

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

М.Д. Алиев

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

Первичные опухоли костей встречаются сравнительно редко. Их частота не превышает 1% от всех злокачественных новообразований человека. По литературным данным, заболеваемость составляет у мужчин 1, а у женщин 0,6–0,7 случая на 100 000 населения. Опухоли костей в большинстве случаев возникают у лиц молодого и среднего возраста. Чаще поражаются длинные трубчатые кости и кости таза.

В настоящее время требованиям клиники наиболее точно отвечает гистологическая классификация ВОЗ первичных злокачественных опухолей костей, которая была пересмотрена экспертами в 2002 году:

## I. Костеобразующие опухоли

1. Остеосаркома
  - а) Центральная (медуллярная)
  - б) Поверхностная (периферическая)
    - 1) Паростальная
    - 2) Периостальная
    - 3) Поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности

## II. Хрящеобразующие опухоли

1. Хондросаркома (первичная, вторичная)
2. Дедифференцированная
3. Юкстакортикальная (периостальная)
4. Мезенхимальная
5. Светлоклеточная
6. Злокачественная

## III. Костномозговые опухоли (круглоклеточные опухоли)

1. Саркома Юинга
2. Примитивная нейроэктодермальная опухоль (PNET).
3. Злокачественная лимфома (лимфосаркома).
4. Миелома

## IV. Сосудистые опухоли

1. Ангиосаркома

*Адрес для корреспонденции*

Алиев М.Д.

E-mail: oncology@inbox.ru

## V. Другие соединительнотканые опухоли

1. Фибросаркома
2. Злокачественная фиброзная гистиоцитома
3. Липосаркома
4. Злокачественная мезенхимомма
5. Лейомиосаркома
6. Недифференцированная саркома

## VI. Прочие опухоли

1. Хордома
2. Адамантинома

Для стадирования заболевания и определения тактики лечения используется классификация по системе TNM:

T – Первичная опухоль

TX – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли

T0 – Первичная опухоль не определяется

T1 – Опухоль ≤ 8 см в наибольшем измерении

T2 – Опухоль ≥ 8 см в наибольшем измерении

T3 – Опухоль без границ в пораженной кости

N – Регионарные лимфатические узлы

NX – Недостаточно данных для определения регионарных лимфатических узлов

N0 – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 – Регионарные лимфатические узлы поражены метастазами

M – Отдаленные метастазы

MX – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 – Нет признаков отдаленных метастазов

M1 – Имеются отдаленные метастазы

M1a – Легкое

M1b – В другие отдаленные органы

Также учитывается степень дифференцировки опухоли (критерий G):

GX – Степень дифференцировки не может быть установлена

G 1–2 – Высокая степень дифференцировки

G 3–4 – Низкая степень дифференцировки

Саркома Юинга оценивается как низкодифференцированная.

**Группировка опухолей костей по стадиям**

Стадия IA	G 1, 2	T1	N0	M0
Стадия IB	G 1, 2	T2	N0	M0
Стадия IIA	G 3, 4	T1	N0	M0
Стадия IIB	G 3, 4	T2	N0	M0
Стадия III	G 1–4	T3	N0	M0
Стадия IVA	любое G	любая T	N0	M1a
Стадия IVB	любое G	любая T	N1	Любая
	любое G	любая T	любая N	M1b

Широкое распространение среди онкоортопедов получила классификация, разработанная американским исследователем W. Enneking.

**T – Первичная опухоль**

T1 – опухоль ограничена кортикальным слоем

T2 – опухоль распространяется за кортикальный слой

**M – Отдаленные метастазы**

M0 – Нет признаков отдаленных метастазов

M1 – Имеются отдаленные метастазы

**Степень дифференцировки опухоли (критерий G):**

G 1 – 2 – Высокая степень дифференцировки

G 3 – 4 – Низкая степень дифференцировки

**Стадирование опухолей костей по Enneking**

Стадия IA	G 1, 2	T1	M0
Стадия IB	G 1, 2	T2	M0
Стадия IIA	G 3, 4	T1	M0
Стадия IIB	G 3, 4	T2	M0
Стадия IIIA	G 3, 4	T1	M1
Стадия IIIB	G 3, 4	T2	M1

**Основные принципы диагностики**

Основными клиническими признаками являются боли и/или наличие неподвижного относительно кости опухолевого образования, а также нарушение функции пораженной конечности. Характерны упорные, прогрессирующие, усиливающиеся по ночам боли, которые плохо и на короткое время купируются анальгетиками. Применяемая до установления диагноза физиотерапия, нередко усиливает боли и темпы роста опухоли, хотя иногда снижает на короткий промежуток времени интенсивность болей.

При подозрении на опухоль кости больной подлежит полному клинико-инструментальному обследованию. Важнейшим и наиболее доступным методом ранней диагностики является рентгенологическое исследование, которое начинается с рентгенографии пораженной кости в двух стандартных проекциях. При болях в области коленного сустава

и отсутствии изменений на рентгенограммах необходимо произвести снимки костей таза с тазобедренными суставами, т. к. часто при поражении области тазобедренного сустава боли иррадиируют в коленный сустав. Обращают внимание на локализацию очага поражения, состояние кортикального слоя, наличие зоны склероза вокруг опухоли, характер и выраженность периостальной реакции. В специализированных учреждениях, для уточняющей диагностики, определения стадии заболевания и выработки тактики лечения проводится ряд дополнительных исследований (ангиография, компьютерная и магнитно-резонансная томография, радиоизотопное сканирование скелета, позитронная эмиссионная томография). При возникновении сомнений в диагнозе и невозможности полностью исключить костную опухоль показано повторное рентгенологическое обследование через 2–4 нед.

Лабораторные методы исследования помогают в проведении дифференциального диагноза с воспалительными, инфекционными (туберкулез) процессами, остеодистрофиями (паратиреоидная) и некоторыми другими заболеваниями.

Клинико-рентгенологический диагноз обязательно должен быть подтвержден данными морфологического исследования. Производится трепан-или открытая биопсия опухоли. В последние годы для уточнения диагноза используется иммуногистохимия. Для правильной интерпретации патологического процесса в кости необходима совместная работа клинициста, рентгенолога и патолога.

**Основные принципы лечения опухолей костей**

Злокачественные опухоли костей представляют собой разнородную группу нозологических форм, отличающихся по биологическим характеристикам, клиническим проявлениям, способности к метастазированию, рецидивированию, чувствительности к химиотерапии и лучевым методам воздействия. Так, например, хондросаркомы низкой степени злокачественности не чувствительны к химиолучевой терапии, и для них единственным методом лечения является радикальное хирургическое вмешательство. В то же время такие опухоли, как остеосар-

кома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, саркома Юинга, низкодифференцированные хондросаркомы, отличаются склонностью к ранней гематогенной диссеминации. Поэтому лечение этих нозологических форм должно быть комплексным и предусматривать помимо локального воздействия, т. е. операции или лучевой терапии, также и воздействие на субклинические метастазы, и с этой целью проводится химиотерапия.

Вторым определяющим фактором при выборе тактики лечения является стадия заболевания. При наличии явных метастазов на первый план выходят лекарственные методы. В дальнейшем, в зависимости от характера ответа на проводимую терапию, в лечебную программу вносятся необходимые коррективы. При выраженном ответе возможно удаление первичной опухоли, а также метастазов.

Другим важнейшим моментом при выборе тактики лечения является определение объема хирургического вмешательства. Главным условием операции при саркомах костей является радикальность удаления опухоли, которая должна гарантировать отсутствие местного рецидива. Радикальным считается удаление в пределах слоя здоровых мышечных тканей, отсутствие опухолевых клеток по линии костного спиля, исключение вскрытия опухолевой псевдокапсулы.

Вид операции определяется в зависимости от возраста больного, гистологической формы опухоли, степени ее местной распространенности, вовлечения близлежащих сосудисто-нервных образований, характера ответа на химиотерапию. Хирургические вмешательства при саркомах костей могут быть калечащими (ампутации, экзартикуляции) и сохраняющими конечность. Калечащие операции показаны при местно-распространенных саркомах, вовлекающих магистральные сосуды и нервы, кожу, при угрозе распада. В остальных случаях в первую очередь следует рассматривать возможность выполнения сохранной операции. И тот, и другой тип оперативных вмешательств должен быть выполнен радикально и абластично. Применяемая в последние годы предоперационная химиотерапия может уменьшить размеры опухоли, способствовать ее отграничению псевдокапсулой, перевести ее в резектабельную форму. Образовавшиеся после сегментарных резекций костные дефекты замещают с помощью металлических эндопротезов или костными трансплантатами. Существенно улучшаются исходы костной пластики при пересадке васкуляризированных трансплантатов.

Лучевая терапия имеет ограниченное самостоятельное значение и используется только в сочетании с химиотерапией или в качестве предоперационной подготовки при ряде радиочувствительных сарком. Метод облучения, доза и источник зависят от возраста больного, локализации, размеров

опухоли и характера планируемого оперативного вмешательства.

Ниже остановимся на основных первичных злокачественных опухолях костей.

**Остеосаркома** является одной из наиболее частых и чрезвычайно злокачественных опухолей костей. По данным различных авторов, регистрируется в 30–80% от всех сарком костей. Наиболее характерна заболеваемость во втором, реже – третьем десятилетиях жизни. Редко может встречаться и в более старшем возрасте, а в пожилом возрасте – чаще всего на фоне болезни Педжета. У лиц мужского пола опухоль встречается несколько чаще.

**Клиника.** Характерен выраженный болевой синдром, появляющийся с самых ранних стадий заболевания, усиливающийся по ночам. После приема анальгетиков эффект незначительный, при приеме наркотиков боли снимаются на время действия препарата. Локализуется чаще всего в метафизах длинных трубчатых костей, наиболее часто в области коленного сустава, реже в костях таза, но может поражать практически любую часть скелета. При осмотре выявляется увеличение объема (окружности) конечности над опухолью, усиление сосудистого рисунка, повышение местной температуры. Часто имеется ограничение движений в близлежащем суставе. Нередко наступают патологические переломы. Болезнь неуклонно прогрессирует, характерен небольшой срок от начала заболевания до момента обращения к врачу.

**Диагностика.** Ведущим диагностическим методом, наряду с клиникой является рентгенография. Характерно наличие очага деструкции кости, не имеющего четких контуров. Отсутствует зона склероза вокруг очага деструкции. Кортикальный слой кости разрушен. Сравнительно рано выявляется выход опухоли в окружающие мягкие ткани. Выделяются центральная и периферическая формы, а по характеру очага деструкции выделяют 3 формы: остеолитическая, остеобластическая и смешанная. Остеолитическая форма – бесструктурный очаг разрушения кости, остеобластическая форма очага деструкции с участками склероза и уплотнения, смешанная форма сочетание участков остеолитической и остеобластической форм. Во всех случаях очаг деструкции не имеет четких контуров. Характерна периостальная реакция в виде козырька Кодмена или спикулообразного (игольчатого) периостита. В экстраоссальном компоненте опухоли возможны участки оссификации (патологическое костеобразование). На ранних стадиях заболевания опухоль может проявляться центрально или эксцентрически расположенным литическим очагом деструкции небольших размеров с нечеткостью контуров кортикального слоя на ограниченном протяжении. Деструкция быстро нарастает, и уже через 2–3 нед определяются вышеописанные типичные

рентгенологические симптомы. Патологические переломы чаще наблюдаются при литических формах. Характерно раннее гематогенное метастазирование в легкие. Во всех случаях до начала лечения необходима морфологическая верификация опухоли.

**Дифференциальный диагноз** проводится с другими злокачественными опухолями костей (саркома Юинга, злокачественная фиброзная гистиоцитома, гигантоклеточная опухоль и др.), от которых остеосаркому отличают выраженность, непрерывность и быстрота нарастания болевого синдрома, а также быстрый рост опухоли и нарушение функции конечности. Саркома Юинга редко возникает в возрасте старше 20 лет и локализуется в метадиафизарном, а не в метафизарном отделе трубчатой кости. Другие злокачественные опухоли кости развиваются существенно медленнее остеосаркомы и редко встречаются в возрасте моложе 20–25 лет.

Симулировать остеосаркому могут некоторые формы хронических гематогенных остеомиелитов, а также некоторые формы посттравматических периоститов или посттравматических параоссальных гетеротопических оссификатов. У больных старше 40–45 лет дифференциальный диагноз необходимо проводить с метастатическим поражением костей.

**Лечение.** Любые локальные методы лечения, включая расширенные операции, не предупреждают гематогенного метастазирования, проявляющегося в короткие сроки после начала лечения у абсолютного числа больных.

Стандартным методом лечения остеосаркомы в настоящее время является неoadьювантный подход. До операции проводятся 3–4 курса химиотерапии, включающие адриамицин, цисплатин внутривенно или внутриартериально. Далее следует радикальное хирургическое лечение. При локализации опухоли в длинных трубчатых костях и небольших ее размерах могут производиться органосохраняющие операции в объеме резекции суставного конца или тотальное удаление длинной трубчатой кости с эндопротезированием. При опухолях с большим внекостным компонентом показаны ампутации (экзартикуляции) на уровне вышерасположенного сегмента конечности. Для уточнения степени распространенности опухолевого процесса используются компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также планарная скintiграфия. Адьювантная химиотерапия определяется степенью лекарственного патоморфоза. При выраженном ответе проводятся 5–6 курсов теми же препаратами в редуцированных дозах. При слабом — в программу химиотерапии добавляют этопозид и ифосфамид. Современные режимы лечения позволяют достичь выраженного гистологического ответа (более 90% некроза опухоли) у 70% больных и выполнить органосохраняющие вмешательства более чем в 80% случаев. Частота

рецидивирования после хирургического лечения не превышает 10%.

**Исход.** 5-летняя выживаемость достигает 70%.

**Хондросаркома** составляет около 10% первичных злокачественных опухолей костей и встречается в 2 раза чаще опухоли Юинга и в 2 раза реже остеосаркомы. Различают первичную и вторичную хондросаркомы. Последняя возникает в результате озлокачествления доброкачественных хрящевых опухолей или хрящевых дисплазий. Возникает в любом возрасте, но характерен средний возраст (40–50 лет). Мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще женщин. Частой локализацией первичной хондросаркомы являются кости конечностей, таза и ребер. К редким локализациям хондросаркомы можно отнести позвоночник и кости кисти.

Частота метастазирования зависит от степени анаплазии. При I степени она составляет 3%, при II — 32%, при низкодифференцированных хондросаркомах (III степень анаплазии, мезенхимальная, дедифференцированная) — 85%.

**Клиника.** Клинические проявления хондросаркомы зависят от особенностей морфологического строения. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный (4–5 лет) анамнез с малой выраженностью симптомов. Опухоли могут достигать больших размеров. Медленное, но неизменно завершающееся прогрессированием развитие заболевания свойственно больным в возрасте старше 30 лет. При анаплазированных хондросаркомах (чаще у лиц молодого возраста) длительность симптомов не превышает 1–3 мес.

Основным клиническим проявлением заболевания являются боли, припухлость. Боли отмечаются постоянством, прогрессивным нарастанием интенсивности. Увеличение размеров припухлости нередко идет месяцами, иногда годами, особенно при вторичных хондросаркомах. Другие местные симптомы, такие как расширение сети подкожных вен, местное повышение температуры, а также нарушение функции близлежащего сустава, выражены менее резко, чем при остеосаркоме, или совсем отсутствуют.

Рентгенологически хондросаркома характеризуется наличием центрально или эксцентрически расположенного очага деструкции остеолитического характера, чаще больших размеров с нечеткими контурами и отсутствием зоны склероза. Характерны участки обызвествления в проекции очага деструкции кости. При эксцентрическом расположении опухоли или при увеличении размеров, центрально расположенной хондросаркомы наблюдается истончение, вздутие и разрушение кортикального слоя с проявлением экстраоссального компонента опухоли с участками обызвествления. Козырек Кодмена нехарактерен. Возможны слоистые и бахромчатые периостальные наслоения. Различают центральную

хондросаркому (из внутренних отделов кости) и периферическую (из поверхностных слоев кости, растущую в окружающие мягкие ткани). При развитии периферической, экстраоссального типа хондросаркомы кость может быть почти не изменена, а в прилежащих мягких тканях определяется добавочное образование. Нередко на фоне этой мягкотканной тени имеются очаги обызвествления, которые при компьютерной томографии выявляются постоянно, что является характерным признаком для этой опухоли.

**Лечение.** Основным методом лечения является радикальное удаление опухоли. Чрезвычайно важным является абластичность операции — удаление опухоли единым блоком с запасом окружающих здоровых тканей. При отсутствии большого внескостного компонента показаны резекции суставных концов длинных трубчатых костей или их тотальное удаление с эндопротезированием. При локализации в лопатке и костях таза — межлопаточно-грудная и межподвздошно-брюшная резекции соответственно. При больших размерах опухоли — ампутация (экзартикуляция). Прогноз после радикальной операции благоприятен. Но удаление опухоли технически оказывается невозможным при некоторых ее локализациях, например, в позвоночнике. Лучевое лечение дает лишь временный, паллиативный (обезболивающий) эффект.

При низкодифференцированных хондросаркомах (III степени анаплазии, дедифференцированная, мезенхимальная) используются протоколы химиотерапии, применяемые для лечения остеосаркомы.

Исход коррелирует со степенью анаплазии. Пятилетняя выживаемость при анаплазии I степени составляет 83%, анаплазии II степени — 60%, анаплазии III степени — 19%. При мезенхимальной хондросаркоме — 22%. При дедифференцированной хондросаркоме — 11%. Частота рецидивирования в зависимости от гистологического варианта и степени анаплазии колеблется от 8 до 28%.

**Саркома Юинга, а также примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО), и опухоль Аскина,** выделенные в последние годы в отдельную группу первичных новообразований костей, относятся к редким злокачественным новообразованиям человека. Они встречаются преимущественно у лиц молодого возраста, характеризуются агрессивным течением и склонностью к ранней гематогенной диссеминации. Эти опухоли рано метастазируют в легкие, а также в другие кости скелета и регионарные лимфатические узлы.

**Клиника.** Возраст — наиболее часто второе десятилетие жизни, реже — третье. Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. Опухоль локализуется преимущественно в диафизах длинных трубчатых костей, может локализоваться в плоских и корот-

ких трубчатых костях. Характерно быстрое начало. Ранним и частым симптомом при саркоме Юинга являются боли. Они возникают у 80% больных. Боли носят периодический и даже волнообразный характер. Доминирующим и наиболее важным признаком болезни является выявление опухоли, которое удается уже при первичном осмотре, что подчеркивает тенденцию этой опухоли разрушать кортикальный слой и распространяться на окружающие мягкие ткани. Заболевание нередко начинается так, как это бывает при остеомиелите. Отмечаются подъемы температуры почти у половины больных, иногда до 38–39 градусов, повышение местной температуры, усиление сосудистого рисунка над опухолью, болезненность при пальпации, увеличение объема конечности, иногда гиперемия, возможна атрофия мышц. Часто выявляется умеренный лейкоцитоз. Симптомы обычно быстро нарастают, но наряду с быстрым и даже молниеносным течением у одних больных, у других отмечается более спокойное и длительное течение. Иногда отмечается волнообразное течение с периодами обострений и непродолжительными ремиссиями. Средняя длительность симптомов до обращения к врачу — 26 нед. Наиболее короткий анамнез — 2 нед, наиболее продолжительный — 2 года. Важной биологической особенностью для саркомы Юинга является ее высокая чувствительность к лучевому воздействию, что иногда используется в диагностических целях.

Рентгенологическая картина характеризуется мелкоочаговой деструкцией метадиафизарного отдела кости, без четких контуров, с отсутствием зон склероза. Характерно разволокнение кортикального слоя, слоистый периостит. При значительных размерах опухоли возможно разрушение кортикального слоя с появлением игольчатого периостита. В динамике в период ремиссии возможна ассимиляция луковичного периостита. При локализации в плоских костях помимо мелкоочаговой деструкции возможно реактивное костеобразование без четких контуров.

Лечение комбинированное с обязательным использованием химиотерапии. Используются режимы, включающие винкристин, доксорубин, этопозид, ифосфамид, циклофосфан, актиномицин Д. До локального лечения проводятся 4–6 курсов с интервалом 3 нед. В настоящее время используются лучевой, хирургический и комбинированный метод локального лечения. Современные режимы индукционной химиотерапии позволяют выполнить органосохраняющие операции в объеме резекции или тотального удаления пораженной кости в большинстве случаев. Многие исследователи сходятся во мнении, что наиболее надежным локальный контроль опухоли бывает при проведении лучевой терапии после радикальной операции. Далее проводятся курсы поддерживающей полихимиотерапии. Таким образом, лечение саркомы Юинга длится около одного года.

**Исход.** Современные методы лечения обуславливают достоверное увеличение процента выживших 5 и более лет – до 60–70%. Частота рецидивирования доходит до 26% при лучевом методе и не превышает 10% при сочетании химиотерапии с лучевой терапией и оперативным вмешательством.

**Злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ).** До недавнего времени ЗФГ считалась редким заболеванием. В последние десятилетия публикуются наблюдения над десятками больных с диагнозом ЗФГ, которые обследовались и лечились в одном учреждении за сравнительно короткий отрезок времени. Возможно, что частота диагноза ЗФГ является данью времени и в эту группу включается ряд больных с гигантоклеточной опухолью, фибросаркомой или другими опухолями костей и мягких тканей, структурно близких к ЗФГ.

Первичная ЗФГ составляет около 3% от всех злокачественных костных опухолей. По некоторым данным, среди больных старше 40 лет ЗФГ – самая частая опухоль.

**Клиника.** Основными симптомами первичной ЗФГ являются боли, клинически выявляемое опухолевое образование. Почти у половины больных эти основные признаки появляются одновременно. ЗФГ кости чаще всего локализуется в нижнем

отделе бедренной и верхнем – большеберцовой. Длительность анамнеза – от 1 до 12 мес, но половина больных обращаются в первый месяц (начало заболевания).

На рентгенограммах выявляется центрально или эксцентрично расположенный очаг деструкции, чаще литического типа. Часто выявляется разрушение кортикального слоя. По данным некоторых авторов, различные типы периостальной реакции фиксируются более чем у 80% больных, тогда как другие отмечают сравнительно редкую реакцию надкостницы в виде линейного периостита. По данным РОНЦ РАМН, у каждого четвертого больного наступал патологический перелом, а у 2/3 больных выявлялись метастазы (у всех в легкие, а у нескольких больных – в регионарные лимфатические узлы). По другим данным, метастазы в регионарные лимфатические узлы регистрировались у 16% леченных пациентов.

**Лечение.** Используются протоколы химиотерапии, как при остеосаркоме. Стандартным методом локального лечения является хирургический, при этом соблюдаются те же принципы и виды оперативных вмешательств, как при остеосаркоме.

**Исход.** Пятилетняя выживаемость при современных режимах комбинированного лечения составляет около 50%.

## MALIGNANT BONE TUMORS

Aliev M.D.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

*Key words:* osteosarcoma, chondrosarcoma, bone tumors