Metastatic Osteosarcoma / H. Imran, F. Enders, M. Krailo et al. // J. Bone and Joint Surg. — 2009. — Vol. 91-A, № 3. — P. 604–612.
- 3.1 International Classification of Diseases for oncology (ICD-O) / [Ed.] A. Fritz, C. Percy, A. Jack et al. — 3-rd ed. — Geneva: World Health Organization, 2000. — 240 p.
- Jaffe H. L. Tumors and Tumorous Conditions of the Bones and Joints / H. L. Jaffe. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1958. — 629 p.
- Jakowski J. D. Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Distal Extremities. A Study of 141 Cases / J. D. Jakowski, J. Mayerson, P. E. Wakely Jr. // Am. J. Clin. Pathol. — 2010. — Vol. 133, № 2. — P. 224–231.

34. Langerhans' Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) of Bone: a Clinicopathologic Analysis of 263 Pediatric and Adult Cases / S. E. Kilpatrick, D. E. Wenger, G. S. Gilchrist et al. // *Cancer*. — 1995. — Vol. 76, № 12. — P. 2471–2484.
35. Kreicbergs A. DNA cytometry of musculoskeletal tumors / A. Kreicbergs // *Acta orthop. Scand.* — 1990. — Vol. 61, № 3. — P. 282–297.
36. Low-grade intraosseous osteosarcoma / A. M. Kurt, K. K. Unni, R. A. McLeod et al. // *Cancer*. — 1990. — Vol. 65, № 6. — P. 1418–1428.
37. Lichtenstein L. Diseases of bone and joints / L. Lichtenstein. — 4-th ed. — St. Louis: C. V. Mosby, 1970. — 228 p.
38. Malawer M. M. Musculoskeletal cancer surgery. Treatment of sarcomas and allied diseases / M. M. Malawer, P. H. Sugarbaker. — 2001. — 639 p.
39. Meyers S. P. MRI of bone and soft tissue tumors and tumorlike lesions. differential diagnosis and atlas / S. P. Meyers. — New York: Thieme, 2008. — 814 p.
40. Mirra J. M. Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations / J. M. Mirra. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1989. — 1831 p.
41. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. who classification of tumours / [Ed.] C. D. M. Fletcher, K. K. Unni, F. Mertens. — Lyon: IARC Press, 2002. — 427 p.
42. New approaches in the diagnosis of small-cell round tumors of bone and soft tissue / S. V. Petrov, I. Machado, I. V. Boulytcheva et al. // *Арх. патології*. — 2009. — № 1. — С. 34–39.
43. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor / P. Picci, G. Bacci, M. Campanacci et al. // *Cancer*. — 1985. — Vol. 56, № 7. — P. 1515–1521.
44. Rosenberg A. E. Bone Tumors / A. E. Rosenberg // *Diagnostic Immunopathology* / [Ed.] R. B. Colvin, A. K. Bhan, R. T. McCluskey. — 2-nd ed. — New York: Raven Press, 1995. — P. 633–649.
45. Sandberg A. A. Cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors / A. A. Sandberg // *Am. J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 115, № 3. — P. 189–193.
46. Schajowicz F. Tumors and tumorlike lesions of bone. Pathology, radiology and treatment / F. Schajowicz. — Berlin: Springer, 1994. — 649 p.
47. Schajowicz F. Histologic typing of bone tumours / F. Schajowicz, L. V. Ackerman, H. A. Sissons // *International histological classification of tumors*, № 6. — Geneva: WHO, 1972.
48. Simon M. A. Biopsy of musculoskeletal tumors / M. A. Simon // *J. Bone and Joint Surg.* — 1982. — Vol. 64-A, № 8. — P. 1253–1257.
49. Szendrői M. Giant-cell tumour of bone / M. Szendrői // *J. Bone and Joint Surg.* — 2004. — Vol. 86-B, № 1. — P. 5–12.
50. TNM-Classification of Malignant Tumors / [Ed.] L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. — 7-th ed. — Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. — 310 p.
51. Triche T. Pathologic and molecular techniques used in the diagnosis and treatment planning of sarcomas / T. Triche, D. Schofield // *Pediatric bone and soft tissue sarcomas* / [Ed.] A. Pappo. — Berlin: Springer-Verlag, 2006. — P. 13–34.
52. Unni K. K. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10165 cases / K. K. Unni, C. Y. Inwards. — 6-th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. — 416 p.
53. Tumors of the bones and joints. AFIP atlas of tumor pathology / K. K. Unni, C. Y. Inwards, J. A. Bridge et al. / 4-th Ser., Fasc. 2. — Silver Spring: ARP Press. — 2005. — 399 p.
54. Vigorita V. J. Orthopaedic pathology / V. J. Vigorita, B. Ghelman, D. Mintz. — 2-nd ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. — 808 p.
55. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma / J. S. Wunder, G. Paulian, A. G. Huvos et al. // *J. Bone and Joint Surg.* — 1998. — Vol. 80-A, № 7. — P. 1020–1033.