

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>→ ПРЕДИСЛОВИЕ.</b>	<b>3</b>
<b>→ ГЛАВА 1</b>	
<b>СТАНДАРТИЗАЦИЯ И АЛГОРИТМ РЕНТГЕНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ.</b>	<b>6</b>
Стандартизация и алгоритм рентгено-морфологического исследования костных препаратов.	8
Классификация опухолей костей, ВОЗ 2020.	10
Терминология, применяемая в костной патологии.	12
Основы лучевой диагностики костных опухолей.	15
Морфологическое исследование костных препаратов.	26
Варианты оформления протоколов исследования.	
Дополнительные молекулярно-генетические тесты.	31
Литература.	42
<b>→ ГЛАВА 2</b>	
<b>МОРФОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОД РАЗЛИЧНЫМИ УГЛАМИ ЗРЕНИЯ. ЗНАЧЕНИЕ РЕНТГЕНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОПОСТАВЛЕНИЯ В КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ.</b>	<b>44</b>
Морфология костной ткани под различными углами зрения.	
Значение рентгено-морфологического сопоставления в костной патологии.	46
Взаимодействие рентгеновских лучей с костными и мышечными структурами.	47
Основные статистические данные, принимаемые во внимание при проведении рентгено-морфологического анализа.	52
Основные типы рентгенологических изображений в костной патологии.	52
Типы периостальной реакции.	57
Внеклеточный матрикс.	62
Дополнительные лучевые методы исследования.	71
Прямая томография.	72
Компьютерная томография.	74
Магнитный резонанс.	75
Заключение.	78
Литература.	80
<b>→ ГЛАВА 3</b>	
<b>ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕОБРАЗУЮЩИЕ ОПУХОЛИ.</b>	<b>82</b>
Энхондрома.	84
Периостальная хондрома.	91
Хондрома мягких тканей.	92

Множественный хондроматоз (энхондроматоз, болезнь Олье).	97
Синдром Маффуччи.	100
Остеохондрома.	100
Эпифизарная остеохондрома (болезнь Тревора).	108
Аномальная (причудливая) паростальная костно-хрящевая пролиферация (болезнь Нора).	108
Подногтевой экзостоз.	111
Синовиальный хондроматоз.	113
Редкие локализации синовиального хондроматоза.	
Синовиальный хондроматоз позвоночника и височно-челюстного сустава.	117
Хондробластома.	122
Хондромиксоидная фиброма.	127
Остеохондромиксома.	131
Литература.	132

## → ГЛАВА 4

### **ХОНДРОСАРКОМА. 138**

Сопоставление критериев лучевой и гистологической диагностики злокачественных хрящеобразующих опухолей костей. Хондросаркома костей.	140
Высокодифференцированная хондросаркома (low grade).	
(Центральная Атипичная хрящевая опухоль/хондросаркома grade 1.	
Вторичная периферическая атипичная хрящевая опухоль/хондросаркома grade 1.)	140
Хондросаркома high grade.	148
Вторичная периферическая хондросаркома grade 2 и 3.	164
Периостальная хондросаркома.	169
Мезенхимальная хондросаркома.	171
Светлоклеточная хондросаркома.	174
Дедифференцированная хондросаркома.	177
Экстраскелетная хондросаркома/экстраскелетная миксоидная хондросаркома.	183
Электронная микроскопия.	184
Заключение.	185
Литература.	186

### → СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ. 191

## Морфологическое исследование костных препаратов

Морфологическое исследование костных препаратов отличается рядом особенностей, включающих обязательное предварительное изучение рентгенограмм, адекватное выпиливание костного образца и применение методов декальцинации. Знакомство с рентгенологической картиной представляется принципиально важным для патолога, исследующего костный биоптат.

Лучевые методы отражают анатомические и физиологические изменения, происходящие в кости. При проведении дифференциальной диагностики рентгенолог основывается на статистической вероятности соответствия рентгенологических и морфологических изменений. Патолог полагается на знание того, как наблюдаемые им изменения в кости отражаются на рентгенограмме, патолог сравнивает и сопоставляет каждый последующий случай с предыдущим, тем самым накапливая опыт и уверенность в правильности морфологического диагноза.

Хрящевой матрикс практически полностью представлен гиалиновым хрящом и в отсутствие в его структуре кальция неотличим по плотности от воды. Как нормальный, так и опухолевый гиалиновый хрящ растет дольками, в виде групп пролиферирующих хондроцитов, что наблюдается при подрастании хрящевых структур к кортикальной пластинке.

Гиалиновый хрящ лишен кровеносных сосудов и способен перемещать питательные вещества путем диффузии на расстояние до 2 см. Опухолевый хрящ, по мере роста перестает обеспечивать себя питанием, подвергается ишемии и изменениям pH матрикса, что приводит к отложению извести и появлению плотных включений, видимых на рентгенограммах. Вторичный некроз хрящевой ткани приводит к замене хрящевой ткани на костную вследствие процесса энхондрального окостенения. Если кость формируется в центрах хрящевой дольки, то образуются структуры наподобие «воздушной кукурузы», если по периферии, то в виде замкнутых или изломанных колец (Рис. 14).

Фиброзная или клеточная ткань на рентгенограммах выглядит литическим очагом и прежде, чем стать

видимой, должна заместить достаточный объем ткани в пораженной кости.

Диагностика костного очага невозможна без контроля чувствительными лучевыми методами. Корреляция между рентгенологической картиной и морфологическими признаками является основополагающим принципом диагностики костных новообразований. Решение вопроса о методе взятия морфологического материала, также должно быть коллегиальным. Открытая биопсия, как правило предоставляет более информативный материал для патолога, а также в меньшей мере сопровождается компрессией и повреждением ткани.

Срочное исследование замороженных срезов с костными включениями затруднено, но возможно. Непосредственно опухолевая ткань, как правило, зна-

Рис. 14.  
Хондросаркома бедренной кости.



чительно мягче, чем костная ткань по периферии очага поражения. Всегда существует возможность выделить более мягкие фрагменты ткани для приготовления замороженных срезов. Выбранный метод позволяет оценить, адекватно ли взят материал для последующего планового гистологического исследования. Все костные препараты должны обязательно фиксироваться и подвергаться декальцинации в той или иной степени, за выборочным исключением мягкотканых фрагментов. Рекомендуется более длительная фиксация, чем для других тканей. Правильно фиксируются лишь тонкие срезы толщиной 3 или 4 миллиметра. Для выпиливания подобных препаратов применяются специальные пилы, достаточно мощные и способные выпиливать образцы повышенной плотности. (Рис. 15А,Б)

При исследовании суставов необходимо оценивать состояние поверхности суставного хряща, субартикулярной кости, синовиальной оболочки.

Важно правильно выбрать проекцию, в которой выпиливается костный объект, что во многом зависит от результатов клинического обследования. Настоятельно рекомендуется выполнение рентгенологического исследования препарата с последующей цифровой документирующей фотографией и описанием поверхностей удаленной кости, размеров, локализации и характера ткани опухоли (Рис. 16).

Особенно важно отражать в протоколе состояние кортикальной пластинки, эндоста, периоста, а также прилежащих мягких тканей. Обязательно фиксируется состояние краев резекции, в том числе костномозгового канала. Если операции предшествовала пункционная биопсия, исследуется весь канал по ходу манипуляции, включая мягкотканый компонент и кожу, а также послеоперационный рубец.

Опухолевый узел необходимо сфотографировать до начала дальнейших манипуляций. Поверхность опиленного объекта необходимо промыть под струей воды мягкой губкой и освободить от костных опилок. Рекомендуется сопоставить длинную ось фотокамеры с длинной осью опухолевого узла с тем, чтобы опухоль полностью поместилась в рамку фотоаппарата. В дальнейшем выполняется приготовление картограммы или выбор фрагментов опухолевого узла для диагностики. (Рис. 17,18)

Возможны варианты приготовления образцов опухоли для гистологического исследования. Картограмма приготавливается из декальцинированной костной пластинки толщиной до 0,5 см. Фрагменты костной ткани и опухоли могут быть сформированы в отдельные блоки на усмотрение врача патолога. Мягкотканый компонент опухоли исследуется сразу после фиксации.

Процесс декальцинации заключается в удалении из ткани ионов



Рис. 15 А, Б. Различные модели ленточных пил для макроскопического исследования костных препаратов. Основная задача врача заключается в детальном исследовании всей площади опухолевого узла и приготовление максимально тонкой пластинки для дальнейшей декальцинации.

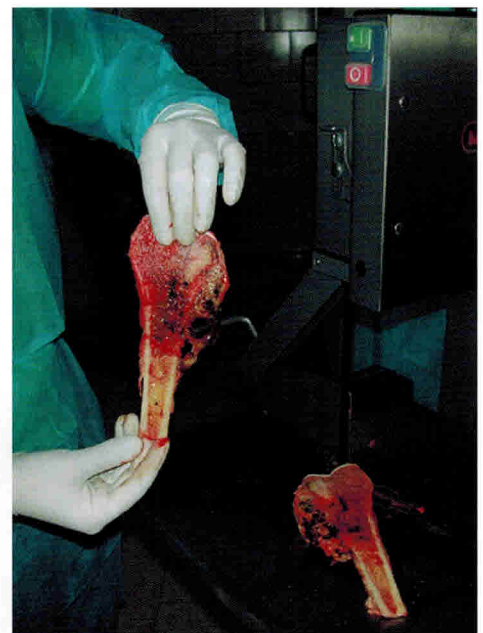


Рис. 15Б.

кальция. В рутинной практике это достигается применением сильных кислот диссоциирующих на водород и соответствующий анион. Ионы водорода активизируют активность ионов кальция и растворяют кристаллы гидроксиапатита. Основным преимуществом метода является скорость реакции. Однако метод декальцинации кислотой обладает рядом отрицательных качеств. Процесс приготовления образцов не может быть закончен до полного растворения кальция. После обработки сильными кислотами ткани плохо окрашиваются. Кислота повреждает структуру белков ДНК/РНК и создает технические сложности для молекулярно-биологических и иммуногистохимических исследований.

Альтернативным методом является декальцинация в растворе ЭДТА (этилен диамин тетраацетат). Метод проводится в нейтральной среде. Процесс долгий и применяется для декальцинации столбиков (трепанов) ткани костного мозга. Процесс декальцинации возможен сильными (азотная) и слабыми (муравьиная) кислотами, последний метод предпочтительней, так как в меньшей степени повреждает белковые структуры тканей.

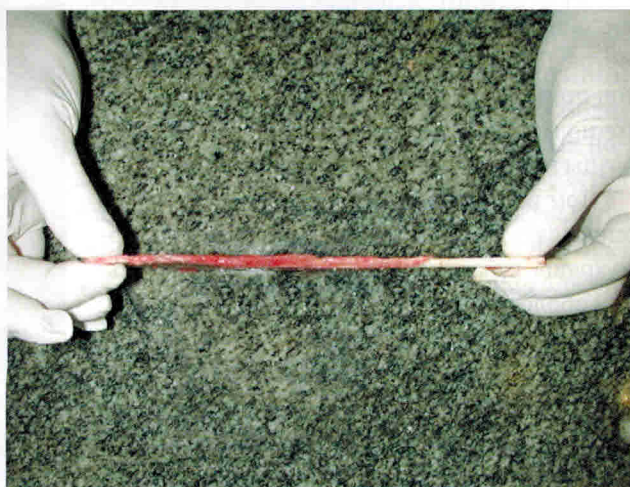
В каждом конкретном случае применяемые методы могут изменяться в зависимости от целей и поставленных задач. Для оценки степени патоморфоза опухоли вредна излишняя декальцинация, повреждающая ядра клеток и не позволяющая получить адекватное окрашивание. Для диагностики важна скорость морфологического ответа. Для оценки изменений в костном мозге важны сохранные костные структу-

**Рис. 16.**  
Макропрепарат. Гигантоклеточная опухоль. Проксимальный отдел большеберцовой кости на распиле. Опухолевый узел кистозно-солидного строения. Состояние после лечения деносумабом.



ры и четко окрашенный ядерный хроматин. Степень декальцинации образцов рекомендуется оценивать повторными рентгенологическими исследованиями.

В качестве иллюстрации и важности соблюдения алгоритма исследования костных опухолей, приводим клинический пример. Пациент 34 лет с опухолью бедренной кости находился на лечении с диагнозом гигантоклеточная опухоль со вторичной аневризмальной кистой. Диагноз был поставлен на основании пункционной биопсии зон опухоли без признаков злокаче-



**Рис. 17.** Макропрепарат. Толщина костной пластинки.

ственного роста. При исследовании всего опухолевого узла, был установлен диагноз низкодифференцированной остеосаркомы. (Рис. 19,20,21,22), (Рис. 23,24).

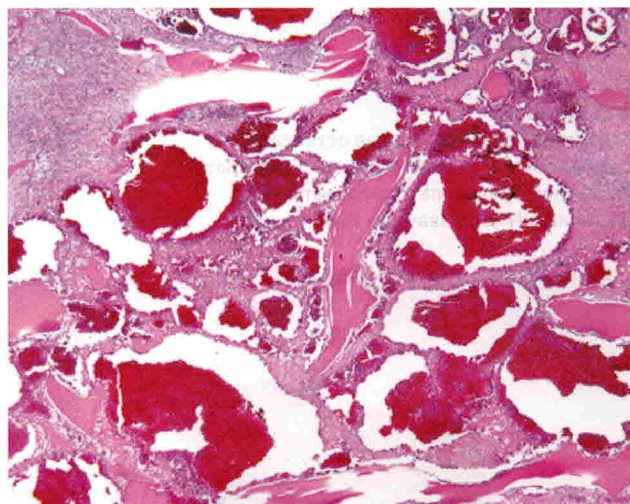


**Рис. 18.**  
Опухолевый узел после декальцинации. Гистотопограмма.

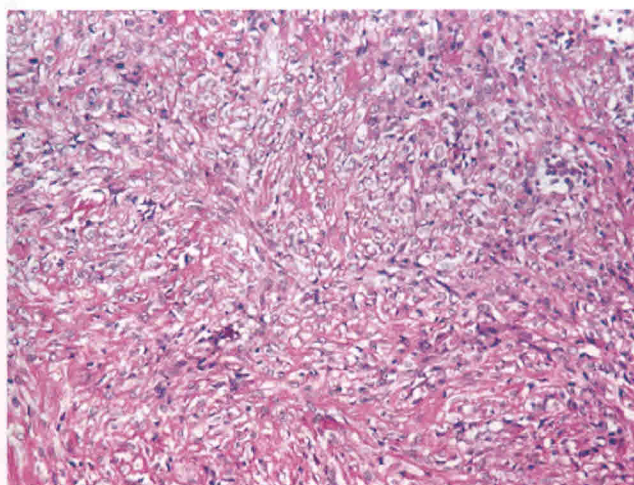
С целью стандартизации патологоанатомического исследования, необходимо заполнение идентичных для всех лабораторий протоколов исследования биопсийного и операционного материала.



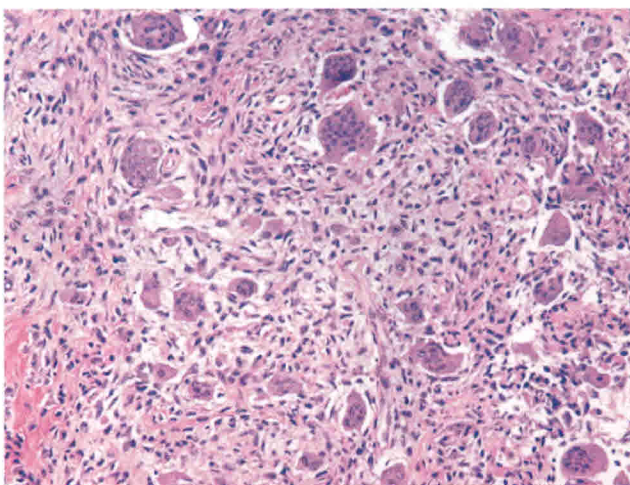
**Рис. 19.** Клинический пример. Опухолевый узел представляет тремя различными по гистологическому строению зонами (диафиз, метафиз, метаэпифиз). На этом примере доказано, что необходимо детальное изучение всего операционного материала.



**Рис. 20.** Гистологическое строение опухолевого узла в зоне метафиза. Картина аневризмальной костной кисты. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином. С любезного разрешения профессора клиники Мейо, Carrie Inwards, США.

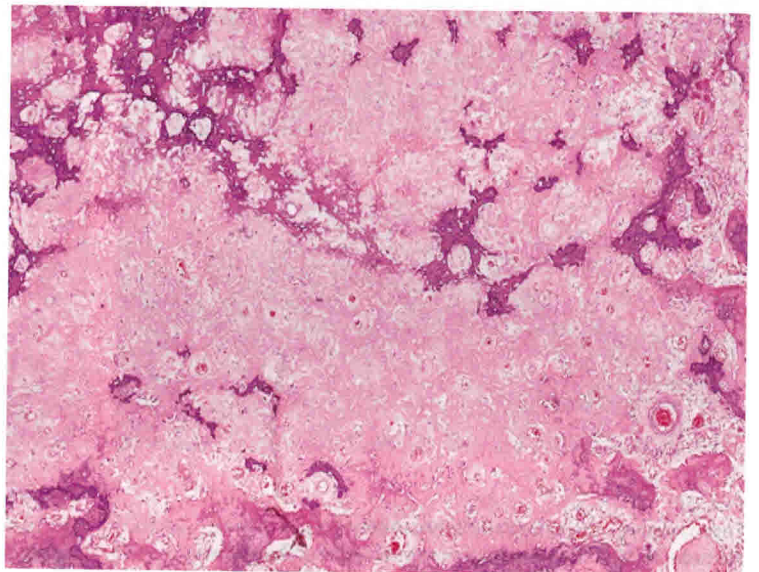
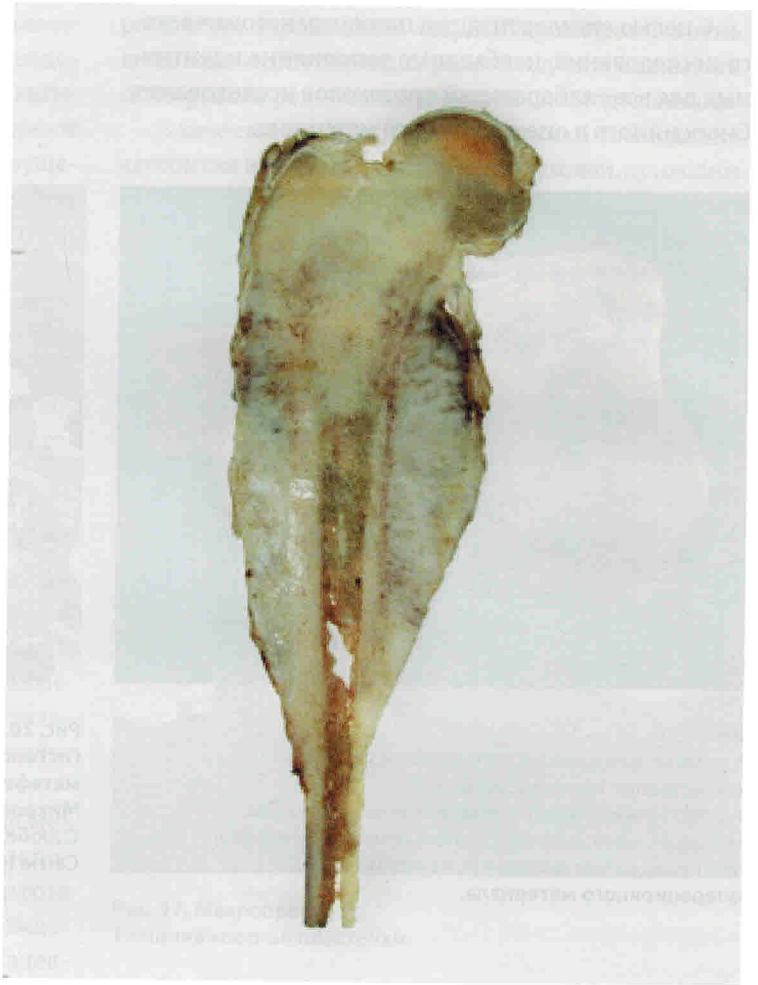


**Рис. 20.** Гистологическое строение опухолевого узла в зоне метафиза. Картина аневризмальной костной кисты. Микропрепарат, окраска гематоксилином и эозином. С любезного разрешения профессора клиники Мейо, Carrie Inwards, США.



**Рис. 22.** Гистологическое строение опухолевого узла в зоне метаэпифиза. Картина низкодифференцированной (grade 3) саркомы. С любезного разрешения профессора клиники Мейо, Carrie Inwards США.

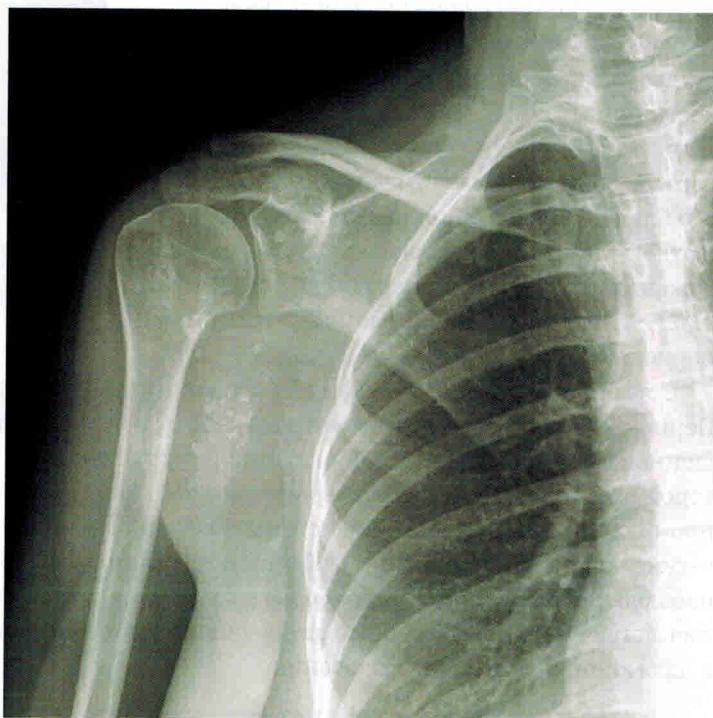
**Рис.23.**  
 Классическая центральная остеосаркома  
 бедренной кости.Картограмма. Препарат  
 выполнен врачом патологоанатомом  
 больницы № 62 Казачком И.В.



**Рис. 24.**  
 Классическая центральная остеосаркома, остеобластический  
 вариант гистологического строения опухоли. Тотальный некроз  
 опухолевой ткани, >90% по критерию Huvos (Huvos A.G., 1988).

## Хондрома мягких тканей (ICD-код 9220/0)

Доброкачественная опухоль вне костных структур и синовиальной оболочки, представленная пролиферирующими хондроцитами, продуцирующими гиалиновый или миксоидный хрящевой матрикс. В мягких тканях вне синовиальных оболочек доброкачественные опухоли, продуцирующие хрящевой матрикс или представленные зрелыми хондроцитами, встречаются крайне редко. В клинической практике необходимо дифференцировать истинные опухоли и реактивные, а также воспалительные процессы. Принято считать, что хондрома мягких тканей происходит вследствие метаплазии мезенхимы (Kamysz J.W. et al.1996; Humphreys S. et al.1986; Cumming D. et al.2005). Как правило, при доброкачественной хрящевой опухоли или хондроме речь идет о солитарных узлах, построенных из долек пролиферирующего хряща (Рис.15). Эти узловые образования не связаны с костью. Наибольшее число хондром мягких тканей (до 80% наблюдений) встречается в области кистей и стоп (Рис.16-20Б). В отличие от периостальной хондромы хондрома мягких тканей располагается вне надкостницы и нередко связана с оболочкой сухожилий или капсулой сустава, однако лежит в стороне от синовиальной оболочки. Множественные очаги поражения более характерны для синовиального хондроматоза. Мякотканная хондрома описна в области дна полости рта, в сердечной мышце, а также как компонент триады Карни в сочетании с вненадпочечниковой параганглиомой и эпителиоидной лейомиосаркомой желудочно-кишечного тракта. Относительно редко хондрома поражает гортань, дно полости рта, язык, мягкие ткани шеи, и спины (Chung S.E. et al.1978; Evans E.J. et al.1990; Gutman J. et al.1974; Nao E.E. et al.2014). Хондромы ЛОР-органов могут вести себя агрессивно, как хондросаркомы (Norris O. et al.2012; Johansson L. et al.1989). Наиболее редкая локализация хондромы – внутренние органы. В литературе описано поражение большого сальника, крайне редкие наблюдения хондромы сердечной мышцы. Среди отечественных публикаций, впервые вопрос о внекостных хрящевых новообразованиях поднял Г.А. Лавриковой и К. В. Даниель-Бек в 1967 году. Авторы собрали в мировой литературе 23 наблюдения, включая 9 собствен-



**Рис. 15А.**  
На рентгенограммах правого плечевого сустава в мягких тканях в проекции подмышечной впадины, в проекции плечевой кости и лопатки определяются множественные, рассеянные и сгруппированные аморфные тени известковой плотности.



ных (за 20 лет). У 4 больных отмечались рецидивы, в том числе множественные после радикального лечения.

Чаще всего хондрома мягких тканей встречается в возрасте 30-60 лет. У мужчин несколько преобладает по частоте. Это относительно медленно растущая доброкачественная опухоль. После радикального хирургического удаления у 20% больных возникают рецидивы. Хотя достоверных случаев злокачественной трансформации не описано, встречаются и злокачественные внескелетные хрящевые опухоли (Хазов П.Д.1971; Hammond G.L. et al. 1976; Johanson L.1989; Kase S.et al.2004).

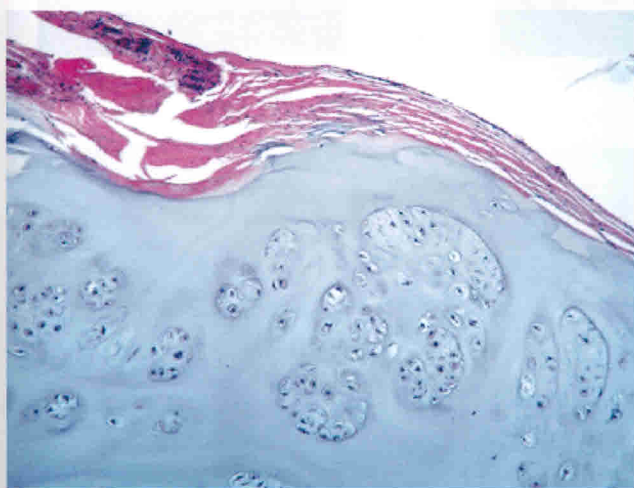


Рис.15Г.  
Узловое образование представлено зрелой гиалиновой хрящевой тканью с группами лакунарно расположенных хондроцитов с относительно монотипными ядрами без признаков атипии. Микропрепарат. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100



Рис. 15Б,В.  
При компьютерной томографии в области мягких тканей медиальнее и несколько спереди от проксимального отдела правой плечевой кости и в правой подмышечной области определяются многоузловые образования мягкотканной плотности, состоящие из нескольких фрагментов, размерами от 3,7х2,4 см. до 5,4х3,8 см, с бугристыми контурами, неоднородной структуры за счет высокоплотных включений оссификатов, наиболее крупное из вышеуказанных образований тесно прилежит к медиальной поверхности плечевой кости, другое, меньшее по размерам, тесно прилежит к лопатке на уровне шейки спереди. Данных за костно-деструктивные изменения не получено.



Рис. 16. А-В.  
Пациентка А., возраст 72 года. МРТ (Т1, Т2, STIR) правой кисти, новообразование в мягких тканях между II и III пястными костями с частичной деструкцией коркового слоя II пястной кости.



Рис. 16Б.



Рис. 16В.



Рис.17.  
Та же пациентка А., возраст 72 года. МРТ Т2 аксиальная проекция. Четко визуализируется мягкотканное новообразование между II и III пястными костями.

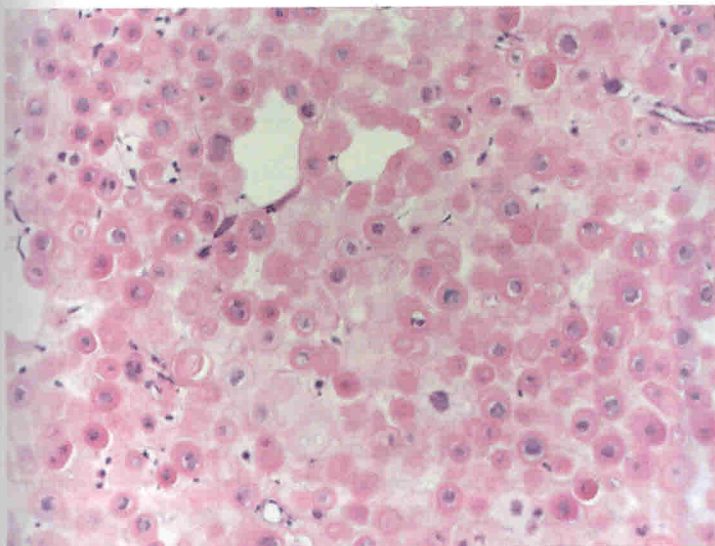


Рис. 18.  
Та же пациентка.  
Фрагмент опухоли. Микропрепарат.  
Поля из крупных хрящевых клеток  
с полиморфными ядрами, обильной  
цитоплазмой и межклеточным  
матриксом. Окраска гематоксилином  
и эозином, увеличение X200.

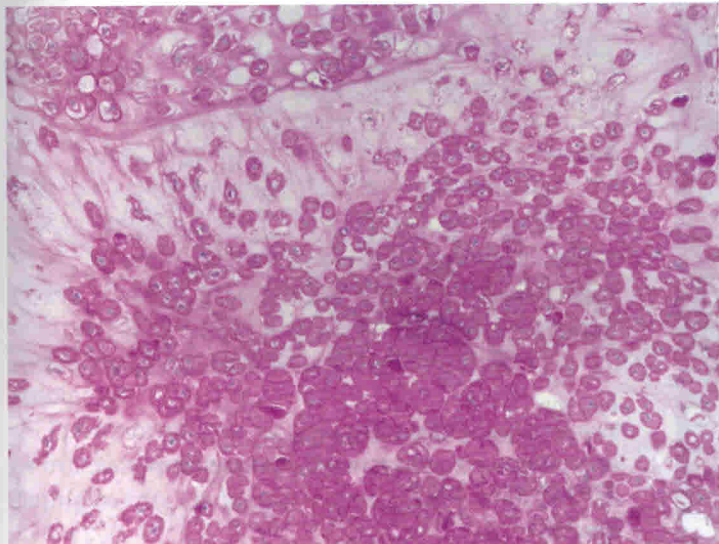


Рис. 19 А, Б.  
Микропрепарат. Окраска PAS,  
интенсивное цитоплазматическое  
окрашивание, характерное для хрящевых  
клеток. Ув.100, 200.

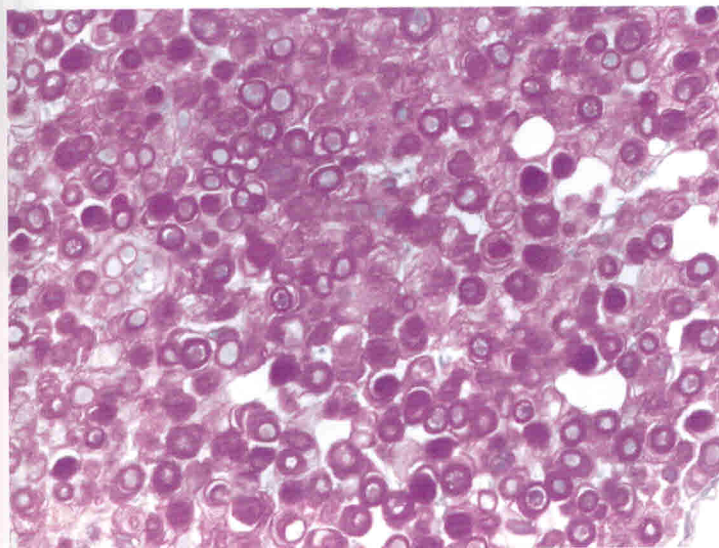
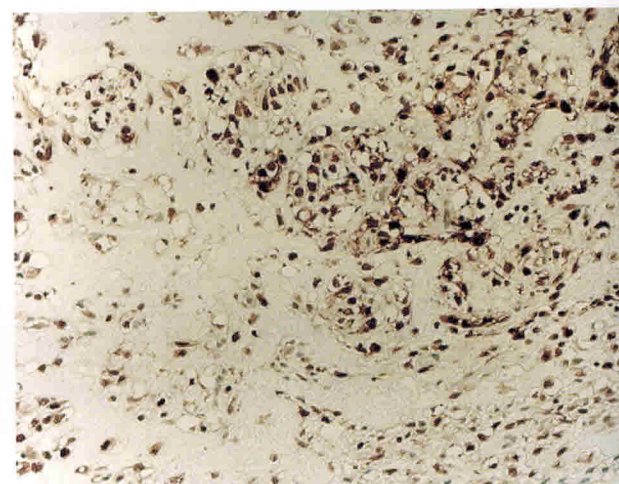
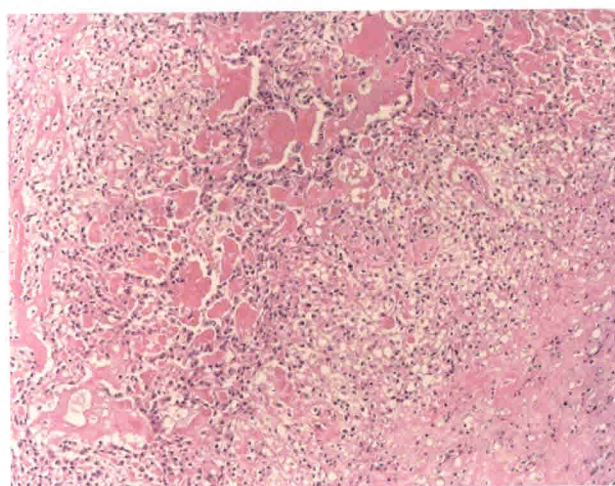
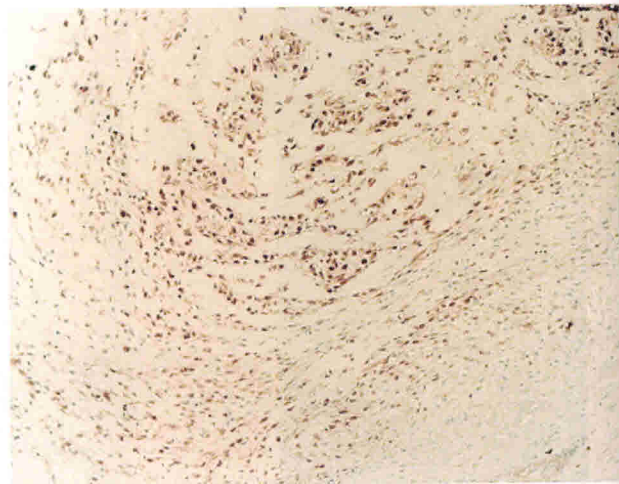
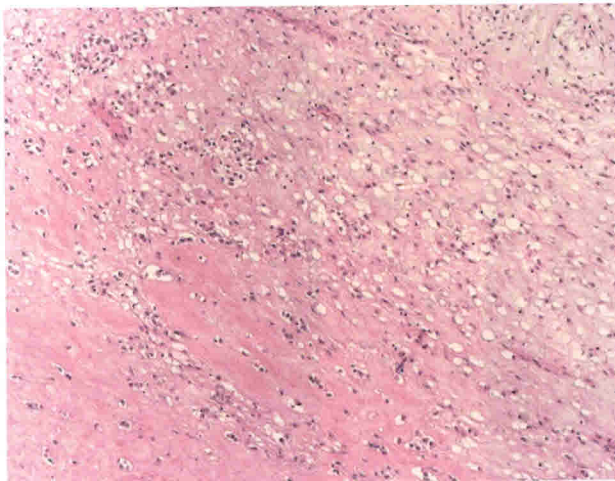


Рис. 19Б.  
Микропрепарат. Окраска PAS,  
интенсивное цитоплазматическое  
окрашивание, характерное для хрящевых  
клеток. Ув.100, 200.



**Рис.20А.**  
Микропрепарат. Цепочки хрящевых клеток в миксоидной строме. Хондрома мягких тканей предплечья.

**Рис.20Б.**  
Тот же пациент. Микропрепарат. Фокусы костеобразования в структуре хондромы мягких тканей.

**Рис.20В.**  
Тот же пациент. ИГХ исследование, положительная экспрессия хрящевых клеток при реакции с SOX-9.

**Рис.20Г.**  
Выраженная ядерная экспрессия в хрящевых клетках мягкотканной хондромы при реакции с антителом S-100.

## Множественный хондроматоз (энхондроматоз, болезнь Оллье)

Болезнь Оллье относится к наиболее часто встречающимся ненаследственным нарушениям развития, при которых множественные островки хрящевой ткани размерами от микроскопически мелких фокусов до массивных новообразований разбросанно располагаются в эпифизах, метафизах и диафизах различных костей скелета. Заболевание встречается редко, в 1 случае на 100 000 населения. Клинические проявления могут быть немыми, односторонними, как правило это кости нижних конечностей, однако любая кость, проходящая в своем развитии стадию энхондрального окостенения, может подвергнуться поражению, редко вовлекаются в процесс кости с мембранозным типом оссификации, к примеру череп и кости лицевого скелета. Пораженная кость часто короче и искривлена за счет ассиметричного поражения метафизов (Рис. 21-23).

Энхондромы при болезни Оллье могут подвергаться кальцификации, чем моложе пациент, тем реже данное явление наблюдается. Помимо типичного поражения метафизарных отделов длинных костей, возможны изменения в костномозговом канале, периостально и даже в суставном хряще. Поверхностно расположенные очаги могут напоминать остеохондрому.

Гистологически, болезнь Оллье характеризуется отдельно расположенными или группами пролиферирующих хрящевых долек с наличием или от-

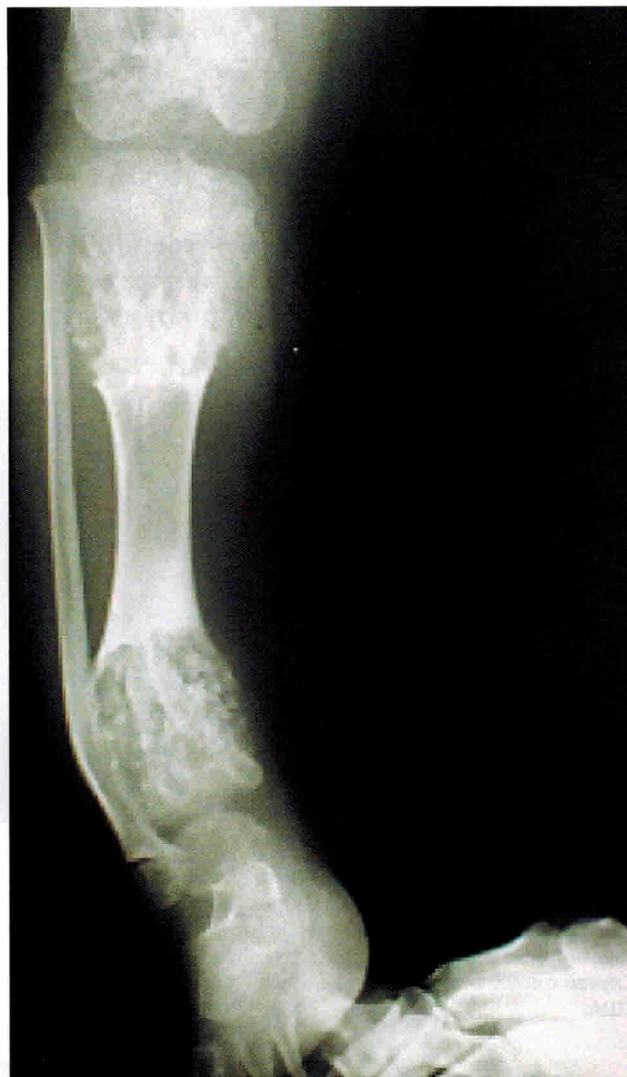


Рис.21А, Б. Рентгенологическая картина при болезни Оллье. Больной, возраст 31 год, множественные хондромы мелких костей левой кисти. Больная, возраст 17 лет, множественные хондромы длинных костей конечностей.



Рис. 21А.

сутствием в структуре кальция. Важно отметить, что критерии озлокачествления при болезни Оллье несколько снижены в сторону доброкачественных поражений, применяется принцип «минус» диагностики, что особенно важно при заболевании в детском возрасте. Опухолевые узлы характеризуются повышенной клеточностью, наличием двуядерных клеток, большим полиморфизмом ядер и возможными митозами. Данные изменения часто приводят к ги-