

Опухоли основания черепа хондроидного ряда (обзор литературы)

Т.Г. Гаспарян¹, В.А. Черкаев², А.Х. Бекашев^{1,3}

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва; ²ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, Москва;

³кафедра нейрохирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Москва

Контакты: Али Хасьянович Бекашев abekyashev@gmail.com

Опухоли хондроидного ряда основания черепа являются редкой и малоизученной патологией, многие вопросы их классификации, диагностики и лечения остаются открытыми. Данная группа новообразований относится к костным опухолям, которые развиваются из хрящевой ткани костей основания черепа, в частности из костей, образовавшихся хондральным способом костеобразования. В работе подробно освещены клиническая картина, рентгенологическая и морфологическая диагностика хондроидных опухолей. Особое внимание уделено хирургическому лечению и лучевой терапии этой категории опухолей.

Ключевые слова: хондрома, хондробластома, хондросаркома, хондромиксоидная фиброма

Chondroid skull base tumors (a review of literature)

T.G. Gasparyan¹, V.A. Cherekayev², A.Kh. Bekyashev^{1,3}

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Acad. N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Department of Neurosurgery, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Chondroid skull base tumors are a rare and little studied pathology; many problems of their classification, diagnosis and treatment remain to be solved. This group of neoplasms is referred to as bone tumors arising from the cartilaginous tissue of the skull base bones, particularly from the bones formed during chondral osteogenesis. The paper details the clinical picture, X-ray and morphological diagnosis of chondroid tumors. Particular attention is given to surgery and radiotherapy for this category of tumors.

Key words: chondroma, chondroblastoma, chondrosarcoma, chondromyxoid fibroma

Опухоли основания черепа многообразны по морфологической структуре и локализации. Большинство из них представлены производными костной и хрящевой ткани, многие опухоли растут из слизистой носо-, ротоглотки, придаточных пазух носа. Приблизительно половина опухолей данной группы имеет злокачественные характеристики и способность к метастазированию. В процессе роста многие опухоли прорастают структуры основания черепа и могут распространяться на несколько анатомических зон, кроме того, перинеурально или с разрушением костей основания черепа, опухоль может проникать интракраниально. С учетом анатомической локализации и характера роста нередко поражаются функционально важные структуры основания черепа.

Опухоли основания черепа характеризуются комбинированным поражением лицевого скелета и основания черепа и являются одной из самых сложных нозологических форм среди патологии органов головы и шеи из-за особенностей анатомических харак-

теристик, отсутствия четкой клинической картины и спланированной терапевтической тактики. Поражение нескольких анатомических зон и частое распространение опухолей в полость черепа, вовлечение в процесс головного мозга, черепно-мозговых нервов и магистральных сосудов затрудняют выполнение адекватных хирургических вмешательств с удалением тканей в едином блоке. При этом объем тканевых дефектов и осложнений, после выполненных расширенно-комбинированных операций, бывает настолько выраженным, что нередко становится несовместимым с жизнью. Все это требует использования эффективных и в то же время органосохраняющих методов лечения, основным из которых на сегодня является хирургический [5].

По данным литературы, распространенность опухолей, поражающих основание черепа, область орбиты, придаточных пазух носа и лицевой области, не превышает 2–3 % среди опухолей головного мозга [11, 40, 49, 59].

Хондронидные опухоли — это обобщенное понятие нескольких первичных мезенхимальных опухолей, поражающих преимущественно костные ткани, образующихся из хрящевой ткани и образующих неопластический хрящ.

Опухоли хондронидного ряда основания черепа являются редкой и малоизученной патологией, многие вопросы классификации, диагностики и лечения остаются открытыми. Данная группа новообразований относится к костным опухолям, которые развиваются из хрящевой ткани костей основания черепа, в частности, из костей, образовавшихся хондральным способом костеобразования.

Симптоматика новообразования в зависимости от локализации опухоли и ее размеров развивается в результате фокального воздействия как компрессии, инфильтрации смежных анатомических структур (черепно-мозговые нервы, сосуды краниофациальной области, паренхима головного мозга), так и деструкции костных структур основания черепа.

По данным литературы, хондронидные опухоли составляют от 0,1 до 0,3 % опухолей головы и шеи. Опухоли хондронидного ряда основания черепа составляют меньше 1 % всех внутричерепных опухолей и приблизительно 6 % всех опухолей основания черепа [7, 15, 16, 19, 36, 66, 68, 77, 98, 103].

Этиология образования хондронидных опухолей основания черепа до сих пор не выяснена. Кости основания черепа созревают преимущественно энхондральным образованием, по неизвестным причинам некоторые эмбриональные хрящевые клетки могут избежать резорбции. Энхондральный хрящ петрокципитального, сфено-окципитального, сфено-петрозного синхондрозов, каменистой части височной кости трансформируется в мультипотенциальные мезенхимальные клетки, из которых формируются хондронидные опухоли. Энхондральный хрящ присутствует как в синхондрозах, так и в нормальной кости, они в свою очередь трансформируются в опухоль. Большинство хондронидных опухолей развиваются из хрящевой или костной ткани, но они могут формироваться и из мягких тканей, где обычно хондронидная ткань в норме не присутствует. Метоплазия зрелых фибробластов периваскулярной мезенхимальной ткани или травматическая миграция хондронидных элементов могут служить механизмом их развития. Первичная внутрипаренхиматозная хондронидная опухоль развивается из аномально расположенного эмбрионального хондронидного остатка или из примитивной мультипотентной мезенхимальной клетки лептоменингеального влагалища, окружающего сосуд [73, 93, 117, 126].

Единой классификации хондронидных опухолей основания черепа нет.

По гистологической классификации опухолей центральной нервной системы (P. Kleihues, P.C. Burger, W.B. Scheithauer, WHO 1993) опухоли хондронидного основания черепа внесены в группу «Опухоли, врастающие в полость черепа». Цитогенетический анализ опухолей хондронидного ряда на молекулярном и хромосомном уровнях выявляет несколько разновидностей опухолей, которые по характеру клинического течения разделяются на 2 большие группы — доброкачественные и злокачественные опухоли (W.C. Bell, M.J. Klein, M.J. Pitt, G.P. Siegal, 2006). К доброкачественным опухолям хондронидного ряда относятся: хондрома, остеохондрома, хондромиксоидная фиброма (ХМФ), хондробластома, периостальная остеохондроматозная пролиферация. К злокачественным хондромам относятся: обыкновенная хондросаркома, экстраклеточная миксоидная хондросаркома, светлоклеточная хондросаркома, мезенхимальная хондросаркома, дедифференцированная хондросаркома.

В клинической нейрохирургической практике чаще используют классификацию опухолей хондронидного ряда по Т.П. Виноградовой (1960). Доброкачественные опухоли хондронидного ряда — хондробластома, ХМФ, хондрома и злокачественная опухоль хондронидного ряда — хондросаркома.

Существует несколько классификаций хондром и хондросарком, основанных на локализации в костной ткани и по отношению к кости.

Классификация, предложенная Yasargil (1996), наиболее подходит для планирования лечения хондронидных опухолей основания черепа.

Для хондросарком важны очередность образования и гистологические разновидности: а) первичные, которые возникают *de novo* и б) вторичные, образующиеся на месте патологических процессов, чаще на месте доброкачественных хондронидных опухолей.

По гистологическим особенностям и на основании цитоархитектуры хондросаркомы также классифицируются на: простую (классическую, интрамедуллярную (костномозговую), светлоклеточную (чистоклеточную)), миксоидную, мезенхимальную, экстраклеточную и недифференцированную.

Опираясь на клеточность и клеточный атипизм, классические хондросаркомы по злокачественности могут быть разделены на 3 степени, хотя некоторые врачи пользуются системой с 3 степенями градации для всех гистологических форм:

I степень (низкая степень злокачественности) — высокодифференцированные хондросаркомы, высокой степени зрелости;

II степень (промежуточная степень злокачественности) — умеренно-дифференцированные хондросаркомы, умеренной степени морфологической зрелости;

III степень (высшая степени злокачественности) — низкодифференцированные, морфологически незрелые хондросаркомы [4, 99, 127].

Клиническая картина

Клиническая картина опухолей основания черепа обусловлена локализацией, распространением, степенью деструкции и компрессии анатомических структур, находящихся в областях распространения.

Опухоль может располагаться в передней, средней и задней черепной ямке, что, как правило, определяет принципиальное различие развивающихся при этом очаговых симптомов. Важное значение для формирования клиники имеет интра- или экстракраниальное расположение опухоли. Нередко отмечается сочетание этих 2 вариантов, и тогда характер клинической картины определяется преобладанием одного из них. Имеет значение темп роста опухоли, а также отношение опухоли к твердой мозговой оболочке (ТМО) (экстра- и интрадуральное распространение), возможность инвазии в ТМО и мозговую ткань [3].

Распространение вариабельно — параселлярная область, верхушка пирамиды, скат, верхняя челюсть, глазницы, лицевой скелет, область большого затылочного отверстия. Опухоль прорастает основание в обоих направлениях. В зависимости от поражения анатомических образований выявляются типичные клинические синдромы (см. таблицу).

Тяжесть состояния больного зависит не только от степени деструкции основания черепа, но может быть обусловлена и «экстракраниальными» и «общими» симптомами, например, интоксикацией при злокачественных опухолях или психопатологической симптоматикой в виде депрессивных, ипохондрических, астенических проявлений при значительных деформациях лицевой области у пациентов, особенно у женщин, безусловно, влияющих на общее состояние.

Основное значение в формировании клиники поражения придаточных пазух носа имеет преимущественное направление исходного роста опухоли. При распространении опухоли в решетчатый лабиринт или лобную пазуху, кроме anosмии, может возникнуть затруднение носового дыхания, появиться отделяемое из носа, деформация переносицы, ликворея. При распространении опухоли в задние отделы решетчатой кости возможно снижение зрения [2].

При распространении опухоли в нижнечелюстном суставе возникают затруднения при открывании рта, при вовлечении евстахиевой трубы — снижение слуха.

При прорастании опухоли в орбиту через ее медиальную стенку возникает односторонний экзофтальм, возможно появление дистопии глазного яблока, глазодвигательных расстройств. При врастании опухо-

ли в зрительный канал характерно снижение зрения. При распространении опухоли в носоглотку возникает изменение голоса, появляется носовой оттенок или гнусавость, могут возникать трудности при глотании, боли. При прорастании в полость носа отоларингологи могут увидеть опухоль в виде бледно-розовых полукруглых выбуханий плотной консистенции, располагающихся в верхних отделах носа и покрытых нормальной слизистой оболочкой. При первичной локализации новообразования в придаточных пазухах или полости носа и носоглотки высока вероятность злокачественности новообразования. Местом исходного экстракраниального роста опухоли чаще оказывается верхнечелюстная пазуха (65 %), реже — решетчатая кость (23 %) и полость носа (12 %). Для хондронидных опухолей из синхондрозов раннее нарушение носового дыхания, носовые кровотечения, экзофтальм, слезотечение, расстройства глотания являются признаками распространенности процесса в зависимости от направления роста. Неврологические проявления обычно представлены различными болевыми синдромами, парезами и парестезиями в области лица [34, 46, 97, 113, 121].

При селлярно-параселлярном распространении характерны глазодвигательные нарушения, редко встречаются эндокринные расстройства. Клиническая картина объемного поражения орбиты представлена в основном нейроофтальмологическими симптомами: экзофтальм, зрительные и глазодвигательные расстройства, слезотечение, отек век, снижение корнеального рефлекса. Между тем, при краниофациальных опухолях с преимущественным или умеренным интраорбитальным распространением важно оценить сочетание и выраженность различных групп симптомов: нарушение функции II, III, IV, V, VI и VII н.н., вегетативных расстройств, болевых синдромов различного генеза, церебральной симптоматики. Сочетания этих симптомов позволяют судить об уровне поражения указанных структур — орбита, верхняя глазничная щель, кавернозный синус — и свидетельствовать о начальных этапах экстра- или интракраниальной инвазии [34, 56, 57, 85, 100].

Злокачественные хондронидные опухоли метастазируют как интракраниально, так и по внутренним органам (чаще в легкие). По данным Hassounah, интракраниально метастазирует около 10 % злокачественных хондросарком. Клинически метастазы хондросарком проявляются значительно агрессивнее, чем первичные опухоли [34, 41, 42, 48, 90, 116, 118, 122, 124].

Редко хондросаркомы сочетаются с опухолями другой гистологической структуры: с остеосаркомой, меланомой, фибросаркомой, лейкемией, болезнью Педжета, фиброзной дисплазией, синдромом Маффуччи, болезнью Олье [25, 26, 45, 63, 102].

Синдромы опухолей краниофациального распространения в зависимости от поражения анатомической структуры

Автор	Локализация поражения	Симптомы
J. Rollet	вершина орбиты	II, III, IV, VI н.н., экзофтальм
W. Oppenheim	ретробульбарное пространство, ресничный узел	боль в орбите, нарушение вегетативной иннервации, кератит, в сочетании с синдромом Пти или Горнера
C. Charlin	носоресничный нерв	боль в назоорбитальной области, отечность носа, слезотечение
A. Rochon-Duvignad	верхняя глазничная щель	III, IV, VI, V-1 н.п., нарушение венозного оттока
A. Foix	наружная стенка кавернозного синуса	III, IV, VI, VII н.н.
C. Bonne	кавернозный синус	III, IV, VI, V-1 п.п., экзофтальм, хемоз
J.G. Racder	поражение симпатических волокон внутренней сонной артерии вблизи узла V и.	приступообразная боль в лице, иррадиирующая в шею, в сочетании с синдромом Горнера
N. Jacob	петросфеноидальное пространство	II, III, IV, VI, V-1-2-3 п.п., кондуктивная тугоухость
U. Dorello	Дорелловы каналы	парез VI черепно-мозговых нервов
G.C. Gradenigo	верхушка пирамиды височной кости	VI, V н.н., ретроорбитальная боль
P.R. Ring, B.T. Horton	раздражение большого каменистого нерва	болевого синдром в сочетании с гиперемией лица, слезотечением, ринореей, иногда с синдромом Горнера
G. Jefferson	рваное отверстие	III, IV, VI н.н., большой каменистый нерв
M. Vernet	яремное отверстие	IX, X, XI н.н.
R. Garsin	основание черепа	последовательное одностороннее поражение черепных нервов
G. Sluder	крылонебная ямка, крылонебный узел	приступообразная боль в скуловой области, иррадиирующая в глазницу, ухо, зубы, глотку, руку, грудную клетку на стороне поражения

Таким образом, основными клиническими проявлениями хондронидных опухолей основания черепа являются: снижение зрения, нарушение обоняния, затруднение носового дыхания, головная боль, глазодвигательные расстройства, выпячивание глазного яблока, затруднение открывания рта, деформация лица.

Комплексная оценка характера поражения, свойственная опухолям этой локализации, позволяет тщательно планировать хирургические вмешательства, что является залогом успешного исхода радикальной операции. Последнее невозможно без использования всего комплекса современных возможностей лучевых методов диагностики, среди которых ведущую роль при опухолевом поражении основания черепа играют рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Кроме того, в последнее время появились методики моделирования трехмерных дефектов, возникающих в области черепа во время выполнения обширных хирургических вмеша-

тельств, которые используют в своих алгоритмах данные КТ и МРТ в дооперационном периоде.

Диагностика хондронидных опухолей основания черепа

На современном этапе основой диагностики хондронидных опухолей основания черепа являются современные нейровизуализационные методы — КТ и МРТ. В последнее время для выявления заболеваний, поражающих основание черепа и/или околоносовые пазухи и носоглотку, применяется эндоскопия. Краниофациальные хондронидные опухоли в раннем периоде своего развития могут быть случайной находкой. Повышение разрешающей способности нейровизуализационных методов позволяет предполагать доброкачественную или злокачественную этиологию новообразования. Большинство авторов отмечают преимущества КТ в диагностике костных изменений. МРТ дает более достоверную информацию при распространении опухоли в мягких тканях [66, 76].

Простая рентгенологическая картина (Р-графия) показывает проникающую деструкцию кости, которая при опухолях хондроида ряда основания черепа аналогична [50, 66, 71, 76].

По сравнению с рентгенографией КТ может лучше отражать своеобразную картину опухолей хондроида ряда. КТ хондроида опухоли основания черепа обычно показывает костную деструкцию с большими мягкоткаными объемами и с хондройной минерализацией, также выявляются центральные очаги с низкоинтенсивным сигналом некроза. Опухоль имеет неоднородную структуру с матричными обызвествлениями, представляет собой линейную, дольковую или дугообразную форму, но всегда значительно более выражена, чем при хордомиомах [33, 39, 62, 74, 76, 78, 123].

На МРТ в T1-режиме выявляется сигнал низкой или средней интенсивности, а в T2-режиме — сигнал гиперинтенсивности. Обычно хондройдные опухоли контрастируются разнообразно. Вид контрастирования меняется от гомогенного до гетерогенного. Встречается характерное для хондройдных опухолей перегородочное и периферическое контрастирование. Вероятная причина своеобразного контрастирования — наличие малоклеточных и гемангиоперитомо-подобных областей, перемешавшихся с хондройдной тканью.

Таким образом, диагноз опухоли хондроида ряда основания черепа ставится, опираясь на выявление деструкции костной структуры с минерализацией хондройдной матрицы на рентгенограммах и КТ и при средне- и низкоинтенсивном сигнале в T1-режиме и гиперинтенсивности в T2-режиме на МРТ со своеобразным контрастированием.

Нехондройдные участки высокой степени злокачественности часто бывают слабой интенсивности при КТ и переменной интенсивности (от низкого к высокому) в T2-режиме на МРТ. При введении контраста обнаруживается типичное умеренное перегородочное и периферическое контрастирование в более низкой степени злокачественности хондройдных участков и, наоборот, выраженное диффузное контрастирование в высокой степени злокачественности нехондройдных участков [14, 23, 31, 35, 43, 53, 97, 102].

Отсутствие интракраниальной инвазии опухоли и расположение ее только в пределах кости не может свидетельствовать о наличии или отсутствии вовлечения в процесс ТМО, в большинстве случаев это возможно только при интраоперативном осмотре. Формирование значимого интракраниального узла с признаками неровного разрушения кости и фестончатости границы опухоли с мозговым веществом указывают на инвазию оболочки и являются дифференциально-диагностическим признаком злокачественности процесса.

Несмотря на то, что принципиальных отличий между хондройдными опухолями нет, все же существуют некоторые дифференциальные признаки.

Для хондром типичными являются следующие признаки на КТ: часто неправильной формы, хорошо отграниченные, с тонкой фиброзной капсулой и наличием точечных, хлопьевидных или кольцеобразных участков, или оссификатов объемные образования, имеющие гетерогенную плотность. Минимально или умеренно накапливают контрастное вещество. Деструкция кости встречается более чем в 50 % случаев хондром, однако опухоль может также вызывать утолщение внутренней костной пластинки.

На МРТ хондромы — часто гетерогенные объемные образования в T1-режиме с гипоинтенсивным, а в T2-режиме — с изо- или гиперинтенсивным сигналом. После введения контрастного вещества (гадолиний Gd-DTPA) опухоль контрастируется минимально или умеренно. В некоторых случаях по периферии опухоли видны гетерогенные гипоинтенсивные участки, а в центре — хорошо отграниченный гиперинтенсивный участок. После контрастирования в T1-режиме виден кольцевидный гиперинтенсивный участок, что не выявляется на снимках в T2-режиме. Это можно объяснить наличием очень рыхлой отечной соединительной ткани.

Хондробластома при КТ определяется как гетерогенное, накапливающее контраст объемное образование с деструкцией кости и кальцификатами. При МРТ хондробластома также представляет собой гетерогенный, гипоинтенсивный в T1-режиме и изо-гиперинтенсивный в T2-режиме, с хорошо отграниченными краями, очаг.

ХМФ меньших размеров при рентгенограммах обычно бывают круглой формы со склерозированными краями, содержат значительное количество кальцификатов и трабекул. Для ХМФ типична склеротизированная зубчатая граница. По сравнению с другими хондройдными опухолями матрикс ХМФ на обычных рентгенограммах кажется отвердевшим. При обширных поражениях остатки коркового слоя кости выглядят как трабекулярные образования, которые по периферии создают вид мелкопузырчатой кистозной опухоли.

На КТ выявляется гетерогенная опухоль, петрификаты, которые встречаются в пределах опухоли. Характерным признаком служит матричная минерализация и вовлечение кортикального слоя в опухоль.

На МРТ опухоль обычно показывает гипоинтенсивный сигнал на T1-изображениях и гетерогенную высокую интенсивность на T2-изображениях. Встречаются опухоли с гомогенным высоким T2-изображением, с гипоинтенсивной оправой. После внутривенного введения гадолиния проявляется гетерогенность, которая подчеркивает сосудистую гра-

нищу опухоли. Гетерогенность зависит от изменения количества хондронидной, миксоидной и фиброзной ткани в опухоли, а также от наличия любых кистозных и/или геморрагических компонентов.

КТ- и МРТ-характеристики для разных видов хондросарком в основном одинаковы. КТ лучше визуализирует матричную минерализацию, агрессивную деструкцию костей с поражением коркового слоя, распространение на мягкие ткани. Неминерализованные области обычно имеют низкий по интенсивности сигнал при КТ.

МРТ хондросарком обычно показывает гомогенный низкий и средней интенсивности сигнал при T1-режимах и гетерогенный высокоинтенсивный сигнал при T2-режимах. Гетерогенно низкоинтенсивный сигнал в режиме T2 может быть результатом выраженной минерализации или костной метаплазии. Внутривенное введение контраста показывает гетерогенное контрастирование. При МРТ миксоидной хондросаркомы в T2-режиме сигнал имеет очень высокую интенсивность. В отличие от обычной хондросаркомы, миксоидная хондросаркома часто содержит участки кровоизлияний, которые видны как области с высокоинтенсивным сигналом при всех режимах МРТ. При мезенхимальной хондросаркоме минерализация хондронидной матрицы более нежна, сигнал в T2-режиме — изоинтенсивность и свойственные ей гемангиоперицитомоподобные области.

Дифференциальная диагностика хондронидных опухолей имеет важное значение для определения тактики лечения. Как доброкачественные, так и злокачественные хондронидные опухоли основания черепа следует дифференцировать не только между собой, но и со следующими образованиями основания черепа, такими как хондронид-хордома, остеобластокластома, саркома Юинга, опухоли костной ткани, менингиома, гемангиоперицитомы, невринома, эпидермоидная киста, плоскоклеточный рак, гломусная опухоль, метастаз, артериовенозная мальформация, воспалительный процесс, аневризмальная костная киста [8, 17, 21, 47, 57, 70, 101, 103, 110, 120].

Большинство хондронидных опухолей основания черепа имеют срединную локализацию, поскольку исходным местом роста являются сфено-петро-окципитальные синхондрозы основания.

Нередко эти опухоли трудно дифференцировать даже при использовании современных методов нейровизуализации. В таких случаях показана биопсия для гистологической верификации процесса.

Хордома — более типичная опухоль основания черепа, чем хондронидные опухоли. Дифференцирование хордом от хондронидных опухолей основания черепа важно для планирования лечения, так как прогноз у злокачественных хондронидных опухолей при адекватном лечении намного благоприятнее. Возраст-

ная группа пациентов с хордой основания черепа в среднем старше на 10 лет, чем больные с хондронидными опухолями. Хордомы имеют более быстрый темп роста. К сожалению, эти различия неверны для мезенхимальных хондросарком, вовлекающих краниофациальную область, которые также растут очень быстро [23, 25, 57, 69, 110].

Гистологически хордомы отличаются от опухолей хондронидного ряда тем, что содержат распространенные участки с клетками (эпителиоцитами) с пузырчатой эозинофильной цитоплазмой, называемыми «физиолиформные клетки», напоминающие клетки аденокарциномы [95].

Гистологически хондронид-хордома имеет сходства как с хордомами, так и с хондронидными опухолями. Хондронид-хордома содержит опухолевые физиолиформные клетки и хондроциты, которые присутствуют у хордом. Основные отличия определяются при иммуногистохимическом анализе.

Как правило, хордомы положительны к цитокератину, эпителиальному мембранному антигену (ЭМА), S-100 протеину и виментину. Хондронидные опухоли при окраске положительны к виментину и S-100 белку и негативны к цитокератину и ЭМА [24, 32, 100].

Wojno et al. [14] сообщили, что иммуногистохимически отрицательная реакция к цитокератину у хондросарком облегчила дифференциальный диагноз между хондросаркомой и хордой.

В связи с тем, что рентгенологические характеристики хондробластом, ХМФ, хондром сходны с таковыми при хондросаркомах, основной дифференциальный диагноз проводится при гистологическом исследовании удаленной опухоли.

Хондронидные опухоли имеют медленный рост, характеризуются симптомами вдавленной эрозии близлежащей кости (часто при дуральной и конвексимальной локализации), в отличие от гиперостозов при менингиомах или деструкцией кости при более агрессивных опухолях.

Хондронидные опухоли имеют более высокоинтенсивный сигнал при T2-режиме, чем при менингиомах, гетерогенный сигнал при T1-и T2-режимах в результате наличия островков высокодифференцированного хряща в опухоли, часто сохранность мягкой мозговой оболочки и специфичную картину «соток» при контрастировании, недостаточность перфузии.

В дополнение к этим признакам добавляется относительный слабый перитуморальный отек, что также может использоваться для дифференциации от менингиом. Хондронидные менингиомы иммуногистохимически негативны для S-100 белка, цитокератина и ЭМА.

Степень кровоснабжения хондронидной опухоли вариабельна, зависит от гистологического типа. В зонах ангиоматоза опухолевые клетки образуют перива-

скулярные муфты по типу наблюдающихся в гемангиоэперицитомах.

Но опираясь на агрессивное поражение костной структуры с нежной минерализацией хондройдной матрицы и среднеинтенсивным сигналом в Т2-режиме при МРТ и на гистологический анализ с характерными фокально смешанными участками ограниченной или обширной злокачественной хрящевой ткани, устроенной в дольчатой структуре, возможно поставить точный патологический диагноз [1, 4, 30, 70, 81, 83].

Остеогенная саркома имеет как сходства, так и различия с хондросаркомами. Хондросаркома встречается несколько реже остеогенной саркомы, возникает чаще у лиц более старшего возраста (обычно между 30 и 60 годами, возраст появления остеосарком (10–25 лет)), отличается относительно медленным клиническим течением и может долго не давать метастазов. В отличие от остеогенной саркомы в хондросаркоме никогда не происходит прямого неопластического костеобразования и не обнаруживается остеоид. На рентгенограммах периостальная остеосаркома характеризуется наличием периостальной реакции, перпендикулярной к корковому слою (имеет ножку прикрепления к верхнему слою кости). При периостальной остеосаркоме хондройдная ткань может незначительно присутствовать или отсутствовать. В тех случаях, когда удастся обнаружить остеоид в ткани опухоли, диагноз, естественно, склоняется в пользу периостальной остеогенной саркомы; в остальных случаях опухоль приходится квалифицировать как юкстакортикальную (паростальную) хондросаркому, так как хондрогенный компонент в ней присутствует постоянно [17, 51].

Аневризмальная киста кости сходна с хондробластомой по рентгенологической картине. Киста выглядит как объемное образование с остеолитическими участками разрежения с наличием перегородок и уровнями жидкости. Морфологически стенка кисты представлена костной тканью ячеистого строения. Фиброзная ткань перегородок содержит многоядерные гигантские клетки, остеоид, новообразованные костные структуры. Для аневризмальной кисты характерны полости различного размера, без выстилки, заполненные эритроцитами [6, 18].

Рентгенологическая картина остеобластокластомы сходна с хондробластомой. Дифференциальный диагноз проводится на основании гистологических данных, в частности, для остеобластокластом характерно наличие гигантских, многоядерных остеокластоподобных клеток или мононуклеарных, фибробластоподобных клеток. Свойственны митозы.

Плоскоклеточный рак, который может встречаться в области передней черепной ямки и решеток, следует дифференцировать с хондросаркомой по от-

сутствию кальцификатов и участков окостенения на КТ и МРТ.

Для шванном краниофациальной локализации также нетипично наличие кальцификатов [105].

В дополнение ко всему сказанному отметим важность относительно слабого перитуморального отека при хондройдных опухолях, что также используется для дифференцировки от других опухолей [34, 56, 85, 100].

В отличие от хондром хондросаркомы имеют вариабельное клиническое течение, часто рецидивируют, метастазируют редко. Хондросаркомы обычно гипоинтенсивны в Т1-режиме и гиперинтенсивны в Т2-режиме. Более интенсивное и гетерогенное накопление контраста может отличать хондросаркомы от хондром. Фиброваскулярные перегородки при хондромах отсутствуют. В тех случаях, когда при гистологическом исследовании в типичной ткани хондромы обнаруживаются бинуклеарные клетки или клетки с ядерным плеоморфизмом, речь идет о хондросаркомах низкой степени злокачественности (I степень). Кроме того, хондросаркомы иногда содержат участки высокодифференцированной хондройдной ткани, что требует более тщательного исследования гистологических препаратов, прежде чем ставить диагноз доброкачественная хондрома [75, 92].

Хондробластомы часто дифференцируются со светлоклеточной хондросаркомой, редко с ХМФ. Возрастная группа при хондробластомах младше на 1–2 10-летия, чем при хондросаркомах. Визуализационными данными, которые дифференцируют светлоклеточную хондросаркому от хондробластом, являются большие размеры поражения, отсутствие перитуморозного отека и высокоинтенсивный сигнал при Т2-режиме МРТ-исследования. Напротив, большинство хондробластом должны иметь низко- или среднеинтенсивный сигнал при всех режимах МРТ (при солидных, некистозных опухолях). При гистологической дифференциальной диагностике клетки хондробластом — меньших размеров и всегда с окрашенной оксифильной цитоплазмой в отличие от оптически пустой (совершенно прозрачной) цитоплазмы светлоклеточной хондросаркомы. На периферии светлоклеточная хондросаркома, как и хондробластома, часто имеет эпифизарную локализацию, что при маленьких размерах делает их трудноразличимыми. От ХМФ они отличаются по гистологическим критериям [1, 22, 60].

Из-за наличия более крупных гиперхромных фибробластов в ХМФ их часто путают с хондросаркомой, но фигуры митоза для ХМФ нетипичны. Гистологически ХМФ имеет дольчатое строение. Дольки неправильной формы, различных размеров состоят из веретенообразных и звездчатых клеток с вытянутыми и округлыми ядрами без четких границ цитоплазмы.

Клетки располагаются в обильном миксоидном и хондроидном межучточном веществе. Дольки разделены фиброзными прослойками, содержащими коллагеновые волокна, фибробласты и, почти постоянно, — многоядерные гигантские клетки. При гистохимическом исследовании в большинстве одноядерных клеток выявляется гликоген, а в гигантских многоядерных клетках обнаруживают кислую фосфатазу [4, 99].

Лечение опухолей хондроидного ряда

Современные успехи в лечении опухолевой патологии основания черепа базируются не только на достижениях хирургии. Радикальное увеличение выживаемости пациентов с опухолевым поражением основания черепа невозможно без применения новейших методик комплексного лечения в связи с тем, что большинство этих опухолей представлено крайне злокачественными, слишком запущенными процессами. Большинство опухолей, поражающих основание черепа, чувствительны к применению лучевой терапии (ЛТ), что позволяет активно использовать ее в плане комплексного лечения.

Многочисленные клинические исследования признают первостепенное значение хирургических методов в комбинированном лечении хондронидных опухолей основания черепа.

Хирургия основания черепа как дисциплина сформировалась после объединения хирургов разных специальностей во 2-й половине XX века. Только совместные усилия специалистов нейро-, челюстно-лицевой, отоларингологии, офтальмохирургии, онкологии позволили достичь желаемых результатов (W. Dandy (1941), F.W. Newell (1958), A. Ketcham (1960), Н.С. Благовещенская (1972), Д.И. Головин (1972), J. Henderson (1973, 1980), V.K. Anand (1983), А.М. Сдвижков (1986, 1997), А.Ф. Бровкина (1993, 2002), W.E. Lieb (1994), В.С. Погосов (1994), И.В. Решетов (1995), N. Sundersan (1988), O. Al-Mefty (1985, 1987, 1990), L.N. Sekhar, I.P. Janecka (1993, 2003), Г.А. Габибов (1989, 1993), J. Shah (2003), В.А. Черкаев (1995, 2002, 2005), С.В. Тяншин (2005)).

Есть 2 метода хирургического лечения опухолей хондроидного ряда основания черепа. Частичное удаление опухоли с сохранением анатомических структур, с последующей ЛТ и химиотерапией (ХТ) и обширная резекция опухоли с реконструкцией основания черепа аутоотрансплантатом или искусственной конструкцией, последующей ЛТ и крайне редко ХТ [9, 21, 53, 72, 91, 107, 112].

Решение о выборе более адекватного типа лечения зависит от степени злокачественности клеток в структуре опухоли. При высокой степени злокачественности хондросарком предпочтительнее более агрессивная хирургия до достижения свободных от опухоли краев. Несмотря на адекватное удаление злокачественной хондроидной опухоли ожидаемы реци-

дивы и отдаленное метастазирование. Наблюдается тенденция удлинения безрецидивного периода в зависимости от степени радикальности операции. Метастазирование возможно в региональные лимфатические узлы, легкие, печень, кости и в мозг [8, 27, 47, 53, 65–68, 70, 76, 96, 102, 119].

Несмотря на то что современные нейровизуализационные методы показывают границы опухоли, во время операции сложно определить объем резекции костных структур. Удаление кости в пределах здоровой ее части является трудной задачей. Кроме того, предшествовавшие операции или ЛТ еще более усложняют эту задачу. Четкой корреляции между тотальным удалением опухоли и нарастанием неврологических нарушений не выявляется. Прослеживается увеличение продолжительности жизни у больных с тотальным удалением опухоли по сравнению с субтотальным.

Основываясь на литературных данных, тотальное удаление опухоли рекомендуется у тех больных, которые не подвергались предыдущей операции или ЛТ. Послеоперационная летальность возрастает у больных с ЛТ в анамнезе [12, 26, 46, 61, 76, 86, 110, 113, 121].

Безрецидивный период у больных, подвергавшихся ранее хирургическому и лучевому лечению, оказывается менее продолжительным. Поэтому оптимальным в основном считается удаление опухоли при первой операции, потому что повторные вмешательства создают риск прогрессии роста опухоли, вызывают развитие рубцовой ткани и вторичной диссеминации опухолевых клеток. Однако эти наблюдения должны обращать внимание на тот факт, что хорошо дифференцированные опухоли часто являются медленно растущими и могут рецидивировать спустя 10 лет после лечения [10, 13, 84, 100, 113].

В течение многих лет формировался подход к лечению хондросарком основания черепа — он включает в себя тотальную резекцию, ЛТ и крайне редко ХТ. Радикальная резекция является методом выбора, и размеры резекции служат значительным прогностическим фактором. Существуют споры относительно оптимальных дополнительных методов лечения, включая обычную и стереотаксическую ЛТ [42, 52, 63, 80, 86, 125].

Среди применяемых в настоящее время доступов предпочтение отдается передним, переднебоковым, и заднебоковым. Все они обеспечивают широкий обзор и дают возможность на большом протяжении резецировать как экстрадуральную, так и интрадуральную части опухоли. Трансфациальные доступы применяются редко. Тотальное удаление хондросарком часто невозможно из-за их инфильтративного роста. Некоторые авторы предлагают выполнение блок-резекций для тотального удаления хондросарком основания черепа. Любая операция блок-резекции требует рекон-

струкции основания черепа. На сегодняшний день известны различные методики пластического закрытия дефектов основания черепа.

Показания для краниофациальных блок-резекций в настоящее время значительно расширены в связи с совершенствованием хирургической техники, анестезиологического обеспечения и методов интенсивной терапии. В отличие от предыдущих лет распространение опухоли в подвисочную ямку, клиновидную кость, глазницу и носоглотку не является противопоказанием к оперативному лечению. Вовлечение в процесс ТМО, минимальная инвазия мозговой ткани, распространение опухоли в основную пазуху, на скат, прорастание кавернозного синуса расценивается как относительное противопоказание к хирургическому лечению [10, 12, 13, 29, 58, 68, 84, 100, 111, 115].

Гистологический диагноз определяет общий план комбинированного лечения, объем предстоящего хирургического вмешательства, противопоказания к операции. Поэтому при подозрении на злокачественную краниофациальную опухоль предоперационная биопсия должна рассматриваться как один из обязательных диагностических методов. На сегодняшний день имеется достаточно большой арсенал методов получения биоптата опухолевой ткани. Наиболее распространена пункционная, эндоскопическая и открытая биопсия [81].

Самыми частыми послеоперационными осложнениями являются ликворея и менингит. Следует отметить, что в большинстве работ не прослеживается четкой зависимости между степенью радикальности и послеоперационной ликвореей. Ликворея чаще встречается в случаях, когда опухоль располагается экстра- и интрадурально. Для предотвращения ликвореи рекомендуют применение лоскутов на сосудистых ножках, в ряде случаев в сочетании с шунтирующими операциями [7, 10, 41, 47, 48, 64, 90, 113].

Применяемые хирургические доступы широко описаны в литературе. Представляем обзор основных доступов, при помощи которых возможно радикальное удаление краниофациальных хондронидных опухолей.

Для удаления опухоли применяются следующие хирургические доступы: орбитозигматический, конвекситальный, лицевой трансэтмоидальный, доступ через гипертрофированную лобную пазуху, подвижный преаурикулярный доступ через подвисочную ямку, транссфеноидальный, трансназальный, доступ через крышу глазницы и т. д.

Основным принципом хирургии хондронидных опухолей основания черепа является стремление к радикальному удалению опухолей при минимальной травме функционально важных структур головного мозга и основания черепа. При невозможности радикального удаления следует выбрать оптимальный объем операции, направленный на максимальное уда-

ление опухоли с сохранением ее части, включающей функционально важные анатомические структуры, повреждение которых может повлечь глубокую инвалидизацию больного или связано с риском для жизни.

При планировании операции у пациентов с опухолями основания черепа важно иметь четкое представление о локализации, характере роста опухоли (узловой, инфильтративный, смешанный) и закономерностях распространения процесса. Существуют варианты распространения различных опухолей основания черепа через костные структуры: деструкция кости, инфильтрация кости, формирование гиперостоза, распространение через отверстия и каналы, внутрикостное метастазирование. Для хондронидных опухолей характерна деструкция костей основания черепа и наличие петрификатов, возможно местное контактное внутрикостное метастазирование. По отношению к ТМО хондронидные опухоли могут распространяться экстрадурально, экстра-интрадурально, интрадурально, интердурально — между расслоенными листками ТМО. Большая часть хондронидных опухолей расположена, как правило, экстрадурально с распространением в околоносовые пазухи. Поэтому важно применение экстрадуральных базальных доступов с минимальной резекцией ТМО только в месте ее поражения. Особая осторожность необходима при выделении петрификатов, характерных для хондронидных опухолей, которые, как правило, имеют острые края и могут нанести дополнительную травму мозгу и ТМО, а также другим структурам. При выделении важно контролировать края петрификата на всем протяжении, а при наличии «слепых» зон применять эндоскоп или зеркальце.

При различных опухолях основания черепа существуют следующие варианты взаимоотношений опухоли с сосудами головного мозга и основания черепа: смещение, сдавление, обрастание без инфильтрации стенки, обрастание с инфильтрацией стенки с сохранением кровотока, прорастание с выключением кровотока. Для хондронидных опухолей основания типично смещение и сдавление крупных сосудов без прорастания стенки, что следует учитывать при отделении их от опухоли.

Для прогнозирования возможной кровопотери во время операции у пациентов с опухолями основания черепа и планирования методов гемостаза и возмещения объема циркулирующей крови важно оценить степень кровоснабжения опухоли. Условно можно выделить умеренное кровоснабжение, не требующее гемотрансфузии в большом объеме; интенсивное кровоснабжение, требующее больших запасов крови для гемотрансфузии; критическое кровоснабжение, когда операция крайне рискованна без применения специальных методов, включающих предоперационную эмболизацию сосудов опухоли и применение селл-сейвера, позволяющего возвращать больному кровь

из операционной раны. У пациентов с хондроидами основания черепа кровоснабжение, как правило, умеренное, не требующее применения специальных методик.

Как до, так и во время операции важно определить характер взаимоотношения различных опухолей основания черепа с мозговой тканью. Опухоль может быть отграничена арахноидальной оболочкой со сдавлением или без сдавления мозга. Она может прорастать арахноидальную оболочку, инфильтрируя ткань мозга или оставляя ее интактной. Вне зависимости от характера роста, мозговая ткань может реагировать на опухоль перифокальным отеком, выраженным в разной степени. При интрадуральном распространении опухоли, как правило, отграничена от мозговой ткани арахноидальной оболочкой и при препаровке интрадуральной части важно максимально сохранить арахноидальную оболочку.

От оценки типа взаимоотношений опухоли с нервами (сдавление, расслоение, окутывание без прорастания, плоскостная поверхностная инфильтрация, частичное или полное прорастание) зависит тактика операции. При хондроидах опухолей происходит сдавление или растяжение черепных нервов (ветвей тройничного нерва, нервов в верхней глазничной щели и кавернозном синусе). Прорастание хондройдной опухолью нервов нетипично, поэтому при удалении опухоли важно стремиться к сохранению целостности нервов.

При хондроидах опухолей основания черепа имеется большой риск возникновения ликвореи и гнойно-воспалительных осложнений.

Ликворея и гнойно-воспалительные осложнения обычно служат следствием неэффективной пластики дефектов основания черепа. Поэтому важным является тщательное многослойное закрытие дефектов основания черепа с применением местных перемещенных тканей (надкостнично-фасциального лоскута, расслоенного лоскута височной мышцы, перемещенной клетчатки Биша) с фиксацией тахокомбом и фибрин-тромбиновым клеем. При этом тщательная пластика необходима и при экстрадуральной опухоли с видимо сохранной ТМО после удаления, так как всегда имеется риск ликвореи из микродефектов и расслоенной ТМО в области ее дубликатур.

В большинстве случаев хондройдных опухолей операция является первым этапом комплексного лечения. Признанным стандартом при хондросаркомах служит послеоперационное лучевое лечение, оптимальная протонная терапия.

Лучевая терапия

ЛТ совместно с хирургическим удалением является методом лечения злокачественных хондройдных опухолей основания черепа. Агрессивный характер роста обуславливает целесообразность ЛТ даже по-

сле успешной радикальной резекции хондросарком. После радикального удаления доброкачественной опухоли хондройдного ряда дополнительная ЛТ не требуется, тем более что прослеживается взаимосвязь между ЛТ доброкачественных опухолей и злокачественной трансформацией. Радикальная резекция является единственным методом лечения классических хондром [20, 30, 54, 79, 80, 87, 89, 103, 106, 109, 119].

После удаления злокачественной хондросаркомы для достижения локального контроля рекомендуется применение дозы более 60 Гр. Для достижения адекватной дозы облучения применяются разные методы, включая обычную и стереотаксическую ЛТ, брахитерапию (контактная ЛТ, когда источник излучения Ra-226, Ir-192, I-125, Cs-137, Co-60) [65, 66, 91].

ЛТ должна быть безопасной. Основная проблема состоит в том, чтобы уровень толерантной дозы для смежных радиочувствительных органов риска (таких как ствол мозга или структур зрительного тракта) был ниже, чем доз-толерантность опухоли. Поэтому применимая доза зависит от крутизны градиентов доз опухоли и смежных структур [9, 87, 128].

Результат лечения злокачественных хондройдных опухолей основания черепа зависит от технических параметров методики точного облучения. Высокодозная радиотерапия достигается применением IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy) — сложного трехмерного планирования облучения в различных плоскостях. Высокая степень модуляции делает возможным применение максимальной дозы во время ЛТ [55, 79, 87, 108].

По данным литературы, используя обычную фотонную терапию локальный контроль опухолевого роста достигается от 23 до 38 % случаев в течение 5 лет [44, 128].

Увеличение дозы возможно при использовании стереотаксической радиохирургии. При применении доз 12–20 Гр в течение 5 лет локальный контроль достигнут у 73 % пациентов со средним объемом опухоли 4,6 мл и лечившихся гамма-ножом (Muthukumar et al.). Поскольку токсичность увеличивается параллельно с увеличением объема опухоли, применение метода ограничено при маленьких опухолях [12, 38, 104].

Для опухолей больших объемов используется фракционная стереотаксическая радиотерапия фотонами. Пятилетний локальный контроль для пациентов с хондросаркомами составляет 100 %, по сравнению с 50 % при хордомах, при средней дозе 64,9 Гр [12, 82].

Наилучшие результаты для лечения хордом и хондросарком низкой степени злокачественности достигаются при использовании протонного облучения (Munzenrider и Liebsch). Пятилетний локальный контроль для пациентов с хондросаркомами составляет 92–98 %, по сравнению с 73–76 % при хордомах, при средней дозе от 66 до 83 Гр [13, 54, 80, 87, 94, 100, 114].

Также применяется комбинированная фотонно-протонная ЛТ [28, 79, 80, 88].

Кроме протонной терапии, используется ЛТ с тяжёлыми ионами — гелия, неона и углерода (Castro et al.) [28, 37, 109]. Норма 5-летнего локального контроля составляет 78 % для хондросарком (63 % при хордомиомах) при использовании дозы 65 Гр на опухоль [28, 52, 108, 109].

Химиотерапия

Единого мнения о применении химиопрепаратов при лечении краниофациальных опухолей хондроида нет [52].

Нет никаких определенностей относительно того, когда и какая ХТ должна использоваться при лечении хондросарком основания черепа [67, 106].

По некоторым данным, ХТ в связи с неэффективностью при хондросаркомах основания черепа не рекомендуется [26, 42].

По другим данным, схемы ХТ, используемые при лечении сарком мягких тканей, могут быть полезными и для хондросарком высокой степени злокачественности. ХТ может быть предложена как паллиативный тип терапии в случаях, когда хирургическое лечение и ЛТ, в связи с высоким риском осложнений, не проводились [63].

Размер опухоли, степень злокачественности и степень радикальности являются важными факторами прогноза в лечении опухолей хондроида краниофациальной локализации [42, 45, 52, 63, 77, 102, 125].

Отдаленные прогнозы зависят от адекватности первичного хирургического вмешательства. Хондросаркомы высокой степени злокачественности локально рецидивируют и имеют тенденцию к метастазированию в легкие или кости. Метастазы хондросарком не являются типичными и встречаются на поздних стадиях болезни, обычно после множества хирургических манипуляций [7, 41, 46, 48, 90, 116, 118, 122, 124].

Выводы

Обобщая основные аспекты диагностики и лечения опухолей хондроида ряда основания черепа, можно заключить следующее.

1. Опухоли хондроида ряда основания черепа объединяют доброкачественные и злокачественные опухоли с разнообразным клиническим течением.

2. Диагностический алгоритм включает последовательное применение нейровизуализационных методов (КТ и МРТ), эндоскопии и предоперационную гистологическую верификацию опухоли.

3. Стандартизированных протоколов лечения на сегодняшний момент нет.

4. Оптимальной тактикой является радикальное удаление опухоли.

5. Показания к радикальному хирургическому лечению обуславливаются гистологической структурой опухоли, стадией онкологического процесса и локализацией поражения основания черепа.

6. Средние сроки безрецидивного периода у пациентов после радикального хирургического лечения достоверно выше, чем у пациентов, перенесших паллиативную операцию.

7. Радикальное удаление хондросаркомы основания черепа с последующей ЛТ удлиняет длительность безрецидивного периода в среднем до 5 лет.

8. При высокой степени злокачественности хондросарком предпочтительнее более агрессивная хирургия, вплоть до краниофациальной блок-резекции.

9. Агрессивный характер роста обуславливает целесообразность ЛТ, даже после успешной радикальной резекции хондросарком.

10. Единого мнения относительно применения химиопрепаратов при лечении опухолей хондроида ряда основания черепа нет. ХТ может быть предложена как паллиативный тип терапии в случаях, когда хирургическое лечение и ЛТ в связи с высоким риском осложнений не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виноградова Т.П. Опухоли костей. М.: Медицина, 1973.
2. Кадашева А.Б. Неврологическая симптоматика у больных с опухолями краниофациального распространения в до- и послеоперационном периодах. М., 2005.
3. Кадашева А.Б. Хирургия опухолей основания черепа. М., 2004. С. 151.
4. Краевский Н.А., Смоляников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М., 1993. 4-е изд. Т. 2. С. 498–500.
5. Мудунов А.М. Опухоли основания черепа. Клиника, диагностика, лечение.

6. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
6. Abdelwahab I., Herman G., Klein M. et al. Case report 635: chondroblastoma of fourth metatarsal bone with secondary aneurysmal bone cyst. *Skeletal Radiol* 1990;19:539–41.
7. Acero J., Escrig M., Gimeno M., Montenegro T., Navarro-Vila C. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the infratemporal fossa: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:342–5.
8. Adegbite A.B., McQueen J.D., Paine K.W., Rozdilsky B. Primary intracranial chondrosarcoma: a report of two cases. *Neurosurgery* 1985;17(3):490–4.

9. Agarwal A., Flickinger J.C., Lunsford D. et al. Gamma knife radiosurgery for skull base chordomas: a 13 year review from a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl. 1):248.
10. Aigner T. Towards a new understanding and classification of chondrogenic neoplasias of the skeleton: biochemistry and cell biology of chondrosarcoma and its variants. *Virchows Arch* 2002;441:219–30.
11. Al-Mefty O., Fox J.L., Rifai A. et al. A combined infratemporal and posterior fossa approach for the removal of giant glomus tumors and chondrosarcomas. *Surg Neurol* 1987;28:423–31.

12. Austin J.P., Urie M.M., Cardenosa G., Munzenrider J.E. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(3):439–44.
13. Austin-Seymour M., Munzenrider J., Linggood R. et al. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990;13(4):327–30.
14. Bahr A.L., Gayler B.W. Cranial chondrosarcomas. Report of four cases and review of literature. *Radiology* 1977;124:151–6.
15. Batra P.S., Scott A., Estrem A. et al. Chondrosarcoma of the temporomandibular joint. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(6):951–4.
16. Batsakis J.G., Sneige N. Parapharyngeal and retropharyngeal space diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:320–1.
17. Bauer T.W., Dorfman H.D., Latham J.T. Jr. Periosteal chondroma: a clinicopathologic study of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 1982;6:631–7.
18. Beltram J., Simon D., Levy M. et al. Aneurysmal bone cysts: MR imaging. *Radiology* 1986;158:689–90.
19. Berkmen Y.M., Blatt E.S. Cranial and intracranial cartilaginous tumors. *Clin Radiol* 1968;9:327–33.
20. Berson A., Castro J., Petti P. et al. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: The Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:559–65.
21. Bingaman K.D., Alleyne C.H., Olson J.J. Intracranial extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: case report. *Neurosurgery* 2000;46(1):207–11; discussion 211–2.
22. Bloem J.L., Mulder J.D. Chondroblastoma: a clinical and radiological study of 104 cases. *Skeletal Radiol* 1985;14(1):1–9.
23. Bourgouin P.M., Tampieri D., Robitaille Y. et al. Low-grade myxoid chondrosarcoma of the base of the skull: CT, MR and histopathology. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(2):268–73.
24. Brooks J.J., LiVolsi V.A., Trojanowski J.Q. Does chondroid chordoma exist? *Acta Neuropathol (Berl)* 1987;72:229–35.
25. Brown E., Hug E.B., Weber A.L. Chondrosarcoma of the skull base. *Neuroimaging Clin N Am* 1994;4(3):529–41.
26. Burkey B.B., Hoffman H.T., Baker S.R. et al. Chondrosarcoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1990;100:1301–5.
27. Bushe K.A., Naumann M., Warmuth-Metz M., Meixensberger J., Muller J. Maffucci's syndrome with bilateral cartilaginous tumors of the cerebellopontine angle. *Neurosurgery* 1990;27:625–8.
28. Castro J.R., Linstadt D.E., Bahary J.P. et al. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977–92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:647–55.
29. Charabi S., Engel P., Bonding P. Myxoid tumours in the temporal bone. *J Laryngol Otol* 1989;103:1206–9.
30. Cho B.K., Chi J.G., Wang K.C. et al. Intracranial mesenchymal chondrosarcoma: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst* 1993;9:295–9.
31. Cianfriglia F., Pompili A., Occhipinti E. Intracranial malignant cartilaginous tumours. Report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir Wien* 1978;45:163–75.
32. Coltrera M.D., Gooze P.B., Harist T.J. et al. Chondrosarcoma of the temporal bone. Diagnosis and treatment of 13 cases and review of the literature. *Cancer* 1986;58(12):2689–96.
33. Crim J.R., Seeger L.L. Diagnosis of low-grade chondrosarcoma. *Radiology* 1993;189:503–4.
34. Crockard H.A., Cheeseman A., Steel T. et al. A multidisciplinary team approach to skull base chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2001;95:184–9.
35. Cybulski G.R., Russell E.J., D'Angelo C.M. et al. Falcine chondrosarcoma: case report and literature review. *Neurosurgery* 1985;16:412–5.
36. De Stefani A., Fadda G.L., Cavalot A. et al. Chondrosarcoma of the larynx. Case report and review of the literature. *Tumori* 2000;86(1):79–81.
37. Debus J., Haberer T., Schulz-Ertner D. et al. Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives. *Strahlenther Onkol* 2000;176(5):211–6.
38. Debus J., Schulz-Ertner D., Schad L. et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:591–6.
39. Dehdashti F., Siegel B.A., Griffith L.K. et al. Benign versus malignant intraosseous lesions: discrimination by means of PET with 2-(F-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1996;200:243–7.
40. Donald P.J. Surgery of the skull base. Lippincott-Raven Publishers Ph, 1998.
41. Eavey R.D., Janfaza P., Chapman P.H. et al. Skull base dumbbell tumor: surgical experience with two adolescents. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:939–45.
42. Finn D.G., Goepfert H., Batsakis J.G. Chondrosarcoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1984;94:1539–44.
43. Flemming D.J., Murphey M.D. Enchondroma and chondrosarcoma. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4:59–71.
44. Fuller D.B., Bloom J.G. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:331–9.
45. Gadwal S.R., Fanburg-Smith J.C., Gannon F.H., Thompson L.D. Primary chondrosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 14 cases with a review of the literature. *Cancer* 2000;88:2181–8.
46. Gay E., Sekhar L.N., Rubinstein E. et al. Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 1995;36:887–97.
47. Gerszten P.C., Pollak I.F., Hamilton R.L. Primary parafalcine chondrosarcoma in a child. *Acta Neuropathol* 1998;95:111–4.
48. Gomersall L.N., Needham G. Case report: mesenchymal chondrosarcoma occurring in the parapharyngeal space. *Clin Radiol* 1990;42:359–61.
49. Grossman R.G. Principles of Neurosurgery. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1998.
50. Halal F., Azouz E.M. Generalized enchondromatosis in a boy with only platyspondyly in the father. *Am J Med Genet* 1991;38:588–92. doi: 10.1002/ajmg.1320380418.
51. Hall R.B., Robinson L.H., Malawar M.M., Dunham W.K. Periosteal osteosarcoma. *Cancer* 1985;55:165–71.
52. Harwood A.R., Krajchich J.I., Fornasier V.L. Radiotherapy of chondrosarcoma of bone. *Cancer* 1980;45:2769–77.
53. Hassounah M., Al-Mefty O., Akhtar M., Jenkins J.R., Fox J.L. Primary cranial chondrosarcoma: a survey. *Acta Neurochir (Wien)* 1985;78:123–32.
54. Hug E.B., Loredi L.N., Slater J.D. et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91(3):432–9.
55. Hug E.B., Slater J.D. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11(4):627–38.
56. Huvo A.G. Chondrosarcoma of the craniofacial bones. In: Mitchell J., ed. Bone tumors: diagnosis, treatment, and prognosis. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1991; pp. 395–403.
57. Jackler R.K., Parker D.A. Radiographic differential diagnosis of petrous apex lesions. *Am J Otol* 1992;13(6):561–74.
58. Janecka I.P., Nuss D.W., Sen C.N. Midfacial split for access to the central base. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1991;53:199–203.
59. Janecka I.P., Tiedeman K. (eds.). Skull base surgery: anatomy, biology and technology. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers, 1997.
60. Kaim A.H., Hugli R., Bonel H.M., Jundt G. Chondroblastoma and clear-cell chondrosarcoma: radiological and MRI characteristics with histopathological correlation. *Skeletal Radiol* 2002;31:88–95.
61. Kawakami K., Yoshimura S.,

- Matsumoto K. et al. The operation for malignant tumors in the frontal skull base: combined transbasal & transfacial approach. *No Shinkei Geka* 1996;24(7):613–20.
62. Kobayashi H., Lotoura Y., Hosono M. et al. Diagnostic value of Tc-99m (V) DMSA for chondrogenic tumors with positive Tc-99m HMDP up take on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1995;20:361–4.
63. Koch B.B., Karnell L.H., Hoffmann H.T. et al. National cancer database report on chondrosarcoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22(4):408–25.
64. Koga H., Mukawa J., Miyagi K. et al. A case of chondrosarcoma in the cavernous sinus. *No Shinkei Geka* 1991;19(12):1167–70.
65. Kondziolka D., Lunsford L.D., Flickinger J.C. The role of radiosurgery in the management of chordoma and chondrosarcoma of the cranial base. *Neurosurgery* 1991;29:38–45.
66. Korten A.G., ter Berg H.J., Spincemille G.H. et al. Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:88–92.
67. Kubota T., Hayashi M., Yamamoto S. Primary intracranial mesenchymal chondrosarcoma: case report with review of the literature. *Neurosurgery* 1982;10:105–10.
68. Kveton J.F., Brackmann D.E., Glasscock M.E. et al. Chondrosarcoma of the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94:23–31.
69. Lau D.P., Wharton S.B., Antoun N.M., et al. Chondrosarcoma of the petrous apex. Dilemmas in diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol* 1997;111(4):368–71.
70. Lee Y.Y., Tassel P.V., Raymond A.K. Intracranial dural chondrosarcoma. *AJNR* 1988;9:1189–93.
71. Lichtenstein L., Jaffe H.L. Chondrosarcoma of the bone. *Am J Pathol* 1943;19:553–89.
72. Mankin H.L., Cantley K.P., Lippello L. et al. The biology of human chondrosarcoma. I. Description of cases, grading, and biochemical analyses. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62:160–76.
73. Mariniello G., Cappabianca P., Stella L. et al. Chondroma of the petrous apex. *Clin Neurol Neurosurg* 2003 Apr;105(2):135–9.
74. Mayes G.B., Wallace S., Bernardino M.E. Computed tomography of chondrosarcoma. *J Comput Tomogr* 1981;5:345–8.
75. McKeiver P.E., Blairas M., Nelson J.S. Tumors: application of light microscopic methods. In: Gracia J.H., ed. *Neuropathology, the Diagnostic Approach*. St Louis: Mosby, 1997; pp. 97–192.
76. Meyers S.P., Hirsch W.L., Curtin H.D. et al. Chondrosarcomas of the skull base: MR imaging features. *Radiology* 1992;184:103–8.
77. Molla M.R., Ijuhin N., Sugata T., Sakamoto T. Chondrosarcoma of the jaw: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1987;45(5):453–7.
78. Moser R.P. Jr, Gilkey F.W., Madewell J.E. Enchondroma. In: Moser R.P. Jr, ed. *Cartilaginous tumors of the skeleton*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1990; pp. 8–35.
79. Muntane A., Vails C., Miquel M. et al. Chondroblastoma of the temporal bone: CT and MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1993;14:70–1.
80. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175(Suppl II):57–63.
81. Murphey M.D., Walker E.A., Wilson A.J. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2003 Sep-Oct;23(5):1245–78.
82. Muthukumar N., Kondziolka D., Lunsford L.D. et al. Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: Further experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:387–92.
83. Nagata S., Sawada K., Katsutoshi K. Chondrosarcoma arising from the falx cerebri. *Surg Neurol* 1986;25:505–9.
84. Nath-Sen C., Sekhar L.N., Schramm V.L. et al. Chordoma and chondrosarcoma of the cranial base: an 8-year experience. *Neurosurgery* 1989;25:931–41.
85. Neff B., Staloff R.T., Storey L. et al. Chondrosarcoma of the skull base. *Laryngoscope* 2002;112(1):134–9.
86. Nishimura Y., Amano Y., Ogasawara H. Chondrosarcoma of the nasal septum: surgical considerations on Le Fort I osteotomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250(1):59–62.
87. Noel G., Habrand J., Jauffret E. et al. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179:241–8.
88. Noel G., Habrand J.-L., Mammari H. et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: The Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:392–8.
89. O'Connell J., Renard L., Liebsch N. et al. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer* 1994;74:2261–7.
90. Okabe Y., Shibutani K., Nishimura T., Furukawa M. Chondrosarcoma of the parapharyngeal space. *J Laryngol Otol* 1991;105:484–6.
91. Oruckaptan H.H., Berker M., Soylemezoglu F. et al. Parafalcine chondrosarcoma: an unusual localization for a classical variant: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001;55:174–9.
92. Ostrowski M., Johnson M., Truong L. et al. Malignant chondroblastoma presenting as a recurrent pelvic tumor with DNA, aneuploidy and p53 mutation as supportive evidence of malignancy. *Skelet Radiol* 1999;28:644–50.
93. Ozgen T., Pamir M.N., Akalan N. et al. Intracranial solitary chondroma. Case report. *J Neurosurg* 1984;61(2):399–401.
94. Parker J.R., Zarabi M.C., Parker J.C. Jr. Intracerebral mesenchymal chondrosarcoma. *Ann Clin Lab Sci* 1989;19:401–7.
95. Povysil C., Matejovsky Z. A comparative ultrastructural study of chondrosarcoma, chordoid sarcoma, chordoma and chordoma periphericum. *Pathol Res Pract* 1985;179:546–59.
96. Pritchard D.J., Lunke R.J., Taylor W.F. et al. Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis. *Cancer* 1980;45:149–57.
97. Rassekh C.H., Nuss D.W., Kapadia S.B. et al. Chondrosarcoma of the nasal septum: skull base imaging and clinicopathologic correlation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115(1):29–37.
98. Rinaldo A., Howard D.J., Ferlito A. Laryngeal chondrosarcoma: a 24-year experience at the Royal National Throat Nose and Ear Hospital. *Acta Otolaryngol* 2000;120:680–8.
99. Romeo S., Hogendoorn P.C.W. Bone: Chondromyxoid fibroma. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2003;7(3):210.
100. Rosenberg A.E., Nielson G.P., Keel S.B. et al. Chondrosarcoma of the base of the skull base: a clinicopathologic study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23(11):1370–8.
101. Roy S., Chopra P., Prakash B.B., Tandon P.N. Chondrosarcoma of the meninges. *Acta Neuropathol (Berl)* 1972;22:272–4.
102. Ruark D.S., Schlehaider U.K., Shah J.P. Chondrosarcomas of the head and neck. *World J Surg* 1992;16:1010–6.
103. Salzman M., Scholtz H., Krist D., Numaguchi Y. Extracranial myxoid chondrosarcoma of the falx. *Neurosurgery* 1992;31(2):344–8.
104. Santoni R., Liebsch N., Finkelstein D.M. et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):59–68.
105. Sarwar M., Swischuk L.E., Schechter M.M. Intracranial chordomas. *Am J Roentgenol* 1976;127(6):973–7.
106. Scheithauer B.W., Rubinstein L.J. Meningeal mesenchymal chondrosarcoma. Report of 8 cases with review of the literature. *Cancer* 1978;42:2744–52.

107. Schreuder H.W., Keijser L.C., Veth R.P. Beneficial effects of cryosurgery treatment in benign and low-grade-malignant bone tumors in 120 patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2275–81.
108. Schulz-Ertner D., Haberer T., Jakel O. et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:36–42.
109. Schulz-Ertner D., Nikoghosyan A., Thilmann C. et al. Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base. Results in 67 patients. *Strahlenther Onkol* 2003;179:598–605.
110. Seidman M.D., Nichols R.D., Rahu U.B. et al. Extracranial skull base chondrosarcoma. *Ear Nose Throat J* 1989;68:626–32.
111. Selesnick S.H., Kacker A. Image-guided surgical navigation in otology and neurotology. *Am J Otol* 1999;20(5):688–93.
112. Springfield D.S., Gebhardt M.C., McGuire M.H. Chondrosarcoma: a review. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:141–9.
113. Stapleton S.R., Wilkins P.R., Archer D.J. et al. Chondrosarcoma of the skull base: a series of eight cases. *Neurosurgery* 1993;32:348–56.
114. Suit H.D., Goitein M., Munzenrider J. et al. Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. *J Neurosurg* 1982;56:377–85.
115. Sure U., Alberti O., Petermeyer M. et al. Advanced image guided skull base surgery. *Surg Neurol* 2000;53(6):563–72.
116. Suryanarayana K.V., Balakrishnan R., Rao L., Rahim T.A. Parapharyngeal space mesenchymal chondrosarcoma in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50:69–72.
117. Tanohata K., Maehara T., Aida N. et al. Computed tomography of intracranial chondroma with emphasis on delayed contrast enhancement. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11(5):820–3.
118. Uygur K., Tiiz M., Dogru H., Sari A. Chondrosarcoma of the thyroid cartilage. *J Laryngol Otol* 2001;115:507–9.
119. Waga S., Matsushima M., Ando K., Morii S. Intracranial chondrosarcoma with extracranial metastases: case report. *J Neurosurg* 1972;36:790–4.
120. Watanabe N., Kazuhide Y., Shigemori H. et al. Temporal bone chondroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:327–30.
121. Watters G.W., Brookes G.B. Chondrosarcoma of the temporal bone. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1995;20(1):53–8.
122. Weiss W.W., Bennett J.A. Chondrosarcoma: a rare tumor of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:73–9.
123. West O.C., Reinius W.R., Wilson A.J. Quantitative analysis of the plain radiographic appearance of central chondrosarcoma of bone. *Invest Radiol* 1995;30:440–7.
124. Williams H.K., Edwards M.B., Adeyeye E.O. Mesenchymal chondrosarcoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:119–24.
125. Wippold F.J., Smirniotopoulos J.G., Moran C.J., Glazer H.S. Chondrosarcoma of the larynx: CT features. *Am J Neuroradiol* 1993;14:453–9.
126. Yang P.J., Seeger J.F., Carmody R.F., Fleischer A.S. Chondroma of falx: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(6):1075–6.
127. Yasargil M.G. Chondromas and chordomas. *Microneurosurgery*, IVB in: M.G. Yasargil, Editor, Thieme, 1996; pp. 186–187.
128. Zorlu F., Gurkaynak M., Yildiz F. et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease. *Neurol Sci* 2000;21:203–7.