

# ОПУХОЛИ НОТОХОРДЫ (ХОРДОМА/ ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ НОТОХОРДЫ). ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ПОМОЩЬ ДИАГНОСТИКЕ

И.В. Булычева<sup>1</sup>, Franco Bertoni<sup>2</sup>, MD, Патриция Баччини<sup>2</sup>, Э.Р. Мусаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

<sup>2</sup> Casa di Cura Villa Erbosa University of Bologna, Italy

**Ключевые слова:** нотохорда, цитокератины, хромогранин А, EMA, GFAP, NSE

Хордома представляет собой специфическую мезенхимальную опухоль со своеобразными клиническими и морфологическими проявлениями. По гистологическому строению хордома напоминает нотохорду. Изучено 58 случаев хордомы крестца у 28 мужчин и 30 женщин в возрасте от 32 до 72 лет. В двух наблюдениях диагностирована дедифференцированная форма заболевания. Важным в диагностике хордомы оказался иммуногистохимический метод, выявляющий экспрессию цитокератинов, EMA, GFAP, NSE, brachyury. Отрицательные реакции с хромогранинном, D2-40, а также органоспецифическими белками TTF-1, mammaglobin, PSA, CDX-2 позволяли исключить хордому и выявить метастазы рака различной локализации. Приведен пример дифференциальной диагностики с доброкачественной опухолью нотохорды / рудиментарными островками ткани нотохорды.

## 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]. Именно эти рудиментарные островки ткани вызывают ряд затруднений в диагностике и требуют проводить дифференциальную диагностику с хордомой, хондросаркомой, а также метастазом светлоклеточного рака почки и раками других локализаций. Является ли хордома производным именно этих клеточных зачатков, остается неясным, поскольку хордома развивается в кости (основание черепа, крестец, копчик, в редких случаях позвоночный ствол), 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 15 лет в отделении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина выявлены и прооперированы 58 пациентов с хордомой крестца (включая 2 наблюдения дедифференцированной формы заболевания).

Клинические проявления заболевания достаточно характерны. Большинство пациентов жалуются на боль, при массивных деструктивных процессах возможны тяжелые нарушения функций тазовых органов. Опухоль крестца часто пальпируется при ректальном исследовании [5, 6].

Лучевая диагностика выявляет срединно расположенный литический очаг с наличием мягкотканного 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 компьютерная томография и магнитный резонанс [5].

Адрес для корреспонденции

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

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). В редких случаях может

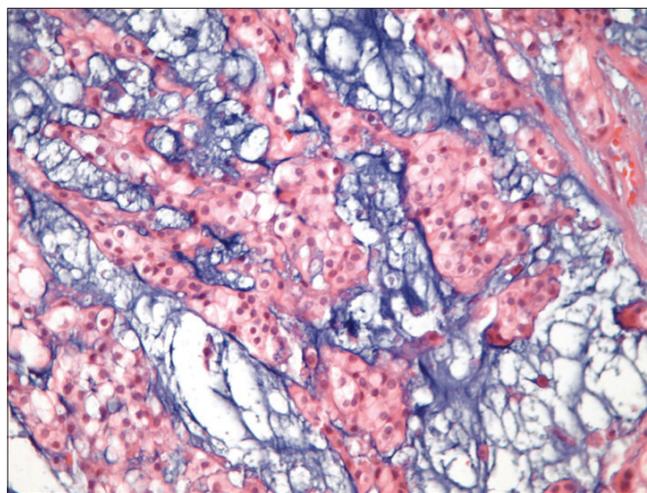


Рис. 1. Классическая хордома. Дольчатое строение опухоли с тонкими септами. Группы крупных вакуолизованных клеток в миксоидной строме с различной степенью ядерной атипии. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

наблюдаться ядерный полиморфизм, митозы единичные. Редкий вариант опухоли, хондроидная хордома, обычно встречается в основании черепа, характеризуется выраженным хондроидным 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 (рис. 2).

Клетки хордомы экспрессируют цитокератины, особенно интенсивно экспрессируется цитокератин 8-, 18-, 19-го типов, а также цитокератины AE1/AE3 [7–9]. Для хордомы характерна экспрессия эпителиального мембранного антигена, экспрессия белка S-100 в клетках хордомы варьирует.

Дифференциальный диагноз прежде всего включает хондросаркому, что особенно актуально при маленьких тонкоигольных биопсиях опухолей и хондроидном варианте строения хордомы [8–10].

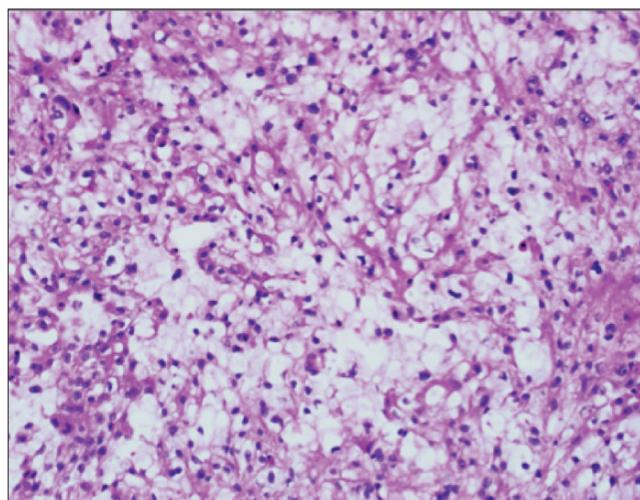


Рис. 2. Дедифференцированная хордома. Беспорядочное расположение полиморфных клеток с выраженными признаками атипии ядер, митотические фигуры. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 200$

Важным диагностическим признаком являются широкие сцепления по поверхности цитолеммы клеток хордомы и тонкие отростчатые соединения клеток в хондросаркоме. Обе опухоли могут проявлять иммунореактивность к белку S-100, однако положительная реакция с цитокератинами, эпителиальным мембранным антигеном и новым маркером брахиури помогают уточнить диагноз хордомы [11]. Мелкие тонкоигольные биоптаты могут создавать диагностические дилеммы, как, например, в случаях дедифференцированных опухолей как хордомы, так и хондросаркомы (рис. 3, 4).

Экстраскелетная миксоидная хондросаркома является исключительно мягкотканной опухолью, диагноз может быть подтвержден иммуногистохи-

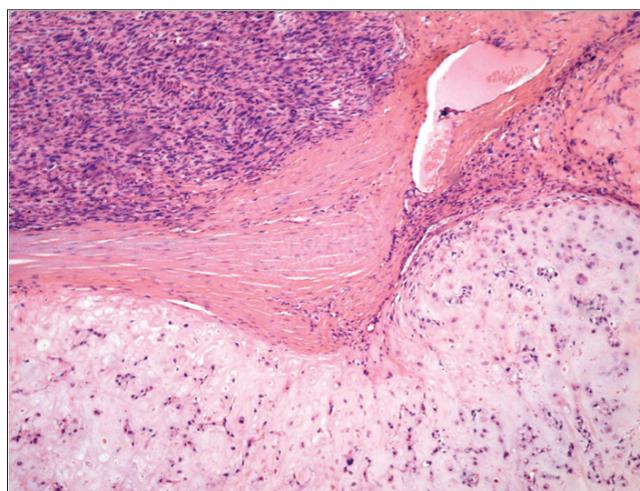


Рис. 3. Дедифференцированная хондросаркома. Сочетание структуры низкодифференцированной саркомы и умеренно дифференцированной хондросаркомы. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$

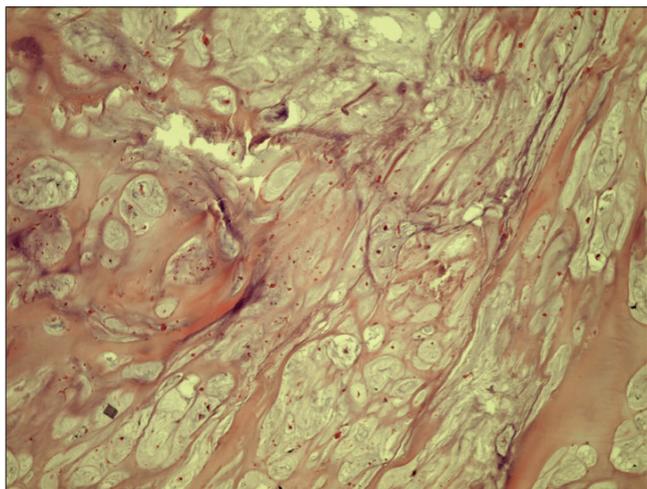


Рис. 4. Миксоидная хондросаркома. Тонкие, отростчатые соединения клеток, лакунарные структуры. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 100$

мически 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 брахиурии [11], а также органоспецифические белки CDX-2, TTF1, AMACR, маммоглобин помогают в постановке диагноза (рис. 5, 6).

Гигантские остатки зачатков нотохорды или гамартома 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

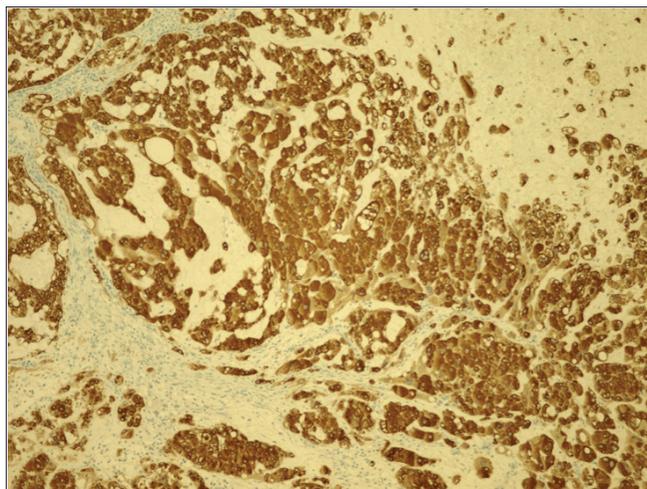


Рис. 5. Клетки классической хордомы интенсивно экспрессируют цитокератины. Увеличение  $\times 100$

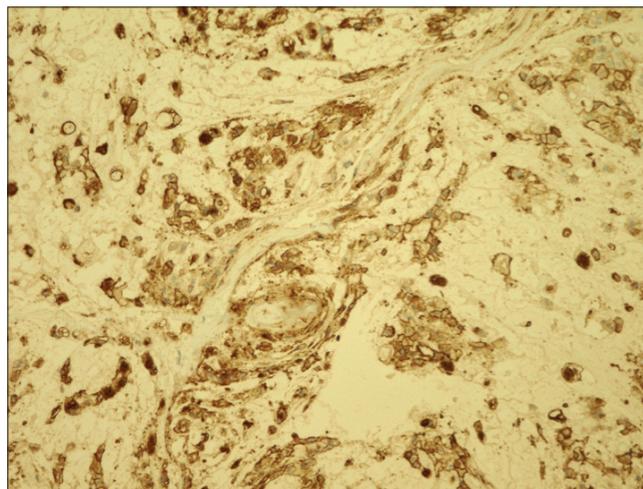


Рис. 6. Специфический для хордомы маркер брахиурия. Положительная экспрессия, иммуногистохимическая окраска, увеличение  $\times 100$

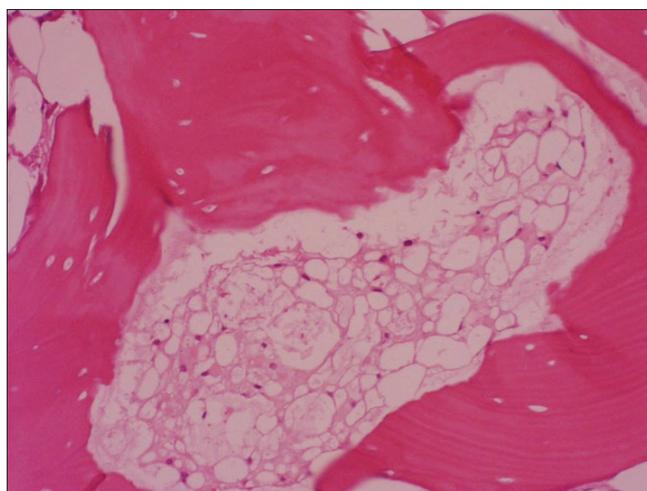
обладают мягкотканым компонентом, возможно отметить незначительный или более выраженный склероз, иногда полное отсутствие симптоматики. Как правило, сцинтиграфия не выявляет изменений. На компьютерной томографии возможно отметить остеосклероз, деструктивных изменений кости и кортикальной пластинки не отмечается, при магнитно-резонансной томографии в режиме T1 отмечается сигнал низкой интенсивности, в режиме T2 – средней или высокой интенсивности. Мягкотканый компонент отсутствует. Постановка диагноза при гигантских нотохордальных зачатках, как правило, основывается на данных магнитного резонанса (рис. 7).

Биологическое проявление гамартомы нотохорды соответствует доброкачественному процессу [3].

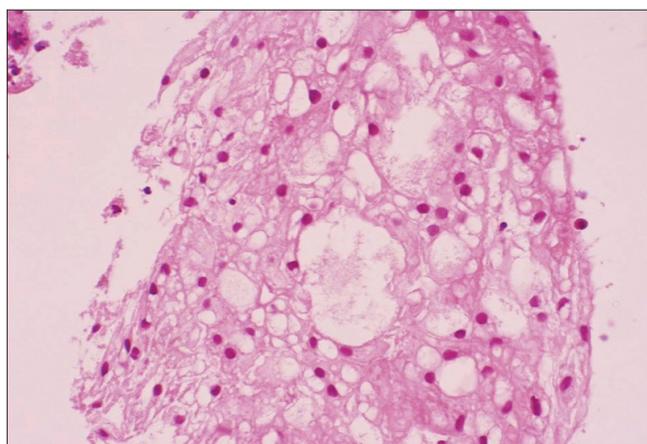


Рис. 7. Дополнительные лучевые методы диагностики, наиболее информативные режимы T1 и T2 указывают на поражение тела 4 поясничного позвонка

Гистологическое исследование позволяет выявить солидные поля из вакуолизированных клеток, сходных по морфологии с адипоцитами в сочетании с менее вакуолизированными эозинофильными клетками. Пикнотичные ядра клеток могут быть округлой или полигональной формы, изредка с признаками полиморфизма (рис. 8, 9). Небольшие кистозные пространства содержат эозинофильный коллоидный материал. Дольчатость структуры или миксоидный матрикс не



**Рис. 8.** Доброкачественная опухоль нотохорды. Группы клеток с обильной просветленной цитоплазмой напоминают адипоциты. Отсутствие миксоматоза стромы и признаков инфильтративного роста. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 100$



**Рис. 9.** Доброкачественная опухоль нотохорды. Ядра клеток однотипные. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 400$

характерны. Митозы отсутствуют, сосудистая сеть крайне скудная. Среди описанных структур можно наблюдать кроветворный костный мозг и островки склерозированных костных балок.

Иммуногистохимическое исследование выявляет позитивное окрашивание с брахиури, виментином, общими цитокератинами и цитократином 18-го типа, эпителиальным мембранным антигеном и белком S-100.

**Таблица. Дифференциальная диагностика**

Доброкачественная опухоль нотохорды (ДОН)	Хордома
Поля вакуолизированных клеток	Дольчатая архитектура
Эозинофильная цитоплазма	Цепочечные структуры из вакуолизированных клеток
Умеренная ядерная атипия	Выраженная ядерная атипия
Отсутствие миксоидного матрикса, митотических фигур, некроза ткани опухоли	Наличие миксоидного матрикса, митотических фигур и некроза ткани опухоли
Отсутствие деструктивного роста	Разрушение кортикального слоя кости и наличие внекостного компонента

Дифференциальный диагноз следует проводить с хордомой, для которой характерны цепочки и комплексы из атипичных хордоидных клеток, расположенных в миксоидном матриксе (см. таблицу), а также с жировым костным мозгом и светлоклеточным раком почки.

Лечение хордомы, локализованной в крестце и позвоночнике, 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

- Mitchell A., Scheithauer B.W., Unni K.K. et al. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*. 1993, v. 72, No. 10, p. 2943-2949.
- 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.
- 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.
- 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.
- Almefty 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, мухоpapillary ependymoma, chordoid meningioma. *Appl. Immunoch-*

Статья поступила 02.06.2015 г., принята к печати 18.08.2015 г.  
Рекомендована к публикации О.А. Ануровой

## **NOTOCHORDAL TUMORS (CHORDOMA). DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS**

**Boulytcheva I.V.<sup>1</sup>, Franco Bertoni<sup>2</sup>, Patrizia Bacchini<sup>2</sup>, Musaev E.R.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Casa di Cura Villa Erbosa University of Bologna, Italy

**Key words:** notochordal tumors, cytokeratines, chromogranin A, EMA, GFAP, NSE

Chordomas, low-grade chondrosarcomas, metastatic carcinomas 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, samples from 58 patients with sacrum 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. Two cases of dedifferentiated chordoma were described.