

В.В. Григоровський

Інститут травматології та ортопедії АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: гігантоклітинні проліферативні ураження кісток, пухлини та пухлиноподібні ураження кісток, гістопатологія, диференціальна гістологічна діагностика, імуногістохімія.

Пам'яті видатного вченого-онкоморфолога України, чесної, доброї людини, професора Калерії Павлівни ГАНІНОЇ присвячується

НОМЕНКЛАТУРА, ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ГІГАНТОКЛІТИННИХ ПРОЛІФЕРАТИВНИХ УРАЖЕНЬ КІСТОК У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Резюме. Гігантоклітинні проліферативні ураження кісток складають збірну групу порівняно часто діагностованих захворювань, неоднорідну як за клініко-радіологічними проявами, так і у морфологічному та гістогенетичному відношенні. На матеріалі гістобіопсійного дослідження 170 патологічних осередків гігантоклітинної пухлини кісток, хондробластоми, телеангіектатичної остеосаркоми, фіброзних гістіоцитом, солітарної та аневризмальної кісткових кіст, метафізарного кісткового дефекту, бурої пухлини гіперпаратиреоїдизму, гігантоклітинної (репаративної) гранульоми розглянуті особливості їх структури, гістогенезу та деякі імуногістохімічні властивості. Наведені визначення цих нозологій у відповідності до Міжнародної гістологічної класифікації ВООЗ (1993) та обговорені питання їх гістологічної диференціальної діагностики.

ВСТУП

Існує певна група новоутворень різного генезу, що створюють для патогістолога значні діагностичні труднощі. Однією з морфологічних ознак цих пухлин є наявність різної кількості багатоядерних гігантських клітин (БЯГК). Ураження характеризуються досить швидким прогресуванням клініко-рентгенологічної картини та високою частотою таких ускладнень, як патологічні переломи, порушення поздовжнього росту довгих кісток, проростання у м'які тканини, метастазування тощо [1].

У матеріалах найбільших світових реєстрів кісткової онкопатології гігантоклітинні ураження (ГКУ) кісток посідають значне місце, а за складністю патогістологічної діагностики, мабуть, є найбільш важкими. Орієнтовна частка цих уражень у загальній масі біопсійного матеріалу визначається тим, які з них слід включати в перелік відповідно до існуючої номенклатури ВООЗ, а які — ні [2]. Пухлини, що відносяться до ГКУ, за даними Онкологічного наукового центру АМН РФ (Москва) склали 16,4% від загальної кількості пухлин кісток [3], за даними Центру кісткової патології клініки Мейо — 7,5% [4], за даними Довідкового центру ВООЗ з кісткової патології в Буенос-Айресі — 22,7% від загальної кількості пухлин та пухлиноподібних уражень кісток. ГКУ, що відносяться до пухлин, склали 12,6% від загальної кількості пухлин кісток; пухлиноподібні ГКУ — 54,8% від загальної кількості пухлиноподібних уражень кісток [5].

Наш досвід патогістологічної діагностики патології кісток свідчить, що багато патоморфологів ще недостатньо підготовлені з питань диференціальної

діагностики ГКУ. Найбільш типовими помилками як клініко-рентгенологічної, так і патогістологічної діагностики є такі діагнози: «злюккісна остеобластокластома», «остеобластокластома» у дітей віком до 10 років, «остеобластокластома з кістоутворенням», «поліморфноклітинна саркома», «фібросаркома» тощо.

Мета роботи — на основі даних літератури останнього 20-річчя та власного досвіду розглянути деякі питання номенклатури, гістогенезу та сучасної диференціальної гістологічної діагностики ГКУ кісток.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз проведено на матеріалі 170 біопсій, що склало 15,2% від усього числа кісткових новоутворень (пухлини та пухлиноподібні ураження), і який є другим за частотою після доброякісних хрящових пухлин у матеріалі ІТО АМН України. Декілька випадків (11), що включено до матеріалу, автор досліджував в Інституті патології Мюнхенського університету Людвіга-Максиміліана (PI LMU). Розподіл матеріалу за нозологічними формами та органами локалізаціями наведено в табл. 1.

Серед гістологічних методик, які застосовано в нашій лабораторії, — фарбування целоїдинових зрізів гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за методом Ван-Гізона; в окремих випадках, за необхідністю, використано гістохімічні методики: PAS-реакція та фарбування суданом IV. Працюючи у PI LMU, ми мали змогу досліджувати гістологічні зрізи, оброблені за імуногістохімічними методиками із застосуванням моноклональних антитіл до антигенів, що їх містять клітини певних ГКУ кісток.

Матеріал біопсійних досліджень хворих з ГКУ кісток

Нозології ГКУ кісток	Частота ураження кісток, абс. кількість							Всього за нозологіями
	стегнова	велико-гомількова	плечова	мало-гомількова	кістки передпліччя	таз, ребра, ключиця, груднина, хребет	інші кістки	
Гігантоклітинна пухлина без явних гістологічних ознак злоякісності	8	6	1	1	1	3	8	28
Гігантоклітинна пухлина злоякісна	—	—	1	—	—	—	2	3
Хондробластома	7	—	4	—	—	1	3	15
Телеангієктатична остеосаркома або остеосаркома з телеангієктатичним компонентом	2	—	1	—	1	—	—	4
Фіброзні гістіоцитоми	5	1	—	—	—	2	5	13
Солітарна кісткова кіста	10	—	2	—	—	1	2	15
Аневризмальна кісткова кіста	17	12	25	3	4	13	9	83
Метафізарний фіброзний дефект	2	2	1	—	—	—	—	5
Бура пухлина гіперпаратиреоїдизму	—	1	—	—	—	—	2	3
Гігантоклітинна (репаративна) гранульома	—	—	—	—	—	—	1	1
Загалом (за окремими локалізаціями)	51	22	35	4	6	20	32	170

ВИЗНАЧЕННЯ ВООЗ ТА СТИСЛА ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ НОЗОЛОГІЙ ГКУ КІСТОК

ГКУ загалом не складають морфогенетично однорідної групи, тобто наявність у тканині новоутворення БЯГК є лише спільною фенотиповою ознакою, хоча і дуже істотною, для гістологічної діагностики. Іншою важливою особливістю ГКУ кісток є накопичення в їх тканині макрофагів та інших представників моноцитарно-макрофагальної клітинної лінії. Загальну гістологічну картину ускладнює наявність неспецифічних, здебільшого запальних, інфільтратів змінного складу, остеокластів та проліферувальних стромальних клітин органа. Все це зумовлює той значний поліморфізм, який спостерігається при ГКУ кісток та створює труднощі для патогістологічної діагностики.

Далі курсивом подаються скорочені автором визначення ВООЗ перерахованих у табл. 1 нозологій та стисла характеристика їх цитологічно-гістологічних властивостей.

Гігантоклітинна пухлина (остеокластома, ГКП). Агресивна пухлина, що складається з веретеноподібних або овоїдних одноядерних клітин та гігантських клітин остеокластичного типу. ГКП у більшості місць біоптату має солідний характер, тобто утворює щільний скупчення-проліферати з одноядерних та БЯГК (рис. 1). Незважаючи на те, що сучасну назву ГКП одержала через наявність безлічі багатоядерних клітин, визначальну роль у її біологічній поведінці відіграють в основному одноядерні форми, які в доступній літературі мають назву «стромальні клітини», причому обидві клітинні популяції фенотипово неоднорідні [6]. Пухлинні клітини є серед як одноядерних, так і багатоядерних форм.

Одноядерні клітини округлі, овоїдні, рідше — веретеноподібні (рис. 2, 3), ядра мономорфні, великі, досить світлі, з порівняно великими ядерцями, цитоплазма невелика, межі цитоплазми невиразні (див. рис. 2). Подекуди досить часто трапляються фігури мітозів одноядерних клітин. У центральних ділянках пухлини одноядерні клітини не утворюють певного колагеноволокнистого, остеїдного або хондрідного матриксу, але на периферії, у разі не-

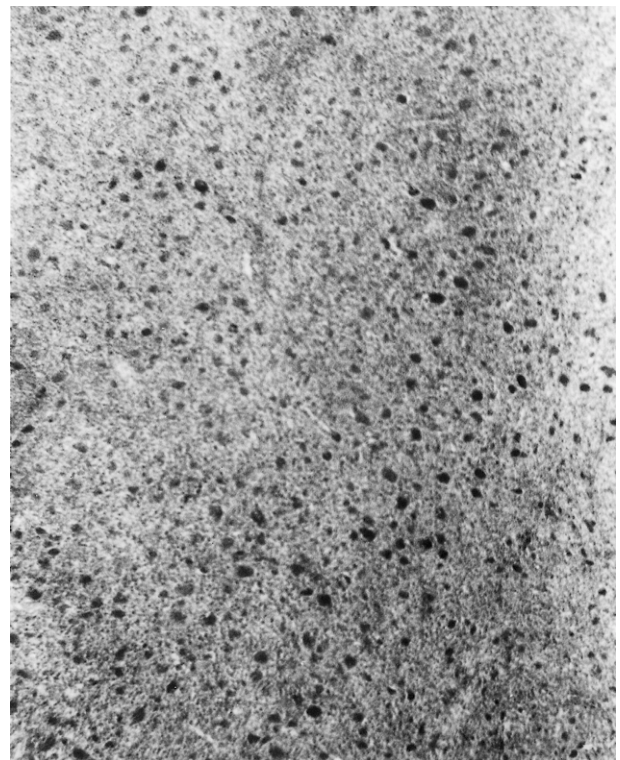


Рис. 1. Гігантоклітинна пухлина: загальний вигляд ділянки солідного типу. Гематоксилін та еозин; х 50

великого, недостатньо репрезентативного біоптату, можна виявити фіброз, остеїдоутворення, остеогенез, які розцінюються як реактивні зміни строми навколишнього кісткового мозку. БЯГК досить великі, містять декілька десятків ядер, причому скупчуються вони переважно у центрі клітини, ядра великі, за будовою аналогічні ядрам одноядерних клітин.

Хондробластома (ХБ). Доброякісна пухлина, утворена незрілими хондробластоподібними клітинами та багатоядерними остеокластоподібними гігантськими клітинами. ХБ при малому збільшенні мікроскопа справляє враження злоякісної пухлини: це одна з небагатьох доброякісних пухлин з таким ступенем гіперцелюлярності (рис. 4). Пухлинні клітини порівняно дрібні, з округлими або бобоподібними ядрами та чітко контурованою клітинною оболонкою, що відрізняє клітини ХБ від клітин ГКП (рис. 5). Але

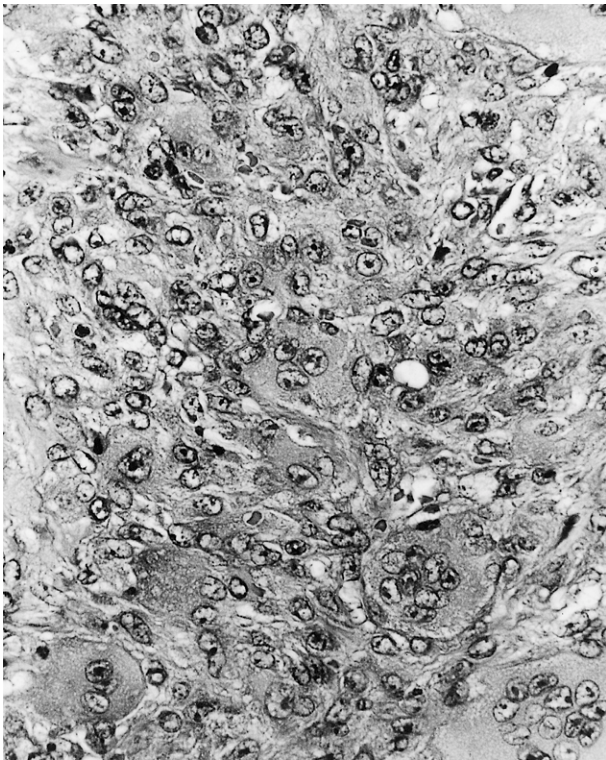


Рис. 2. Гігантоклітинна пухлина: округлі та овоїдні од-
ноядерні та багатоядерні клітини. Гематоксилін та еозин;
x 400

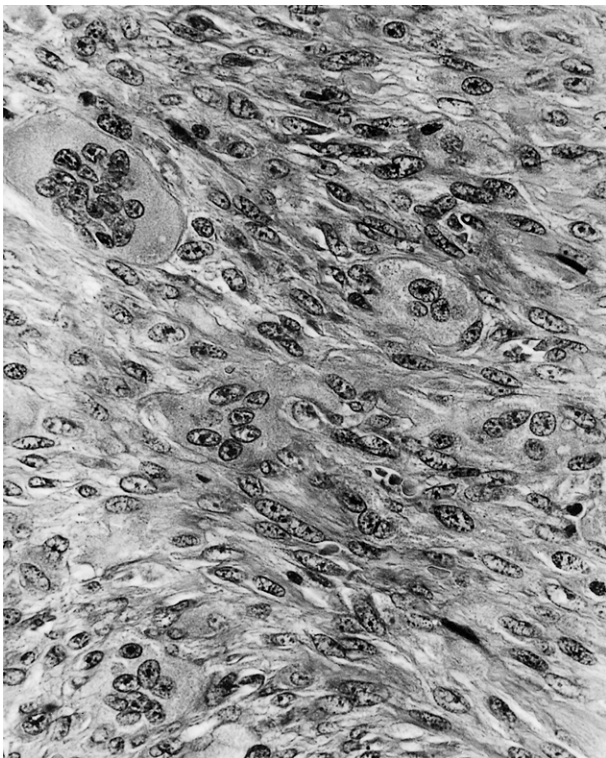


Рис. 3. Гігантоклітинна пухлина: ділянка з веретеноподіб-
ними одноядерними клітинами. Гематоксилін та еозин;
x 400

є і спільні морфологічні ознаки цих уражень: гіпер-
целюлярність та значна домішка БЯГК остеоклас-
тичного типу, а також поліморфні тканинні гемо-
рагії. Пухлинні хондробласти у багатьох місцях ство-
рюють атиповий хрящовий матрикс. Як і у ГКП, так
і у тканині ХБ можна спостерігати вторинне кісто-



Рис. 4. Хондробластома: загальний вигляд — солідні
ділянки чергуються з ділянками хондрійного матриксу.
Гематоксилін та еозин; x 20

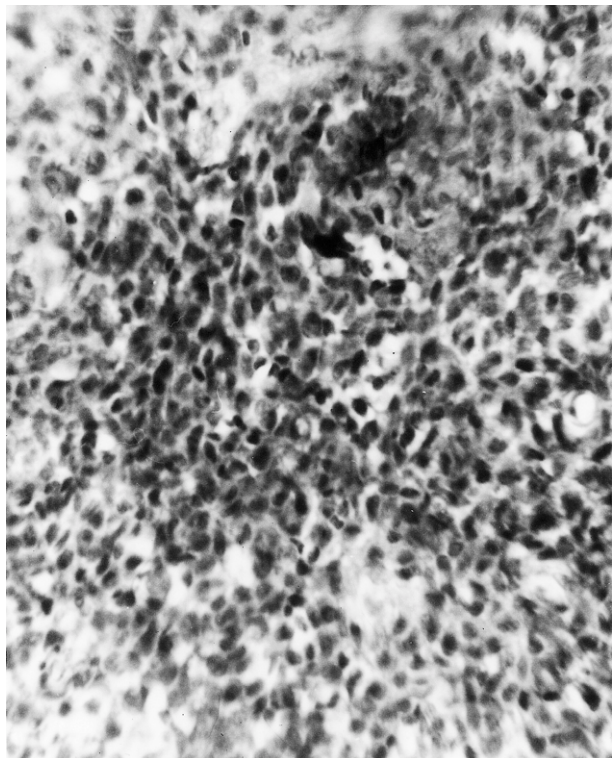


Рис. 5. Хондробластома: хондробластоподібні клітини та
дрібні ділянки хондрійного матриксу (темні). Гематок-
силін та еозин; x 200

утворення, що нагадує структуру аневризмальної
кісткової кісти.

Телеангіектатична остеосаркома (тОС). *Остеосар-
кома, що містить багато великих порожнин, заповне-
них кров'ю та розділених фіброзними септами.* Це
рідкісний гістологічний варіант остеосаркоми ви-

сокого ступеня злоякісності, що складає близько 1% всіх остеосарком [2]. Характерною структурною особливістю тОС є утворення коміркових порожнин, заповнених кров'ю, що мікроскопічно нагадують аневризмальну кісту. Септи між такими комірками побудовані з дво-, триядерних або й багатоядерних атипичних клітин саркоми, серед яких трапляються БЯГК типу остеокластів, що загалом дає підстави патогістологу діагностувати злоякісну ГКП (рис. 6). Вирішальним у діагностиці є наявність пухлинного остеогенезу або остеоїдоутворення атипичними клітинами.

Доброякісна фібозна гістіоцитома (дФГ). *Доброякісне ураження з фіброзної тканини пучкової будови, що містить БЯГК, гемосидерин та ксантомні клітини.* Істинну дФГ виявляють рідко, як правило, у хворих старшого віку або за наявності нетипових для метафізарного фібринозного дефекту локалізацій; тканина її утворена короткими безладно переплетеними пучками фібробластів, що виявляють різний ступінь активності синтезу колагену, але без ознак клітинної атипії; майже завжди у різній кількості наявні макрофаги: сидероцити, ксантомні клітини, а також в деякій кількості (іноді у значній) багатоядерних клітин типу остеокластів [7, 8].

Злоякісна фібозна гістіоцитома (зФГ). *Злоякісна пухлина, що характеризується пучками колагенових волокон та атипичними клітинами: фібробластоподібними, що утворюють короткі пучки або структури у вигляді спиць колеса, та округлими — з ознаками гістіоцитів та фагоцитарною активністю. Часто трапляються типові, а також атипичні БЯГК остеокластичного типу та безліч*

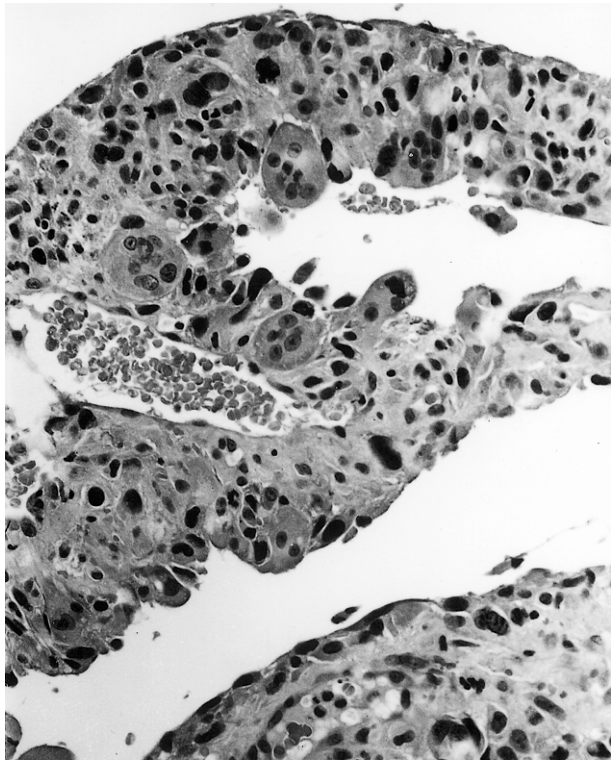


Рис. 6. Телеангіектатична остеосаркома: атипичні одноядерні, багатоядерні та гігантські клітини типу остеокластів у септи пухлинної тканини. Гематоксилін та еозин; x 250

клітин запального інфільтрату. Ця пухлина, на відміну від фібросаркоми, характеризується вираженим тканинним та клітинним поліморфізмом і гістогенетично неоднорідна: поряд з атипичними фібробластами, що утворюють довгі або (частіше) короткі завихрені та переплетені пучки, відзначається більше чи менше атипичних гістіоцитарних форм, а також звичайних остеокластів, що в цілому ускладнює проведення гістологічної діагностики (рис. 7). Осередок зФГ іноді поєднується з ділянками вторинного остеонекрозу, що є кістковим інфарктом [8–10]. У зФГ остеоїдоутворення пухлинними клітинами відсутнє, тканинний поліморфізм досить значний: чергуються ділянки пучково-плеоморфного, міксоїдного, гігантоклітинного та «запального» типу, у відповідності з якими розрізняють різні гістологічні варіанти зФГ [10, 11]. Деякі із згаданих гістологічних типів зФГ можуть співіснувати в одному осередку, що за наявності біоптату малого розміру може призвести до неточностей у визначенні гістологічного типу (рис. 8).

Солітарна кісткова кіста (СКК). *Однокамерна порожнина, заповнена світлою або кров'янистою рідиною та вилана оболонкою із сполучної тканини, в якій виявляють остеокласти.* Стінка СКК складається з волокнистої сполучної тканини неоднорідної структури та різного ступеня зрілості із скупченням фібрину, гемосидерину, базофільної цементоподібної речовини, наявні гігантські клітини типу остеокластів та чужорідних тіл, ліпіди та кристали холестерину; іноді є також мікрогеморагії, ділянки проліферації фібробластів, гістіоцитів та мононуклеарні запальні інфільтрати.

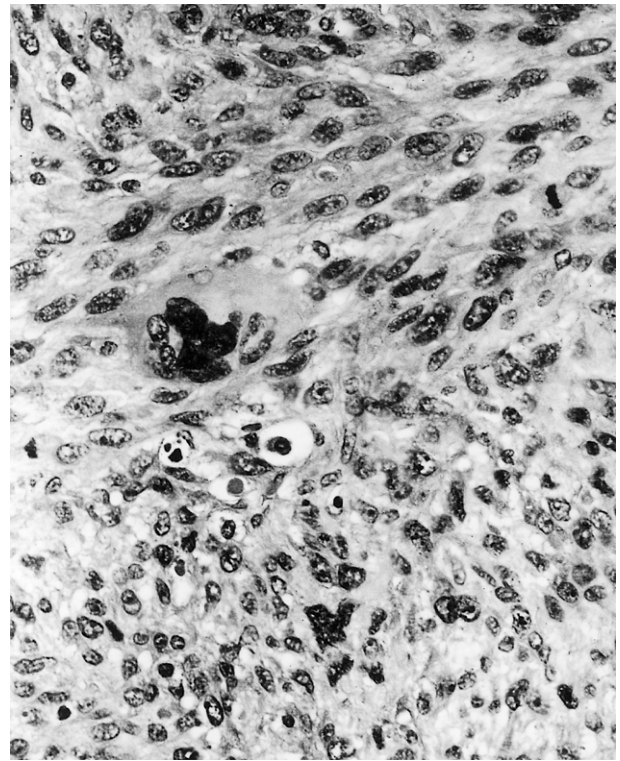


Рис. 7. Злоякісна фібозна гістіоцитома: пучково-плеоморфна ділянка. Гематоксилін та еозин; x 400

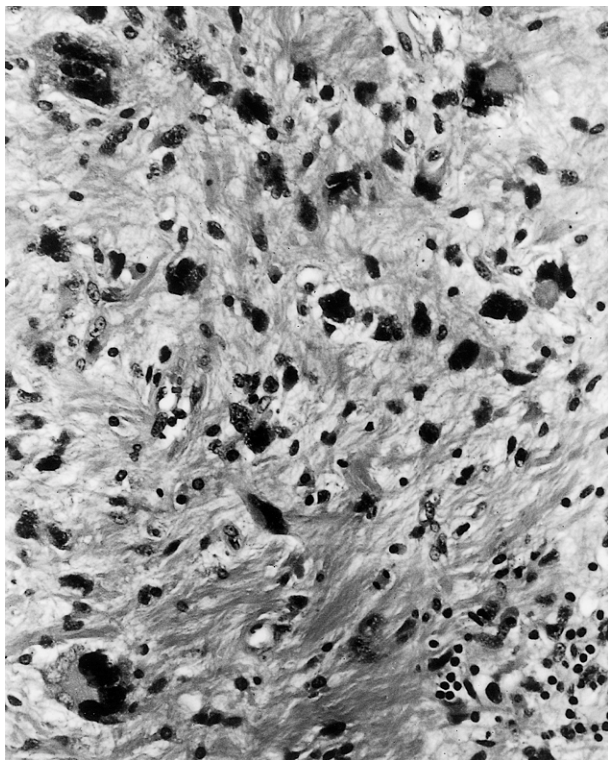


Рис. 8. Злоякісна фіброзна гістіоцитома: міксоїдно-гігант-ноклітинна ділянка. Гематоксилін та еозин; х 300

Аневризмальна кісткова кіста (АКК). *Остеолітичне багатокамерне ураження, комірки якого розділені фіброзно-остеоїдно-кістковими септами та заповнені кров'ю.* АКК характеризується вираженою тканинною атипією, що полягає в утворенні коміркової полікістозної структури нерегулярної будови, комірки заповнені свіжою чи гемолізованою кров'ю і/або серозною рідиною (рис.9). У капсулі і септах спостерігаються проліферативно-резорбтивні процеси різного ступеня активності (рис.10), у деяких випадках, коли осередок перебуває в стадії прогресії, проліферація фібробластів та інфільтрація БЯГК у септах виражені настільки різко, що патогістологу доводиться ретельно диференціювати АКК і найчастіше — ГКП, яка містить вторинні геморагічно-кістозні ділянки [1, 12–14].

Формування кістозних порожнин серед патологічно-зміненої тканини взагалі досить характерне для багатьох пухлин та пухлиноподібних уражень кісток. Перелік нозологій, наслідком яких може бути вторинне кістоутворення за типом АКК або СКК, включає ГКП, ХБ, метафізарний фіброзний дефект, еозинофільну гранульому, остеобластому, фіброзну дисплазію, остеосаркому тощо. Деякі автори відносять патологічні процеси, що супроводжуються значною резорбцією кісткової тканини та кістоутворенням, до так званого солідного варіанта АКК [15–18], проте інші автори, думку яких ми поділяємо, вважають, що доцільніше розглядати це явище як прояв вторинного кістоутворення за певної іншої нозології [5, 8, 19]. Така точка зору знаходить відображення у сучасній Гістологічній класифікації пухлин кісток.

Метафізарний фіброзний дефект (МФД). *Непухлинне фіброгістіоцитарне неосифіковане ураження кістки*

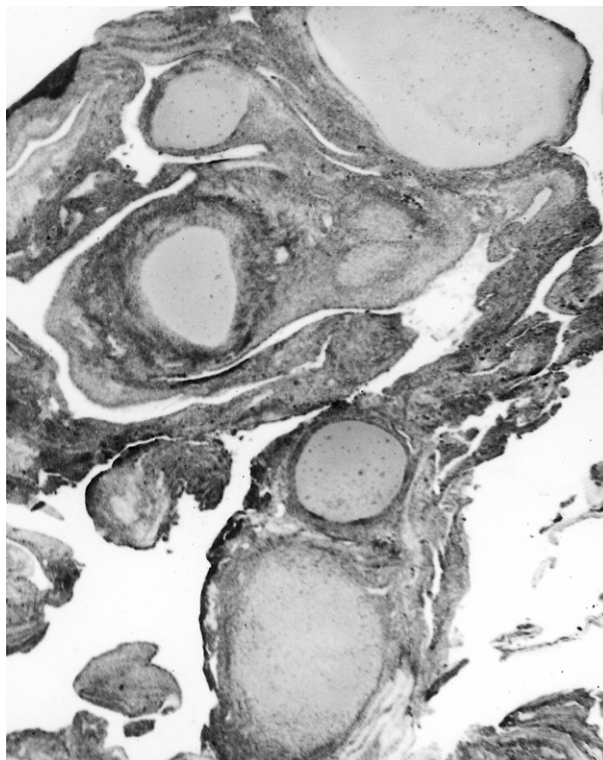


Рис. 9. Аневризмальна кісткова кіста: загальний вигляд капсулярно-септальних структур та ділянок геморагічної інфільтрації (світлі). Гематоксилін та еозин; х 30

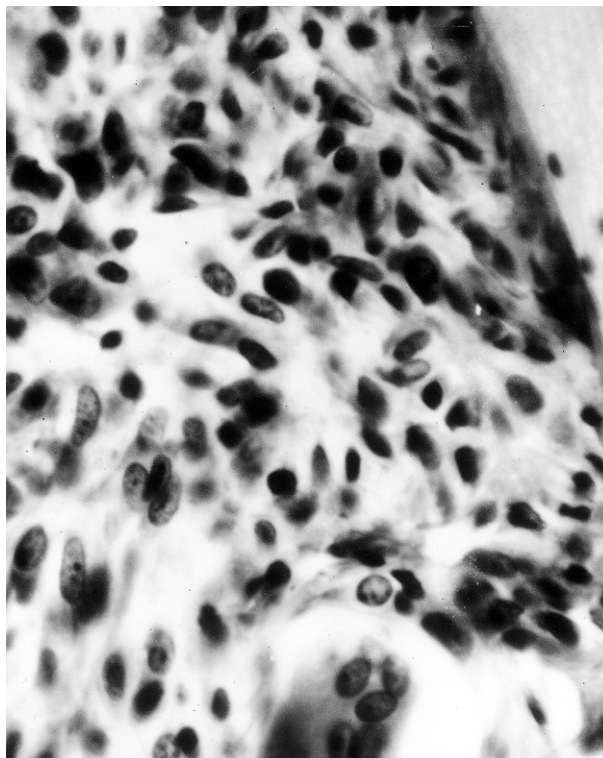


Рис. 10. Аневризмальна кісткова кіста: у клітинному складі септи переважають фібробласти, є також домішки макрофагів та мононуклеарів. Гематоксилін та еозин; х 400

неясної етіології. Гістологічно виявляються широкі поля патологічної фіброзної тканини, яка утворює короткі, віялоподібно або хаотично переплетені пучки, серед яких розташовані остеокластоподібні клітини, скупчення макрофагів, в тому числі сидероцитів

та ксантомних клітин (рис. 11, 12), запальні інфільтрати; в тканині іноді утворюються вторинні геморагічно-кістоподібні порожнини [4, 5, 8].

Бура пухлина гіперпаратиреоїдизму (БПГПТ). *Окреслене непухлинне ураження з безліччю остеокластичних гігантських клітин, багато васкуляризованою фіброзною тканиною, ділянками кістко- і остеїдоутворення та ознаками посиленої резорбції у навколишній кістковій тканині.* Гістологічна характеристика ураження полягає в розрошенні незрілої гіперцелюлярної сполучної тканини на місці осередку остеолізу. Ця тканина звичайно має характер пухкої або короткопучкової та містить безліч різних клітин: макрофагів, лімфоцитів, сидероцитів, БЯГК, які утворюють скупчення, що нагадують гранульому чужорідних тіл [5, 8]. На периферії такого осередку різко виражена перебудова кісткової тканини з переважанням остеорезорбції.

Гігантоклітинна (репаративна) гранульома (ГКРГ). *Нечасте непухлинне ураження, якому притаманна виражена фіброзна строма з ділянками геморагії та скупченнями БЯГК; часто помітне новоутворення кісткової тканини.* Гістологічно ураження дуже нагадує БПГПТ, і без додаткової клінічної інформації їх буває неможливо розрізнити. У кістках щелеп, хребців та особливо часто — у фалангах пальців верхніх та нижніх кінцівок визначається осередок остеолізу з проліферацією незрілої короткопучкової сполучної тканини (клітинна атипія відсутня) (рис. 13). У тканині ураження є ділянки розпушення з безліччю макрофагів, БЯГК остеокластичного типу, ділянками геморагічної інфільтрації, мікрокістами (рис. 14). Окрім інфільтративно-резорбтивних змін у патологічній

тканині спостерігається активний десмальний остеогенез у вигляді трабекул незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини, що оточені юними остеобластами [4, 8].

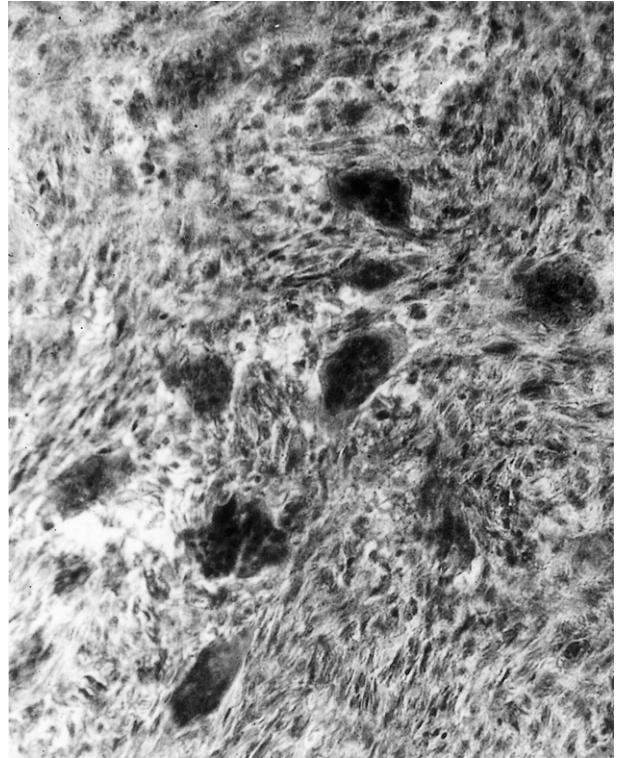


Рис. 12. Метафізарний фіброзний дефект: переплетені короткі фіброзні пучки, невеликі скупчення ксантомних клітин, гігантські клітини типу остеокластів. Гематоксилін та еозин; х 200

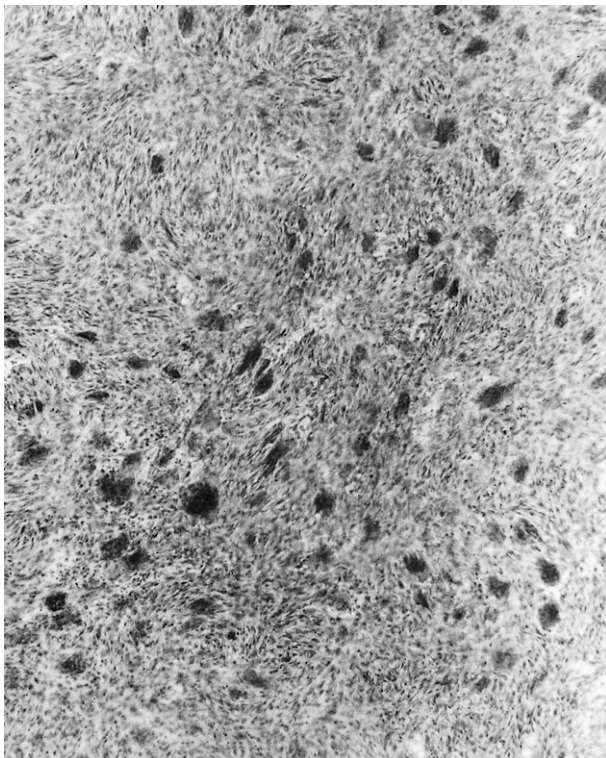


Рис. 11. Метафізарний фіброзний дефект: загальна картина ділянки з великою кількістю БЯГК. Гематоксилін та еозин; х 60



Рис. 13. Гігантоклітинна (репаративна) гранульома: загальний вигляд, кортекс фаланги пальця повністю зруйновано незрілою сполучною тканиною. Гематоксилін та еозин; х 40

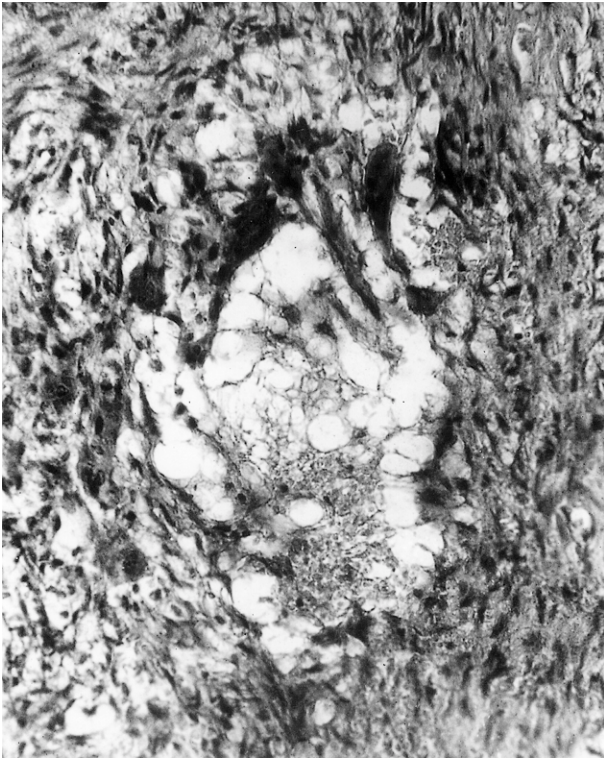


Рис. 14. Гігантклітинна (репаративна) гранульома: розпушення незрілої сполучної тканини у процесі формування мікрокісти. Гематоксилін та еозин; х 50

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІАЛЬНОЇ ГІСТОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГКУ КІСТОК

Клініко-рентгенологічні ознаки ГКУ кісток не мають вирішального значення, але іноді досить добре «орієнтують» щодо деяких нозологій. Так, швидке збільшення осередку ураження із «роздуттям» кістки більш характерний для АКК, ніж для справжньої ГКП. Вік дитини до 10 років часто протирічить діагнозу справжньої ГКП. Локалізація ураження у кістках пальців кисті та ступні свідчить, ймовірно, на користь ГКРГ, ніж справжньої ГКП.

У всіх ГКУ кісток, крім СКК, АКК та певної частини тОС, переважають ділянки проліферації солідного типу, звичайно нечітко відмежовані від навколишньої тканини незміненої гістоструктури. Тканина деяких ГКУ кісток на краю осередку може виявляти ознаки інфільтративного росту різного ступеня і навіть поширюватися на окістя. Ця ознака властива не тільки істинно злоякісним формам: тОС та зФГ, але й АКК у стадії прогресування, а також ХБ, ГКРГ. Ці самі ГКУ кісток, з точки зору остеорадіолога, характеризуються остеолізом, що у поєднанні з прогресуючим збільшенням об'єму патологічної тканини може свідчити на користь діагнозу злоякісної пухлини. Загалом, доки ретельно не зібрані, не проаналізовані та не оцінені численні гістологічні мікроскопічні ознаки патологічної тканини, із встановленням таких діагнозів, як «остеобластокластома», «злоякісна поліморфноклітинна саркома», «злоякісна ГКП», не слід поспішати,

навіть за умови домінування симптому численності БЯГК. У більшості ГКУ кісток гігантклітинна реакція є гетерогенною, часто носить реактивний характер і не вона, а проліферати одноядерних клітин визначають гістогенез та сутність ураження. Отже, саме вони повинні бути ключовими у диференціальній гістологічній діагностиці.

Майже всім ГКУ, а також деяким іншим ураженням кісток, що не належать до цієї групи, властива важлива ознака, яка є найбільш характерною для АКК: наявність серед гіперцелюлярної сполучної тканини ділянок геморагічної інфільтрації (можливо, зі збереженням так званого тканинного кровоплину) з розрідженням тканинної структури проліферату аж до утворення мікро- або макрокіст (АКК, ГКРГ) (рис. 15). Вторинні кісткові кісти, що нагадують АКК або СКК, або такі, що не мають виражених капсулярно-септальних структур, описані багатьма авторами як ГКП, ХБ, МФД, ГКРГ, БПППТ, що також утруднює проведення гістологічної диференціальної діагностики [8, 20]. В той же час за умови первинної АКК в її капсулярно-септальних структурах можна виявити солідні ділянки, де серед фібробластичних проліфератів є значна домішка макрофагальних форм та БЯГК, які через гіперцелюлярність справляють враження пухлини.

Цитологічні особливості, важливі для діагностики, найбільш характерні для злоякісних форм ГКУ кісток: тОС та зФГ. Тканина септ тОС складається із фібробластоподібних та остеобластоподібних атипичних клітин. Іноді атипія виражена різко, а остеодуотворення, характерне для тОС, мінімальне, що створює діагностичні труднощі. Клітини ГКП по-



Рис. 15. Гігантклітинна пухлина: ділянка з вторинним кістотворенням (світлі поля, септи). Гематоксилін та еозин; х 40

рівняно мономорфні, але в деяких випадках гіперцелюлярність, мізерність матриксу, великі ядра, численність мітозів (особливо по краю некрозів та геморагій) у багатьох випадках схилиють патогістолога до висновку про злоякісний варіант ГКП. Питання про гістогенез злоякісної ГКП не вирішене, оскільки у багатьох роботах заперечується відповідність між гістологічними особливостями та клінічними ознаками ГКП, отже, прогнозування перебігу лише за гістологічними властивостями пухлини ненадійне [4, 5, 8]. В доступній літературі описано багато випадків ГКП без явних гістологічних ознак злоякісності, проте таких, що метастазували [1, 21–24]. В той же час ГКП з підозрою на малігнізацію (довгопучкові гіперцелюлярні ділянки, великі гіперхромні ядра та ядерця, численність мітозів, некрози та геморагії) не мали клінічних ознак злоякісності.

ДЕЯКІ ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГКУ КІСТОК

Сучасна диференціальна діагностика новоутворень кісток не обмежується клініко-радіологічним та патогістологічним дослідженнями, а передбачає також використання молекулярно-біологічних, молекулярно-генетичних підходів для аналізу матеріалу із застосуванням методів: імуногістохімічного, проточного ДНК-аналізу із визначенням плоідності ядер, цитогенетичного дослідження каріотипу клітин, електронної мікроскопії тощо. За результатами імуногістохімічного дослідження діагностично інформативною є не тільки наявність експресії певних антигенів у клітинах патологічного осередку ГКУ, але також її відсутність (табл. 2).

ГКП складається щонайменше з трьох ліній пухлинних клітин: одноядерних — похідних моноцитів, попередників остеокластів та фібробластів і багатоядерних (також пухлинних) остеокластів [6, 26]. Частина одноядерних та багатоядерних клітин експресує антиген, що виявляється реакцією з моноклональними антитілами (мкАТ) до похідних моноцитарно-макрофагального ряду (рис. 16).

ХБ майже повністю складається з пухлинних (не атипових) попередників хрящових клітин — хондробластів, які продукують гіпермінералізований хондродний матрикс. Проте автори недавно опублікованої статті [27] на основі даних імуногістохімічного аналізу ХБ встановили більшу подібність її мат-

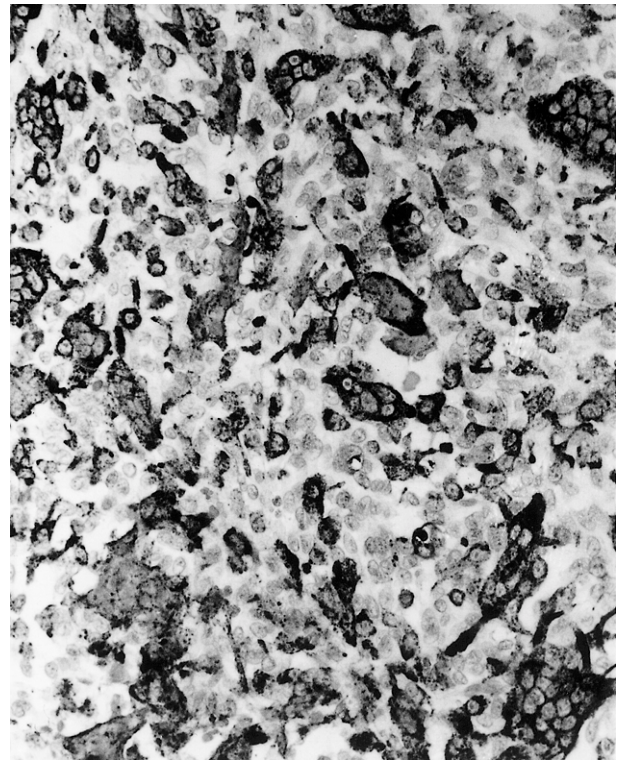


Рис. 16. Гігантоклітинна пухлина: експресія антигену CD68 у одноядерних та багатоядерних клітинах. Імуногістохімічна реакція, x 200

риксу до матриксу незрілої кісткової тканини, ніж до хрящової.

тОС, злоякісну природу яких у більшості випадків можна досить чітко встановити, вже за даними гістологічного дослідження клітин септ, у разі слабкої вираженості клітинної атипії можуть бути ідентифіковані шляхом визначення активності лужної фосфатази, експресії віментину, остеокальцину, остеонектину та актину.

Атипові клітини зФГ, як і інші саркоми, експресують віментин, до того ж реагують з антитілами до альфа-1-антитрипсину (рис. 17) та антигену CD68 — маркерів моноцитів-макрофагів, що в сукупності свідчить про гістогенетичний диморфізм пухлини: участь фібробластичної та моноцитарно-макрофагальної пухлинних ліній [8, 11, 26].

Клітини, що звичайно інфільтрують септи АКК, виявляють експресію маркерів моноцитів-макрофагів (альфа-1-антитрипсин та лізозим) і не виявляють експресії фактора VIII, що є характерним для клітин ендотелію. Цим доведено, що вистілка кіст не має ендотеліальної природи [28].

Таблиця 2

Основні імуногістохімічні та гістоензиматичні маркери ГКУ кісток [8, 16, 25, 26]

Нозологія	Лужна фосфатаза	Кисла фосфатаза	Альфа-1-антитрипсин	Віментин	Блок S-100	Лізозим	Антиген CD68	Остеокальцин
Гігантоклітинна пухлина, одноядерні клітини	–	+/-	-/+		–	+/-	+	–
Гігантоклітинна пухлина, багатоядерні клітини	–	+/-	+/-		–	+/-	+	–
Хондробластома	–		–	+	+	–		-/+
Аневризмальна кісткова кіста	+		+/-		–	+/-		
Метафізарний фіброзний дефект			+	+	–			–
Злоякісна фіброзна гістіоцитома	-/+		+	+	–	+/-		–
Телеангіектатична остеосаркома	+		+/-	+	+/-	+	-/+	+
Гігантоклітинна репаративна гранульома			+/-		–	–		

Примітки: + реакція позитивна; +/- реакція частіше позитивна; -/+ реакція частіше негативна; – реакція негативна.

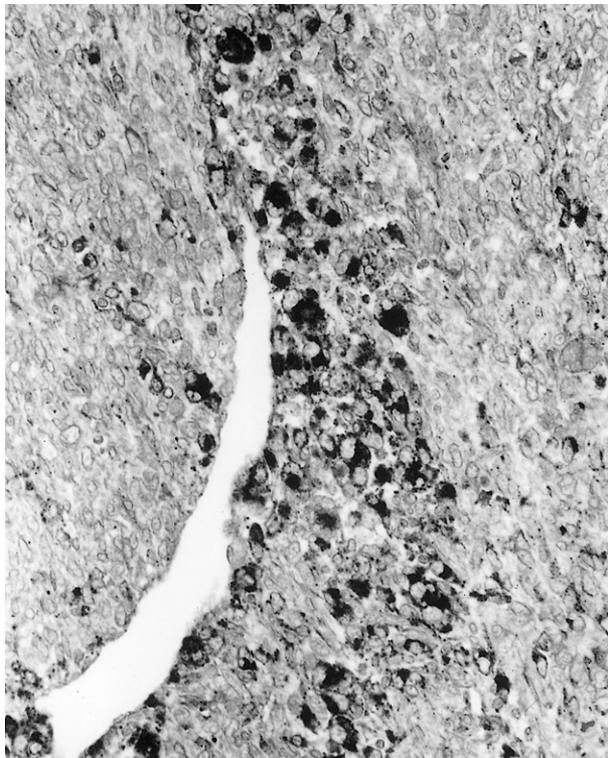


Рис. 17. Злоякісна фіброзна гістіоцитома: експресія антигену альфа-1-антитрипсину одноядерними клітинами. Імуногістохімічна реакція, x 200

Крім ідентифікації певних маркерів антигенів, у патогістологічній діагностиці застосовують імуногістохімічне визначення маркерів мітотичної активності пухлинних клітин. Так, мкАТ Ki-67 дозволяє оцінити частку популяції пухлинних клітин, які перебувають у пізній фазі G1, фазі S та ранній фазі G2 мітотичного циклу (рис. 18). Це є більш точним показником, ніж визначення мітотичного індексу, який є інформативним лише щодо фази M [29, 30].

ВИСНОВКИ

1. ГКУ кісток складають збірну групу порівняно часто діагностованих захворювань (пухлин та пухлиноподібних уражень), неоднорідну як за клініко-рентгенологічними проявами, так і у морфологічному та гістогенетичному відношенні.

2. Диференціальна діагностика в багатьох, якщо не в усіх, випадках ГКУ кісток передбачає виконання у хворого відкритої біопсії або трепанобіопсії та проведення ретельного гістологічного дослідження.

3. Важливу роль у визначенні нозології ГКУ кісток відіграють сучасні методи морфологічного дослідження, зокрема імуногістохімічні, більш широкі впровадження яких у клінічну практику сприятиме покращанню гістологічної диференціальної діагностики цих захворювань.

Автор висловлює подяку співробітникам Інституту патології Мюнхенського університету Людвіга-Максимиліана: директору проф. U. Loehrs та проф. A. Nerlich за надану можливість використати матеріали з архіву PI LMU, устаткування для виготовлення мікрофотографій, спеціальну літературу та отримані консультації.

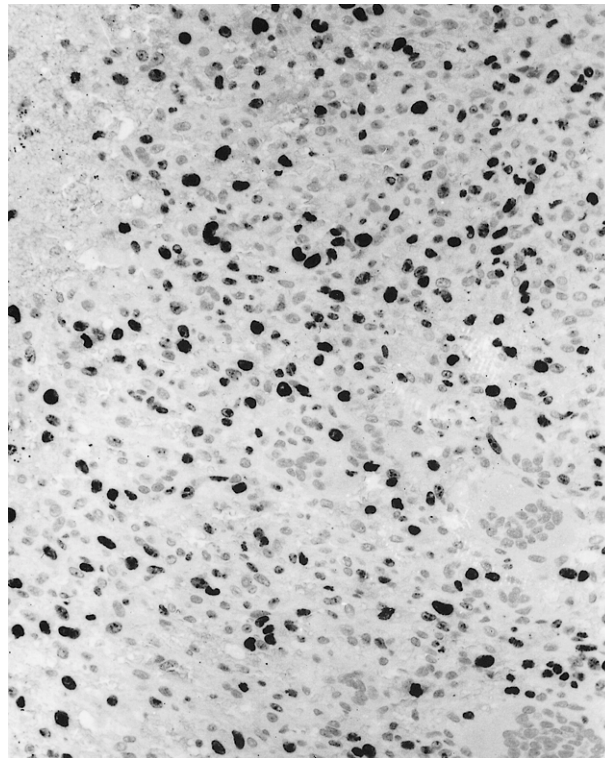


Рис. 18. Гігантоклітинна пухлина: велика частка одноядерних клітин, що проліферують. Імуногістохімічна реакція з мкАТ до антигену 67; x 140

ЛІТЕРАТУРА

1. **Mirra JM.** Bone Tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. 1831 p.
2. **Schajowicz F.** Histological Typing of Bone Tumours; 2nd ed. Berlin: Springer, 1993. 128 p.
3. **Трапезников НН, Еремина ЛА, Амирасланов АТ, Синюков ПА.** Опухоли костей. Москва: Медицина, 1986. 302 с.
4. **Unni KK.** Dahlin's Bone Tumors; 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. 470 p.
5. **Schajowicz F.** Tumors and tumorlike lesions of bone. Pathology radiology and treatment. Berlin: Springer, 1994. 649 p.
6. **Goldring SR, Schiller AL, Mankin HJ, et al.** Characterization of cells from human giant cell tumors of bone. Clin Orthop Rel Res 1986; (204): 59–75.
7. **Exner GU, von Hochstetter AR, Uehlinger K.** «Benignes fibroses Histiocytom» des distalen Femurmetaphyse. Z Orthop 1990; **128** (3): 308–12.
8. **Dorfman HD, Czerniak B.** Bone Tumors. St. Louis: Mosby, 1998. 1261 p.
9. **Mirra JM, Bullough PG, Marcove RC, et al.** Malignant fibrous histiocytoma and osteosarcoma in association with bone infarcts. J Bone Joint Surg 1974; **56-A** (5): 932–40.
10. **Huvos AG, Heilweil M, Bretsky SS.** The Pathology of malignant fibrous histiocytoma of bone. Am J Surg Pathol 1985; **9** (12): 853–71.
11. **Brooks JSJ.** Disorders of Soft Tissue. B: Diagnostic Surgical Pathology; ed. S.S.Sternberg; 3d ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; (1): 131–221.
12. **Волков МВ, Лавришева ГИ, Баева АВ, Бережной АП.** Остеобластокластома у детей и подростков. Ортопед травматол 1985; (10): 9–13.
13. **Vergel de Dios AM, Bond JR, Shives TC, et al.** Aneurysmal bone cyst: a clinicopathologic study of 238 cases. Cancer 1992; **69** (12): 2921–31.
14. **Григоровский ВВ.** Аспекты клинической патологии, морфологической дифференциальной диагностики и патогенеза аневризмальных костных кист. Ортопед травматол 1999; (3): 122–7.

15. **Sanerkin NG, Mott MG, Roylance J.** An unusual intraosseous lesion with fibroblastic, osteoclastic, osteoblastic, aneurysmal and fibromyxoid elements. «Solid» variant of aneurysmal bone cyst. *Cancer* 1983; 51 (12): 2278–86.

16. **Oda Y, Tsuneyoshi M, Shinohara N.** «Solid» variant of aneurysmal bone cyst (extragnatic giant cell reparative granuloma) in the axial skeleton and long bones. *Cancer* 1992; 70 (11): 2642–9.

17. **Inwards CY, Unni KK.** Bone Tumors. B: Diagnostic Surgical pathology, ed. S.S.Sternberg, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; (1): 263–315.

18. **Бережний АП, Бурдыгин ВН, Снетков АИ и др.** «Солидный» вариант аневризальной кисты кости. *Вестн травматол ортопед* 1999; (1): 38–45.

19. **Huvos AG.** Bone Tumors. Diagnosis, treatment, and prognosis. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1991. 784 p.

20. **Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E.** Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases. *Radiology* 1978; 126 (1): 75–83.

21. **Ladanyi M, Traganos F, Huvos AG.** Benign metastazing giant cell tumors of bone: A DNA flow cytometric study. *Cancer* 1989; 64 (7): 1521–6.

22. **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.

23. **Sanjay BKS, Kadhi SM.** Giant cell tumour of bone with pulmonary metastases. A report of three cases. *Int Orthop* 1998; 22 (3): 200–4.

24. **Lewis JJ, Healey JH, Huvos AG, Burt M.** Benign giant-cell tumor of bone with metastasis to mediastinal lymph nodes. A case report of resection facilitated with use of steroids. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A (1): 106–10.

25. **Clohisey DR, Vorlicky L, Oegema ThR, et al.** Histochemical and immunohistochemical characterization of cells constituting the giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Rel Res* 1993; (287): 259–65.

26. **Rosenberg AE. Bone Tumors.** In: Diagnostic Immunopathology; ed. R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey; 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 633–49.

27. **Aigner Th, Loos S, Inwards C, et al.** Chondroblastoma is an osteoid-forming, but not cartilage-forming neoplasm. *J Pathol* 1999; 189 (4): 463–9.

28. **Allez JU, Schulz A.** Immunohistochemical markers (endothelial and histiocytic) and ultrastructure of primary aneurysmal bone cysts. *Hum Pathol* 1986; 17 (1): 39–45.

29. **Jasani B, Schmid KW.** Immunocytochemistry in diagnostic histopathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993. 198 p.

30. **Thor AD, Edgerton SM.** Cellular markers of proliferation and oncogenes. In: Diagnostic Immunopathology; ed. R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey; 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 669–84.

RANGE, HISTOLOGIC PECULIARITIES AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GIANT-CELL PROLIFERATIVE BONE AFFECTIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

V.V. Hryhorovsky

Summary. *Giant-cell proliferative bone affections comprise a group of fairly frequent disorders, which is heterogeneous in terms of both clinicroadiological manifestations and morphological/histogenetic respects. Peculiarities of their structure, histogenesis, and certain immunohistochemical features were investigated using hystobioptic material from 170 pathologic foci of giant-cell bone tumors, chondroblastomas, telangiectatic osteosarcomas, fibrous histiocytomas, solitary and aneurysmic osteocytomas, metaphysial bone defects, brown tumors of hyperparathyroidism, and giant-cell (reparative) granulomas. Definitions of the above-mentioned nosologies are provided in terms of the WHO International Hystological Classification (1993) and their hystologic differential diagnosis is discussed.*

Key Words: giant-cell proliferative bone affections, tumors and tumor-like bone affections, hystopathology, differential hystologic diagnosis, immunohystochemistry.

Адреса для листування:

Григоровський В.В.

01054, Київ, вул. Воровського, 27

Інститут травматології та ортопедії АМН України