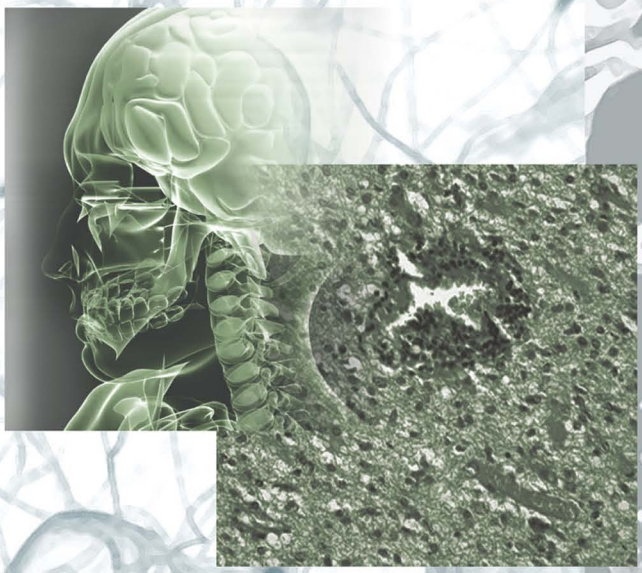
Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, М. К. Недзьведь

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОСТА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ



УДК 616.83-006.482-091

Клинико-морфологические особенности роста нейроэпителиальных опухолей / Т. В. Жукова, А. Ф. Смеянович, М. К. Недзьведь. – Минск : Беларус. навука, 2013. – 192 с. ISBN 978-985-08-1583-5.

В монографии дается системный анализ особенностей роста высоко- и низкозлокачественных нейроэпителиальных опухолей, контаминированных вирусом простого герпеса.

Работа представляет интерес для нейрохирургов, а также нейроморфологов.

Табл. 14. Ил. 47. Библиогр.: 167 назв.

Р е ц е н з е н т ы:

член-корреспондент НАН Беларуси
доктор медицинских наук Ф. И. Висмонт,
доктор медицинских наук профессор И. А. Швед

ISBN 978-985-08-1583-5

© Жукова Т. В., Смеянович А. Ф., Недзьведь М. К., 2013
© Оформление. РУП «Издательский дом «Беларуская навука», 2013

ВВЕДЕНИЕ

Проблема интракраниальных опухолей представляет интерес для специалистов различных отраслей медицины. Научно-исследовательская работа по опухолям мозга, проводимая на современном уровне с применением иммуногистохимических, молекулярно-генетических методов, а также эксперементальные исследования опухолей мозга, индуцированных у животных, также делают совершенно необходимым для исследователя точное знание гистологической структуры опухолей с учетом особенностей их роста [1, 3, 11, 12, 16, 55].

Среди большой группы нейроэпителиальных опухолей выделяют 9 подгрупп: астроцитарные, олигодендроглиальные, эпендимарные, смешанные глиомы, опухоли сосудистых сплетений, глиальные опухоли неуточненного происхождения, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные, пинеальной паренхимы и эмбриональные опухоли. В большинстве случаев обнаруживаются глиальные новообразования (глиомы): астроцитарные, эпендимарные и олигодендроглиальные, занимающие 85 % всех интракраниальных опухолей [12].

Структурно-биологические свойства нейроэпителиальных опухолей зависят в основном от происхождения из того либо иного вида глии, а также от степени анаплазии. Сложность трактовки и гистологической диагностики увеличивается еще и потому, что многие могут проявляться в виде нескольких гистологических вариантов [1, 12, 25, 56, 90, 98, 110, 118].

Клиническое течение глиом часто похоже на течение воспалительных заболеваний головного мозга типа энцефалита или менингоэнцефалита [13]. Среди агентов, вызывающих воспалительные изменения в организме человека, а также способных трансформировать клетки *in vitro*, а в ряде случаев вызывать образование опухолей у животных *in vivo* обладают пять вирусов: паповавирусы, гепадновирусы, аденовирусы, оспенные вирусы и герпесвирусы [2, 4–6, 18, 28, 30, 34].

Вирус простого герпеса считается главным вирусным патогеном у людей после вируса иммунодефицита человека. Он проявляет тропность к эпителиальным клеткам, а также к клеткам центральной нервной системы [8, 20, 22, 33, 38, 123].

Наличие вирусных частиц в геноме новообразования заметно изменяет его биологическую сущность. Остается открытым вопрос о степени влияния такого симбиоза на скорость опухолевого роста и связанный с нею ангиогенез, а также риск возникновения рецидивов. Существует мнение, что развитие продуктивной воспалительной реакции может быть связано с амплификацией определенных последовательностей ДНК генома ВПГ, персистирующего в нервных клетках, под влиянием дерепрессированных клеточных нейроонкогенов. Возникающие пролиферативные процессы обеспечивают кровеснабжение опухоли, в чем проявляется кофакторная роль ВПГ [20, 51, 72, 78, 89, 100, 107].

Чувствительность опухоли к различным видам терапии, а также интенсивность роста во многом определяется интенсивностью апоптоза в ее клеточной популяции. В основе этого процесса лежит фрагментация ДНК клетки, происходящая под действием активированных эндонуклеаз. Роль кататализаторов и ингибиторов в процессе играют различные клеточные белки, в частности белковый продукт гена-супрессора p53 является активатором апоптоза, тогда как белок bcl-2, связанный с мембранами митохондрий ядра и эндоплазматического ретикулума, препятствует клеточ-

ному старению и смерти. Накопление белка bcl-2 наблюдается в клетках с пролонгированным жизненным циклом, такими клетками являются клетки нервных тканей, являющиеся мишенями для ВПГ [8, 23, 33, 34, 104, 105].

Учитывая высокую нейротропность ВПГ и случаи сочетания герпетического поражения головного мозга с развитием глиом, появилась гипотеза об этиологической роли этого вируса в генезе глиальных опухолей, требующая серьезного подхода и разностороннего изучения [2, 125, 127, 129, 141, 159].

Наши основные данные изложены на материале нейрохирургического отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии, отделения нейрохирургии и патологической анатомии 5-й ГКБ, а также нейрохирургических отделений РНПЦ травматологии и ортопедии г. Минска (1250 нейроэпителиальных опухолей разной степени злокачественности). В монографии использованы также работы, посвященные проблеме герпетической инфекции, проводимые в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (под руководством профессора И. И. Протаса).

Глава I

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

1.1. Общая характеристика нейроэпителиальных опухолей

Опухоли центральной нервной системы имеют различные степени дифференцировки, клинически характеризуются, за малым исключением, инфильтративным ростом в пределах полости черепа, при котором поражаются жизненно важные структуры [1, 3, 4, 5, 12, 55, 103].

Классификация новообразования зависит от того, какие участки его четко идентифицированы при взятии биопсийного материала и последующем его исследовании. При помощи иммуногистохимических методов исследования можно определить антигенную структуру опухолевой клетки, сопоставить ее с антигенами, экспрессируемыми определенным видом клеток и, таким образом, точно классифицировать опухоль по ее происхождению, что приводится в классификации нейроэпителиальных опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007 г.) (табл. 1).

Таблица 1. **Классификация нейроэпителиальных опухолей ЦНС**

Опухоли	Код ICD-O	Степень злокачественности
Опухоли нейроэпителиальной ткани		
Астроцитарные опухоли		
Пилоцитарная астроцитома	9421/1	I
Вариант: пиломиксоидная астроцитома	9425/3	II
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1	I

Продолжение табл. 1

Опухоли	Код ICD-O	Степень злокачественности
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3	II
Диффузная астроцитома	9400/3	II
Варианты: фибриллярная астроцитома	9420/3	II
гемистоцитарная астроцитома	9411/3	II
протоплазматическая астроцитома	9410/3	II
Анапластическая астроцитома	9401/3	III
Глиобластома	9440/3	IV
Варианты: гигантоклеточная глиобластома	9441/3	IV
глиосаркома	9442/3	IV
Глиоматоз мозга	9381/3	III
Олигодендроглиальные опухоли		
Олигодендроглиома	9450/3	II
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3	III
Олигоастроцитарные опухоли		
Олигоастроцитома	9382/3	II
Анапластическая олигоастроцитома	9382/3	III
Эпендимарные опухоли		
Субэпендимома	9383/1	I
Миксопапиллярная эпендимома	9394/1	I
Эпендимома	9391/3	II
Варианты: клеточная эпендимома	9391/3	II
папиллярная эпендимома	9393/3	II
светлоклеточная эпендимома	9391/3	II
таницитарная эпендимома	9391/3	II
Анапластическая эпендимома	9392/3	III
Опухоли сосудистого сплетения		
Папиллома сосудистого сплетения	9390/0	I
Атипичная папиллома сосудистого сплетения	9390/1	II
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3	III
Другие нейроэпителиальные опухоли		
Астробластома	9430/3	I–IV
Хордоидная глиома третьего желудочка	9444/1	II
Ангиоцентрическая глиома	9431/1	I

Окончание табл. 1

Опухоли	Код ICD-O	Степень злокачественности
Нейрональные и нейронально-глиальные опухоли		
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитта–Дюкло)	9493/0	I
Десмопластическая инфантильная астроцитома/ганглиоглиома	9412/1	I
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0	I
Ганглиоцитома	9492/0	I
Ганглиоглиома	9505/1	I–II
Анапластическая ганглиоглиома	9505/3	III
Центральная нейроцитома	9506/1	II
Экстравентрикулярная нейроцитома	9506/1	II
Липонейроцитома мозжечка	9506/1	II
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/1	I
Розеткообразующая глионейрональная опухоль четвертого желудочка	9509/1	I
Параганглиома	8680/1	I
Опухоли пинеальной области		
Пинеоцитома	9361/1	I
Опухоль пинеальной паренхимы с промежуточной дифференцировкой	9362/3	
Пинеобластома	9362/3	II–III
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3	II–III
Эмбриональные опухоли		
Медуллобластома	9470/3	IV
Варианты: десмопластическая нодулярная медуллобластома	9471/3	IV
медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3	IV
анапластическая медуллобластома	9474/3	IV
крупноклеточная медуллобластома	9474/3	IV
Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС	9473/3	IV
Варианты: нейробластома ЦНС	9500/3	IV
ганглионейробластома ЦНС	9490/3	IV
медуллоэпителиома	9501/3	IV
эпендимобластома	9392/3	IV
Атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль	9508/3	IV

Глиомы, по данным различных авторов, составляют от 40 до 56 % всех интракраниальных опухолей, причем половина из них – глиобластомы [3, 56, 65, 72]. Частота встречаемости глиом различной степени злокачественности (глиобластомы, анапластической астроцитомы, глиомы низкой степени злокачественности) составляет 5:3:2 [3, 72].

Приводим классификацию астроцитом по клеточному типу [3].

«Обычные» астроцитомы:

фибриллярные;

гемистоцитарные;

протоплазматические.

«Особые» астроцитомы:

пилоцитарные;

плеоморфная ксантоастроцитома;

субэпиндимарная гигантоклеточная.

Долгие годы было принято деление астроцитом по степени злокачественности согласно Кернохану. Опухоли делились на четыре степени злокачественности. Это деление основывалось на таких признаках, как наличие анаплазии, ядерного полиморфизма, количества митозов. В настоящее время принято деление астроцитом по степени злокачественности на 3 группы (табл. 2) [3].

Таблица 2. **Трехуровневая классификация астроцитом по степени злокачественности**

Характеристика	Астроцитома (I степень)	Анапластическая астроцитома (II)	Глиобластома (III степень)
Плотноклеточность	незначительная	умеренная	от умеренной до выраженной
Плеоморфизм	незначительный	умеренный	от умеренного до выраженного
Сосудистая пролиферация	отсутствует	допустима	обычно
Некроз	отсутствует	отсутствует	как одно из условий

Следует отметить, что многие авторы на практике используют упрощенную классификацию, в которой астроцитомы I–II относят к глиомам низкой степени злокачественности, а астроцитомы III–IV – к глиомам высокой степени злокачественности [3, 72, 87, 106].

Все вышеописанные классификации зависимы от субъективных гистологических критериев.

Классификация Дюма–Дюпо представляет собой схему, удобную в прогностическом плане. Данная классификация применима только к «обычным» астроцитомам и не рекомендуется для астроцитом с экспансивным ростом. Критерии классификации глиом согласно Дюма–Дюпо состоят в следующем [3]:

ядерная атипия: гиперхроматоз и/или изменение размера и формы ядра;

митозы: учитываются как нормальной, так и патологической конфигурации;

пролиферация эндотелия;

некрозы.

Общепризнано, что критерии классификации по Дюма–Дюпо встречаются в предсказуемой последовательности: ядерная атипия – во всех глиомах II степени злокачественности, митозы – в глиомах III степени злокачественности, некрозы и пролиферация эндотелия – только в глиомах IV степени злокачественности [3, 116]. Однако детально изучив большое количество опухолей, мы пришли к выводу, что в разной степени выраженности пролиферация эндотелия, а также некрозы в опухолевой ткани встречаются в глиомах от I до IV степени злокачественности.

В зарубежной литературе часто употребляется термин «глиома III–IV степени злокачественности», «злокачественная глиома». Если соотнести их с классификацией ВОЗ, то можно сказать, что речь идет об опухолях, объединяющих астроцитомы III–IV степени злокачественности [3, 118] или анапластическую астроцитому и глиобластому по классификации ВОЗ.

Факторы, определяющие особенности роста опухолей и серьезно изменяющие их клиническое течение, изучены в меньшей степени. К таким факторам относится наличие вирусных частиц в геноме опухоли, изменяющих ее биологическую сущность в зависимости от состояния латенции и персистенции [5, 9, 10, 21, 80, 83, 84, 160, 162].

Нейроэпителиальные опухоли, развивающиеся из клеточных структур, обладающих многочисленными отростками и волокнами, отличаются разреженным расположением клеток. Компактность расположения клеток зависит от степени анаплазии, а также от характера роста опухоли. В астроцитарных опухолях при нарастании анаплазии клетки утрачивают способность к продуцированию волокон, поэтому расположение клеток более густое. При прорастании опухоли в окружающую ткань мозга в виде разрозненных клеток и при диффузном росте расположение клеток рыхлое [12, 68, 161]. Часто в перитуморозной зоне определяются опухолевые сосуды, являющиеся единственным критерием для того, чтобы заподозрить наличие опухоли рядом. Они отличаются от нормального микроциркуляторного русла разнообразием форм, а также зачастую отсутствием четко выраженной базальной мембраны [4, 68, 71, 74, 80, 82].

Одним из структурных признаков, свидетельствующих о нарастании анаплазии астроцитом, является утрата равномерного расположения опухолевых клеток и образование ими коротких неправильных рядов, реже кучеобразных скоплений клеток, тесно прилежащих друг к другу, со скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами [11, 12, 106, 107]. К таким кучеобразным скоплениям клеток могут быть отнесены симпласты на ранней стадии их образования. Возникновение симпластов связывается с наличием вирусной инфекции [19, 20, 79].

К признакам выраженности анаплазии в астроцитарных опухолях относится количество митозов. В глиобластомах, несмотря на IVGr злокачественности, большое количество митозов (3–4 в поле зрения при увеличении 40) встречается

редко. В основном их насчитывают 1–2 на несколько полей зрения, однако в большинстве своем это атипические митозы [12, 96, 101].

Вследствие своей локализации, наличия малодифференцированных участков во многих «зрелых» опухолях, а также их инфильтративного роста прогноз при нейроэпителиальных новообразованиях всегда серьезен. Клиническое течение отличается частыми рецидивами, что при неоднократных оперативных вмешательствах проявляется нарастанием явления анаплазии. Опухоли становятся злокачественными. Поэтому мы описываем новообразования, не придерживаясь порядка классификации, а в порядке их дифференцировки – от более дифференцированных к наименее зрелым.

1.2. Гистологическая структура астроцитом

Астроцитомы – опухоли, происходящие из астроцитов. Они составляют самую большую группу новообразований головного мозга, около 40 % всех новообразований ЦНС отличаются не только по морфологическому строению, но и по биологическому поведению. Каждый год это заболевание первично диагностируется у 12 тыс. больных в США [3, 138].

Астроцитарные опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований ЦНС. Термин «*астроцитома»* без полного наименования конкретной нозологической формы используется только в отношении астроцитом низкой степени злокачественности (фибриллярной, протоплазматической и гемистоцитарной). Термином «диффузно-инфильтративные астроцитомы» именуются астроцитарные опухоли, составляющие цепь анапластической прогрессии: *диффузные астроцитомы*, *анапластическая астроцитома* и «*вторичная» глиобластома* [4, 12, 145].

Диффузные астроцитомы (варианты: фибриллярная, протоплазматическая и гемистоцитарная) – группа диффузно-инфильтративных опухолей низкой степени злокачественнос-

ти, состоящих из хорошо дифференцированных неопластических астроцитов, аналогичных нормальным фибриллярным и протоплазматическим или их реактивным формам – «тучным» астроцитам [12, 21, 66]. Эта группа одна из самых часто встречаемых. В последнее время у патогистологов наметилась тенденция обьединять все гистологические варианты под одним термином – «астроцитома» [3, 4].

Астроцитомы чаще обнаруживаются в возрастной категории 35–40 лет. Среди больных преобладают лица мужского пола – м : ж : 1, 18 : 1 [11, 12]. Опухоли развиваются в белом веществе больших полушарий, реже в боковой стенке III желудочка, в стволовых отделах мозга могут встречаться в любом отделе ЦНС, включая спинной мозг [4, 12].

Астроцитомы составляют около 25 % всех глиальных опухолей и 10–15 % всех новообразований нервной системы с популяционной частотой 1,4 : 1 млн населения Республики Беларусь [10–12].

На разрезе ткань астроцитомы довольно однородна, сероватого цвета, приближается по окраске и плотности к ткани головного мозга. В некоторых случаях консистенция опухоли бывает мягкой, ткань имеет полупросвечивающий желатинозный вид, что из внутримозговых опухолей характерно именно для астроцитом. Встречаются более плотные опухоли, что зависит от обилия глиальных волокон. Нередко в астроцитомах происходит образование мелких и крупных кист, выполненных прозрачной бесцветной или желтоватой жидкостью. Очажки некроза, наблюдающиеся изредка в центральных участках анапластических астроцитом, невелики и не различимы макроскопически. Самопроизвольные кровоизлияния немногочисленны. Все формы диффузно растущих астроцитом характеризуются той или иной степенью воспалительной инфильтрации, определение которой, в большинстве своем, невозможно без применения иммуногистохимических методик с CD45 и CD8, так как воспалительную инфильтрацию сложно отличить от клеток макроглии. Наиболее выражена она в гемистоци-

тарных астроцитомах, чаще всего подвергающихся малигнизации. В целом опухоли этой группы однородны [12, 15, 115].

В большинстве случаев астроцитомы растут в виде нечеткого узла, прорастая в окружающую ткань на различную глубину. Диффузный рост без образования первичного узла встречается реже [11, 12, 16].

Астроцитомы, особенно гемистоцитарный вариант, склонны малигнизироваться с переходом в анапластическую астроцитому либо в глиобластому [12, 16, 54, 55].

Фибриллярная астроцитома является наиболее частым вариантом этой группы опухолей ЦНС. Фибриллярные астроцитомы – опухоли с большим количеством глиальных волокон. Их клеточная плотность может быть низкой или умеренной. Ядра клеток гиперхромные, овальной или неправильной формы. На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, цитоплазма опухолевых астроцитов бледно-розовая и плохо различима. Многочисленные клеточные отростки образуют фибриллярный матрикс, местами с микрокистами. Клетки и волокна располагаются параллельно друг другу и складываются в прямые или волнистые пучки. В других случаях глиальные волокна располагаются беспорядочно, иногда густо и напоминают собой войлок; иногда более рыхло. Цитоплазма и отростки клеток иммунопозитивны с антителами к КГФБ (глиальнокислый фибриллярный белок), белку S-100 и виментину, а ядра – к белку S-100. В этой опухоли достаточно часто обнаруживается периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, определяющаяся при помощи антител к CD 8 небольшое количество клеток (1–3 %) иммунопозитивно к Plasmosel [12, 53, 120].

Протоплазматическая астроцитома – редкий вариант астроцитомы, состоящий из многоотростчатых звездчатых клеток, которые в общем сохраняют структуру, свойственную нормальным или несколько гипертрофированным астроцитам. Тела и отростки клеток достаточно четко различаются на обычных препаратах. Характерно образование микрокист. В этой опухоли также обнаруживается лимфоцитарная

инфильтрация, определяющаяся при помощи антител к CD 8, небольшое количество клеток (1–3 %) иммунопозитивно к Plasmosel. Иммунное окрашивание с антителами к КГФБ и виментину также слабовыраженное. Ядра клеток иммунопозитивны с антителами к белку S-100. Биологическое поведение этого новообразования соответствует опухолям II степени злокачественности [12, 76, 110].

Гемистоцитарная астроцитома – опухоль, представленная макроплазмоцитарными астроцитами – опухолевыми клетками, имеющими эозинофильную цитоплазму выраженной интенсивности, угловатую форму и короткие отростки, которые образуют фибриллярную межклеточную сеть. Их ядра округлой или овальной формы и обычно располагаются эксцентрично, имеют КГФБ-положительную грубоволокнистую структуру. Отмечается также иммунореактивность с антителами к виментину и белку S-100. В этой опухоли обнаруживается периваскулярная Т-лимфоцитарная инфильтрация в виде муфт, а также Т-лимфоцитарная инфильтрация в строме опухоли, определяющаяся при помощи антител к CD 8, небольшое количество клеток (1–3 %) иммунопозитивно к Plasmosel. Гемистоцитарная астроцитома достаточно быстро малигнизируется с трансформацией в анапластическую астроцитому [12, 87].

Распознавание астроцитом в большинстве случаев особых затруднений не представляет. Необходимо отличать пролиферативные изменения астроцитов при воспалительных и деструктивных процессах в нервной ткани от новообразовательных. Опухолевые астроциты отличаются от пролиферирующих большей величиной, сильнее выраженным полиморфизмом, различной формой и размерами, неравномерным распределением отростков. Ганглиозные нервные клетки в опухоли, как правило, не обнаруживаются [12].

Анапластическая астроцитома – при небольшой степени анаплазии макроскопически может не отличаться от низкозлокачественной астроцитомы. Опухоль характеризуется ясно выраженной атипией клеток и повышенной пролифе-

ративной активностью, сохраняя некоторые свойства типичных астроцитом. Многие опухолевые клетки обладают скудной цитоплазмой, их отростки тонкие, нитевидные, бледно окрашиваются эозином и нечетко контурируются. Встречается в любом возрасте (0–89 лет, средний возраст – 41 год), чаще встречается у мужчин (м : ж – 1,8 : 1) [3, 89, 91, 106].

В подавляющем большинстве случаев анапластическая астроцитома возникает в результате злокачественной трансформации диффузных астроцитом (особенно гемистоцитарной), занимая промежуточное положение между ними и глиобластомой. Реже развивается *de novo* в течение примерно двух месяцев.

Макроскопическое строение этой опухоли может соответствовать диффузным астроцитомам, но может быть и в виде более четко отграниченного узла. Опухоль обычно дряблая, с очагами некроза, кровоизлияний. Иногда выявляются кисты, размягчения или гранулярность поверхности разрезов.

Главное гистологическое отличие от диффузных астроцитом низкой степени злокачественности – наличие митозов и умеренная или густая клеточность, а от глиобластомы – отсутствие выраженной сосудистой (эндотелиальной) пролиферации и некрозов. Иммунное окрашивание с антителами к КГФБ, виментину и белку S-100 может быть различной интенсивности и часто зависит от выраженности дедифференцировки. В 25 % случаев отмечается иммунореактивность опухолевых клеток с цитокератинами. В опухоли всегда определяется периваскулярная Т-лимфоцитарная инфильтрация, а также инфильтрация стромы опухоли [15, 84, 106, 111, 120]. Она определяется при помощи антител к CD 8, 1–3 % клеток иммунопозитивно к Plasmosel.

Эта опухоль относится к новообразованиям III степени злокачественности. В 87 % она подвергается опухолевой прогрессии с переходом в глиобластому. Может метастазировать по ликвороносным путям. Экстракраниальные метастазы практически не встречаются [12, 84, 115].

1.3. Гистологическая структура глиобластом

Глиобластома – наиболее часто встречающийся вид злокачественных опухолей нейроэпителиального происхождения у взрослых. В г. Минске в 1991–1993 гг. она отмечалась в 19 % нейроэпителиальных опухолей. В 1999–2001 гг. эта опухоль обнаружена уже в 24 %. В 2005–2010 гг. процент глиобластомы среди нейроэпителиальных опухолей вырос до 29 %. В различных источниках процент глиобластомы среди нейроэпителиальных опухолей колеблется от 19 до 48 % [15, 16, 24, 74].

«Возрастной пик» появления этой опухоли приходится на 46–55 лет. Глиобластомы встречаются у мужчин примерно в 1,8 раза чаще, чем у женщин [3, 12, 15, 74].

Типичная локализация – большие полушария головного мозга (лобная и теменная доли), однако могут обнаруживаться в любом отделе ЦНС: подкорковых ганглиях, изредка – в стволе мозга, в мозжечке и крайне редко в спинном мозге [12, 15, 106].

Известно, что 10 % глиобластом дают интракраниальный метастаз в месте, не связанном с первичной опухолью [15, 21, 67, 107, 118]. Глиобластомы могут распространяться в белом веществе, через мозолистое тело билатерально в лобные доли (картина бабочки), в средний мозг через ножки мозга, внутреннюю капсулу, семиовальный центр, крючковидный пучок, одновременно проникая в лобную и височную доли, межталамическую спайку (двусторонние глиомы зрительных бугров). Очень редко могут распространяться по ликворопроводящим путям головного мозга [12, 15, 21, 118].

Глиобластома растет обычно в виде узла с нечеткими границами. Прорастание разрозненных опухолевых клеток происходит на значительную глубину по ходу миелиновых волокон и по ходу сосудов. В ряде случаев опухолевые клетки врастают в адвентицию сосудов. В 7–10 % глиобластомы прорастают на ограниченном протяжении в мягкие оболочки, изредка врастают в твердую мозговую оболочку

[31, 32, 62]. При макроскопическом исследовании на разрезе глиобластомы имеют пестрый вид благодаря наличию очагов коагуляционного некроза в центре узла, иногда с последующим расплавлением некротических участков и образованием полостей распада, содержащих детрит или кровянистую бурую жидкость; наблюдаются также кровоизлияния в ткань опухоли. Могут встречаться гладкостенные кисты с прозрачным содержимым.

Глиобластомы корково-подкорковой локализации бывают более плотной консистенции. Они могут казаться довольно четко отграниченными, а при микроскопическом исследовании видна узкая зона инфильтрации. Перитуморозная зона при злокачественных нейроэпителиальных опухолях, в частности при глиобластоме, состоит из трех слоев: слой инвазии, демаркационный слой, слой пролиферации клеток микро- и макроглии. Ее морфологические структуры сохраняются независимо от размеров и локализации опухоли [12, 53, 54, 120].

Глиобластома относится к наиболее злокачественным глиомам. Опухоль состоит из слабодифференцированных, веретенообразных, округлых, плеоморфных и иногда многоядерных гигантских клеток [12, 23, 54, 118].

При микроскопическом исследовании обязательным условием для постановки диагноза является выявление наряду с митозами выраженной сосудистой (эндотелиальной) пролиферации с образованием сосудов в виде «подушкообразования», «гирлянд», единичных сосудистых почек, сосудов, симулирующих ангиовенозную мальформацию, а также некрозов. Неблагоприятным прогностическим признаком считается наличие некрозов с формированием псевдопалисадов. Такое строение резко отличает глиобластому от других нейроэпителиальных опухолей, имеющих микроскопически более однородный вид [12, 17, 66, 78, 120].

Ряд авторов условно делят глиобластому на несколько нечетко разграниченных гистологических вариантов. В гистологической классификации ВОЗ опухолей ЦНС в 1993 г. выделены два основных варианта глиобластомы гигантокле-

точная и глиосаркома. В 2000 г. также выделены два варианта глиобластом: гигантоклеточная и глиосаркома. В институте нейрохирургии им. Бурденко (2007 г.) разработана цитологическая классификация глиобластом, включающая полиморфноклеточную, гемистоцитарную, изоморфную, гигантоклеточную глиобластому, а также глиосаркому [3, 12, 141]. Учитывая, что для клеточных элементов опухоли типичен крайний полиморфизм, некоторые авторы выделяют три основные клеточные формы глиобластомы. Первая форма обьединяет опухоли с небольшими округлыми клетками с темными лимфоцитоподобными ядрами скудной базофильной цитоплазмой. В участках с преобладанием этих клеток опухоль напоминает медулобластому. Они чаще встречаются в глиобластомах мозжечка.

Вторая форма клеток – резко атипичные одно- и многоядерные гигантские клетки. Их ядра круглые, овальные, почкообразные, серповидные, а также крайне неправильной формы. Цитоплазма обильная, мелкозернистая, окрашивается по-разному (от слабо оксифильной до резко базофильной) [12, 141].

Третья форма клеток – веретенообразные клетки с относительно светлыми ядрами и одним или двумя полярными цитоплазматическими отростками. Они чаще встречаются в глиобластомах ствола мозга и в подкорковых ганглиях. Иногда основную массу клеток трудно отнести к какой-либо форме, тогда их называют переходными [3, 12, 141].

В глиобластомах всегда имеется периваскулярная Т-лимфоцитарная инфильтрация, а также инфильтрация стромы опухоли. Она определяется при помощи антител к CD 45 и CD 8. В воспалительном инфильтрате также обнаружены 2–5 % клеток, иммунопозитивных к Plasmosel [15].

Иммунное окрашивание с антителами к КГФБ, виментину и S-100 протеину вариабельно и может отсутствовать в отдельных участках опухоли. В области пролиферации эндотелия сосудов наблюдается положительное иммунное окрашивание с антителами к VIII фактору [12, 15, 120, 141].

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 3

Глава I. **Морфологическая характеристика нейроэпителиальных опухолей** 6

1.1. Общая характеристика нейроэпителиальных опухолей 6
1.2. Гистологическая структура астроцитом 12
1.3. Гистологическая структура глиобластом 17
1.4. Гистологическая структура олигодендроглиом . . . 21
1.5. Гистологическая структура смешанных глиом 24
1.6. Гистологическая структура эпендимом 25

Глава II. **Механизмы роста нейроэпителиальных опухолей** 28

2.1. Опухолевый канцерогенез 28
2.2. Иммуногистохимические маркеры клеточного цикла 48
2.3. Опухолевый ангиогенез 76
2.4. Роль вируса простого герпеса в канцерогенезе 87
2.4.1. Общая характеристика. Строение генома 87
2.4.2. Предранняя стадия 90
2.4.3. Ранняя стадия 93
2.4.4. Поздняя стадия 95
2.4.5. Репликация ДНК ВПГ-1 96
2.4.6. Латентная инфекция 98
2.5. Роль ВПГ в апоптозе 100
2.6. Механизмы влияния ВПГ на ангиогенез в нейроэпителиальных опухолях 103
2.7. Трансформирующее и онкогенное действие ВПГ . . 105

Глава III. **Морфологические признаки наличия контаминации ВПГ нейроэпителиальных опухолей** 108

3.1. Характеристика морфологических особенностей гистологического строения головного мозга, контаминированного вирусом простого герпеса 108
3.2. Морфологические особенности глиобластомы, контаминированной ВПГ. 114
3.3. Морфологические особенности анапластической астроцитомы, контаминированной ВПГ 133
3.4. Морфологические особенности астроцитомы, контаминированной ВПГ. 139
3.5. Морфологические особенности олигодендроглиомы, контаминированной ВПГ 144
3.6. Морфологические особенности анапластической олигодендроглиомы, контаминированной ВПГ 146
3.7. Морфологические особенности олигоасроцитомы, контаминированной ВПГ 151
3.8. Морфологические особенности анапластической олигоасроцитомы, контаминированной ВПГ 154
3.9. Морфологические особенности эпендимомы, контаминированной ВПГ. Особенности течения опухолевого процесса в спинном мозге. 158

Глава IV. **Морфологические механизмы роста нейроэпителиальных опухолей, контаминированных ВПГ** 165

Заключение 177

Литература 179