

ОПУХОЛИ НОТОХОРДЫ (ХОРДОМА). ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

И.В. Булычева, Т.В. Павленко, А.Н. Махсон

Московская городская онкологическая больница № 62

Ключевые слова: нотохорда, цитокератины, хромогранин А, ЕМА, GFAP, NSE

Хордома представляет собой специфическую мезенхимальную опухоль, развивающуюся из эмбриональных зачатков нотохорды со своеобразными клиническими и морфологическими проявлениями. По гистологическому строению хордома напоминает нотохорду. Изучено 16 случаев хордомы у 10 мужчин и 6 женщин в возрасте от 12 до 65 лет. Важным в диагностике хордомы оказался иммуногистохимический метод, выявляющий экспрессию цитокератинов, ЕМА, GFAP, NSE. Отрицательная реакция с хромогранинном А, D2-40, а также органоспецифическими белками TTF-1, pammaglobin, PSA, CDX-2 позволяла исключить хордому и выявить метастазы рака различной локализации.

Введение

Нотохорда является эктодермальной структурой срединной линии, благодаря наличию которой выделяется биологический вид хордовых [1, 2]. Уже на зародышевой стадии развития человека начинают происходить дегенеративные изменения нотохорды, которые окончательно завершаются на втором десятилетии жизни. Отдельные клеточные гнезда нотохорды могут сохраняться в межпозвоночных дисках человека на протяжении всей жизни [3]. Является ли хордома производным именно этих клеточных зачатков, остается неясным, поскольку хордома развивается в кости (основание черепа, крестец, копчик, в редких случаях позвоночный столб), а не в межпозвоночных дисках [3]. Имеются также иммуногистохимические различия между нотохордой зародыша и клетками хордомы, которая представляет собой высокодифференцированную злокачественную мезенхимальную опухоль с отличительными клиническими и морфологическими признаками. Хордома встречается в 4% случаев злокачественных опухолей костей и по гистологическому строению обладает сходством со строением нотохорды [4].

За последние 10 лет в Московской онкологической больнице № 62 обследовано и прооперировано 867 пациентов с первичными онкологическими поражениями костей, в том числе 223 случая с хрящеобразующими опухолями. Выявлено 14 па-

циентов с хордомой (включая 2 консультативных наблюдения). Таким образом, хордома составила 1,7% от всех первичных опухолевых новообразований костей.

Клинические проявления заболевания достаточно характерны. Большинство пациентов жалуются на боль, при локализации опухоли в области основания черепа возникают нарушения зрения и головная боль [5]. Опухоль крестца часто пальпируется при ректальном исследовании [6].

Лучевая диагностика выявляет срединно расположенный литический очаг с наличием мягкотканого компонента в большинстве наблюдений.

Оценка классических рентгенограмм может быть затрудненной из-за наложения структур прилежащих органов и тканей на очаг поражения, в этой связи диагностически важными оказываются КТ и МРТ [5]. Опухоли основания черепа могут распространяться до турецкого седла, хордома крестца обладает инфильтративным ростом, в позвоночнике, как правило, поражается несколько позвонков.

Опухолевый узел макроскопически имеет дольчатое строение, характеризуется инфильтративным ростом в прилежащие мягкие ткани, опухолевая ткань, как правило, прозрачная, серо-голубая с тонкими септами.

Микроскопическое исследование выявляет дольчатое строение опухоли, преобладающий в структуре миксоидный матрикс, клетки хордомы округлые или вытянутые, с обильной эозинофильной цитоплазмой, растут цепочками, отдельными скоплениями и мелкими пластами, встречаются включения растительных клеток с выраженной пузырчатой цитоплазмой, ядра, как правило, мелкие, округлые (рис. 1).

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

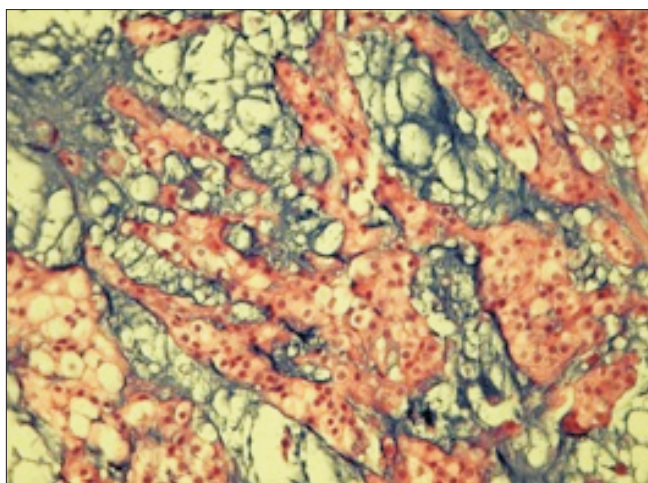


Рис. 1. Больная Б., 46 лет. Хордома крестца. Гистологический препарат. В обильном базофильном миксоидном матриксе располагаются крупные клетки с вакуолизированной цитоплазмой и однотипными округлыми ядрами. Опухолевые клетки формируют отдельные пласти, цепочки и скопления. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

В редких случаях может наблюдаться ядерный полиморфизм, митозы единичные. Редкий вариант опухоли, хондронидная хордома, обычно встречается в основании черепа, характеризуется выраженным хондронидным компонентом в сочетании с классической хордомой [5]. Редкие варианты хордомы с высокой клеточностью, потерей характерных признаков классической хордомы, солидным характером роста описываются как низкодифференцированная или дедифференцированная хордома. Данный вариант опухоли обладает агрессивным течением и плохим прогнозом.

Клетки хордомы экспрессируют цитокератины, особенно интенсивно экспрессируется цитокератин 8-, 18-, 19-го типов, а также цитокератины AE1/AE3 [7–9] (рис. 2).

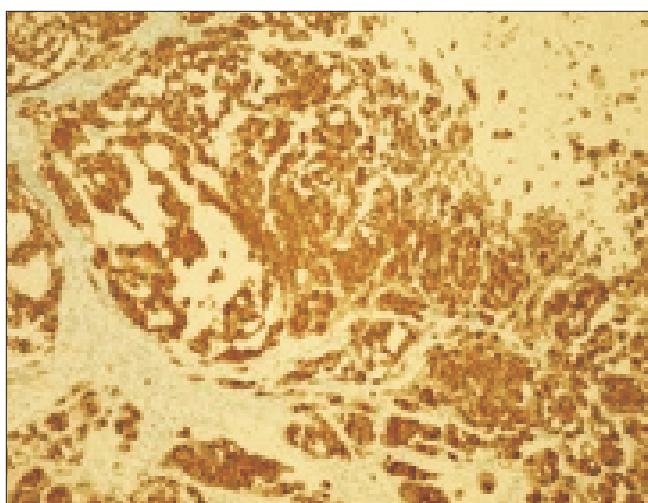


Рис. 2. Больная Б., 46 лет. Хордома крестца. Иммуногистохимическая реакция. Опухолевые клетки интенсивно экспрессируют цитокератины, клон AE1/AE3 (Dako). Ув. $\times 100$

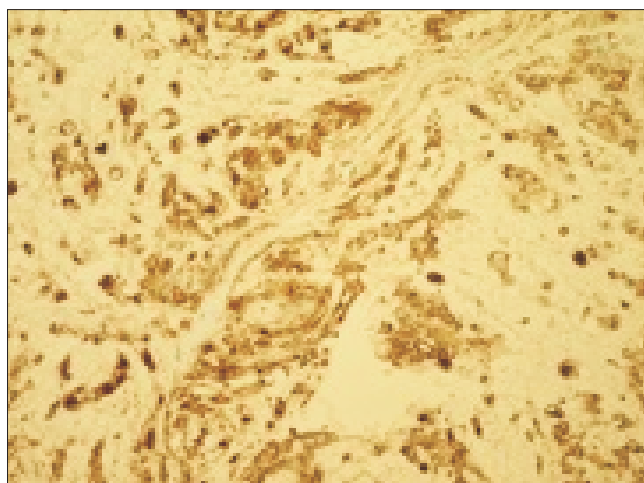


Рис. 3. Больная Б., 46 лет. Хордома крестца. Иммуногистохимическая реакция. Положительная экспрессия клеток опухоли к эпителиальному мембранному антигену, клон E29 (Dako). Ув. $\times 100$

Для хордомы характерна экспрессия эпителиального мембранного антигена, экспрессия белка S-100 в клетках хордомы варьирует (рис. 3).

Дифференциальный диагноз прежде всего включает хондросаркому, что особенно актуально при маленьких тонкоигольных биопсиях опухолей основания черепа и хондронидном варианте строения хордомы [8–10]. Важным диагностическим признаком являются широкие сцепления по поверхности цитолеммы клеток хордомы (см. рис. 1).

Для хондросаркомы характерны тонкие отростчатые соединения клеток в хондросаркоме (рис. 4).

Обе опухоли могут проявлять иммунореактивность к белку S-100, однако положительная реакция с цитокератинами, эпителиальным мембранным антигеном и новым маркером брахиури помогает уточнить диагноз хордомы [11].

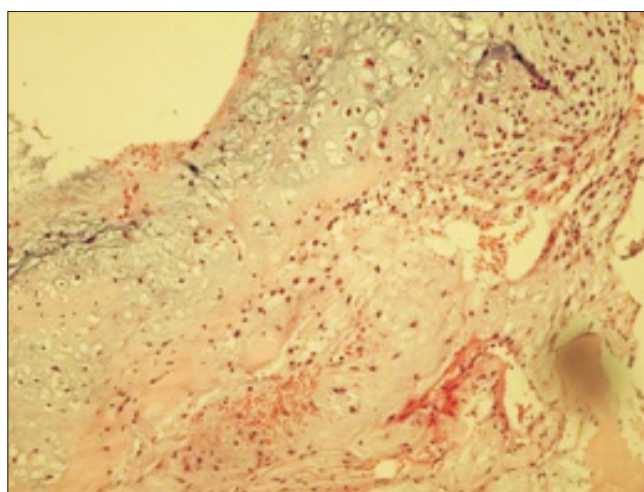


Рис. 4. Больной Ц., 60 лет. Первичная центральная умеренно дифференцированная хондросаркома крестца. Опухолевые клетки расположены в хондронидном матриксе, отростчатые, частично расположены в лакунах, ядра клеток полигональные. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Экстраскелетная миксоидная хондросаркома является исключительно мягкотканной опухолью, диагноз может быть подтвержден иммуногистохимически при отсутствии реакции с цитокератинами, а также цитогенетически при выявлении характерной транслокации t(9;22) (EWS:NR4A3).

Дифференциальный диагноз с метастазом аденокарциномы может оказаться крайне затруднительным, особенно при мелких биопсиях, однако выраженный ядерный полиморфизм, митозы, некрозы, столь характерные для аденокарцином, помогают в диагностике. Экспрессия цитокератинов характерна для обеих опухолей, однако специфический маркер брахиури [11], а также органоспецифические белки CDX-2, TTF1, AMACR, маммаглобин помогают в постановке диагноза.

Гигантские остатки зачатков нотохорды или гамарты нотохорды встречаются редко, однако существование данного порока должно учитываться при проведении дифференциального диагноза. Рентгенологически подобные очаги обладают зоной склероза, не разрушают костную структуру и не обладают мягкотканым компонентом. Постановка диагноза при гигантских нотохордальных зачатках основывается на данных магнитного резонанса, биологическое проявление гамарты нотохорды соответствует доброкачественному процессу [3].

Лечение хордом крестца и позвоночника — хирургическое, с широким иссечением окружающих тканей, хордому основания черепа лечат в сочетании с облучением. Иссечение хордомы осложняется трудным доступом к опухоли, близостью к жизненно важным органам, что объясняет высокий риск рецидивов, 5-летняя выживаемость при хордومه составляет 45–70%, 10-летняя выживаемость — 28–52%. Отдаленные метастазы преимущественно в легких наблюдаются на поздних стадиях заболевания в 30% случаев, однако смерть пациентов, как правило, обусловлена рецидивами и прогрессированием с местными осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell A., Scheithauer B.W., Unni K.K. et al. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. A immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*. 1993, v. 72, No. 10, p. 2943-2949.
2. Hoch B.L., Nielsen G.P., Liebsh N.G. et al. Base of skull Chordomas in children and adolescents; a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, v. 30, No. 70, p. 811-818.
3. Kyriakos M., Totty W.G., Lenke L.G. Giant vertebral notochordal rest: a lesion distinct from chordoma: discussion of an evolving concept. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, No. 3, p. 396-406.
4. Yamaguchi T., Suzuki S., Ishiwa H. et al. Benign notochordal cell tumors: a comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 756-761.
5. Almeyda K., Pravdenkova S., Colli B.O. et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer*. 2007, v. 110, No. 11, p. 2457-2467.
6. Fuchs B., Dickey I.D., Yaszemski M.J. et al. Operative management of sacral chordoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005, v. 87, No. 10, p. 2211-2216.
7. O'Hara B.J., Paetau A., Miettinen M. Keratin subsets and monoclonal antibody HBME-1 in chordoma: immunohistochemical differential diagnosis between tumors simulating chordoma. *Hum. Pathol.* 1998, v. 29, No. 2, p. 119-126.
8. Cho H.Y., Lee M., Takei H. et al. Immunohistochemical comparison of chordoma with chondrosarcoma, myxopapillary ependymoma, chordoid meningioma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2009, v. 17, No. 2, p. 131-138.
9. Huse J.T., Pasha T.L., Zhang P.J. D2-40 functions as an effective chondroid marker distinguishing true chondroid tumors from chordoma. *Acta Neuropathol.* 2007, v. 113, No. 1, p. 87-94.
10. Brooks J.J., Trojanowski J.Q., LiVolsi V.A. Chondroid chordoma: A low grade chondrosarcoma and its differential diagnosis. *Curr. Top Pathol.* 1989, v. 80, p. 165-181.
11. Vujovic S., Henderson S., Presnau N. et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J. Pathol.* 2006, v. 209, No. 2, p. 157-165.

Статья поступила 20.03.2012 г., принята к печати 20.04.2012 г.
Рекомендована к публикации О.А. Анурова

NOTOCHORDAL TUMORS (CHORDOMA). DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS

Boulytcheva I.V., Pavlenko T.V., Machson A.N.
Hospital No. 62, Moscow, Russian Federation

Key words: notochordal tumors, cytokeratins, chromogranin A, EMA, GFAP, NSE

Chordomas and low-grade chondrosarcomas share many histological features, generating at times, considerable diagnostic difficulty and, not infrequently, requiring immunohistochemical analysis for appropriate classification. In an effort to clarify the diagnosis and differentiation with other cartilaginous tumors, 16 samples, obtained from 16 patients with chordoma were examined by immunohistochemistry with a panel of antibodies. The panel included antibodies to cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA), D2-40, GFAP (glial fibrillary acidic protein), NSE (neuron-specific enolase), chromogranin, TTF-1 (thyroid transcription factor), PSA, CDX-2, mammaglobin. The conventional chordoma stained for CK (16/16) EMA (13/16), NSE (12/16) and was negative for chromogranin, GFAP. Specific markers were helpful in differential with metastatic carcinomas. Chordomas are difficult to excise because of their location and intimate relation to critical structures. Seven of 16 patients had recurrences, three of 16 patients had several local recurrences and progression with local effects.