

*О.А. Бобер, В.С. Гришкевич*

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИФFUЗНОЙ И АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ АСТРОЦИТОМ**

*Научные руководители: канд. мед. наук, ассист. Давыдов Д. А.,  
биолог Пашкевич А. М.*

*Кафедра патологической анатомии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Республиканская молекулярно-генетическая лаборатория канцерогенеза*

*ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», а/г  
Лесной*

**Резюме.** В данной работе рассматриваются морфологические признаки и прогностические маркеры диффузной и анапластической астроцитомы. Выявлены потенциально значимые факторы, которые оказывают влияние на прогноз заболевания: грейд опухоли, возраст пациента, радикальность операции, а также наличие мутации в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH).

**Ключевые слова:** диффузная астроцитомы, анапластическая астроцитомы, IDH-мутация.

**Resume.** In this article morphological characteristics and prognostic markers of diffuse and anaplastic astrocytomas were considered. Potentially significant predictive factors, such as the tumor grade, the patient's age, the radicality of initial surgery, and the presence of a mutation in the isocitratodehydrogenase gene (IDH), were identified.

**Keywords:** diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma, IDH-mutation.

**Актуальность.** Диффузная и анапластическая астроцитомы (ДА, АА) принадлежат к числу наиболее часто встречающихся опухолей головного мозга. В соответствии с обновленной классификацией (ВОЗ, 2016) в диагностике астроцитомы следует учитывать как гистологические, так и молекулярно-генетические критерии, в частности, наличие мутации гена изоцитратдегидрогеназы (IDH) [5].

Функция изоцитратдегидрогеназ заключается в окислительном декарбоксилировании изоцитрата, который превращается в  $\alpha$ -кетоглутарат с образованием НАДФН. Мутации приводят к потере нормальной функциональной активности фермента и приобретению новой функции - образование 2-гидроксиглутарата, который рассматривается как онкометаболит. В экспериментах с культурами клеток установлено, что клетки, содержащие мутантные гены IDH1/2, обладают повышенными радиочувствительностью и чувствительностью к химиопрепаратам, что, по-видимому, связано с нарушением ответа на окислительный стресс [3]. Таким образом, IDH-мутация является важным прогностическим фактором.

Немаловажно учитывать и такие факторы, как грейд опухоли, возраст пациента, локализацию опухоли, возможность проведения радикальной операции, результативность проведенного лечения.

**Цель:** дать морфологическую характеристику диффузной и анапластической астроцитомы, определить прогностическое значение наличия мутации гена IDH1 в клетках опухоли.

**Задачи:**

1. Определить основные морфологические характеристики ДА и АА.

2. Установить прогностическое значение возраста пациента на момент постановки диагноза, радикальности операции, а также наличия мутации гена IDH в клетках опухоли.

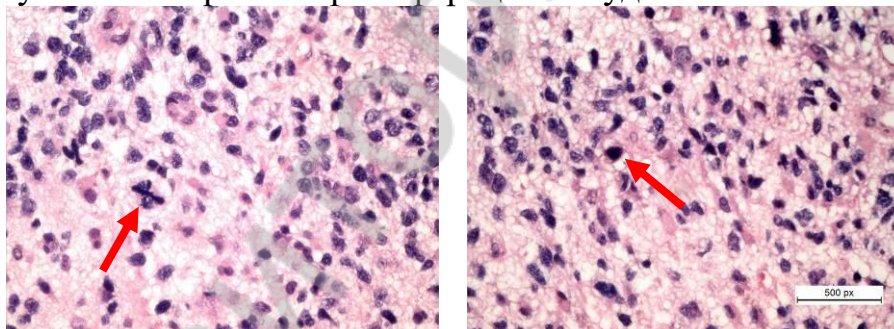
**Материал и методы.** Исследованная группа составила 43 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом «анапластическая астроцитома» (17/43) и «диффузная астроцитома» (26/43), проходивших лечение в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова в 2012-2016 гг.

Пересмотр гистологических препаратов и микрофотографирование осуществлялось при помощи микроскопа Leica DM5000B и цифровой фотокамеры Leica DFC420C.

Описательная статистика и анализ выживаемости с построением кривых Каплана-Мейера выполнены с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Значимость различий выживаемости оценивалась посредством логарифмического рангового критерия. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

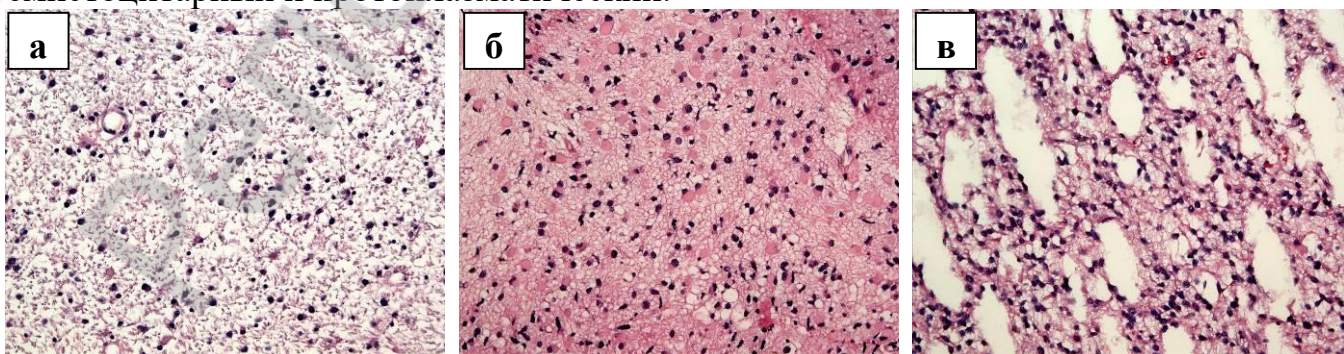
**Результаты и их обсуждение.** Выборка формировалась случайным образом. Для анапластической астроцитомы характерны (рисунок 1):

- гиперклеточность,
- высокая пролиферативная активность,
- выраженная ядерная атипия,
- отсутствие некроза и пролиферации сосудов.



**Рисунок 1** – Анапластическая астроцитома. Фигуры митоза обозначены стрелками. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x40.

Выделяют 3 гистологических варианта диффузной астроцитомы: фибриллярный, гемистоцитарный и протоплазматический.



**Рисунок 2** – Фибриллярный (а), гемистоцитарный (б) и протоплазматический (в) варианты диффузной астроцитомы. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: x20.

Фибриллярный вариант ДА гистологически представлен высокодифференцированными астроцитами фибриллярного типа (рисунок 2а). Для нее характерны:

- умеренное повышение клеточности, по сравнению с нормальной тканью головного мозга,
- ядерная атипия (менее выражена, чем для АА),
- отсутствие некроза и пролиферации сосудов.

ДА с количеством гемистоцитов более 20% от клеточного состава опухоли относятся к гемистоцитарным астроцитомам (рисунок 2б). Для протоплазматических астроцитом характерно наличие множественных микрокист (рисунок 2в).

Наиболее частым гистологическим вариантом ДА в исследованной выборке являлся фибриллярный (69%). В 3 случаях (11,5%) был диагностирован гемистоцитарный, а в 5 (19,5%) – протоплазматический вариант (рисунок 3).

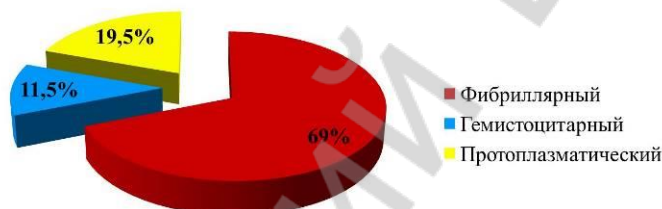


Рисунок 3 - Гистологические варианты ДА в исследованной выборке.

Медиана возраста пациентов с АА на момент постановки диагноза составила 42 (35 – 49) года, с ДА – 36,5 (31 – 47) года (рисунок 4).

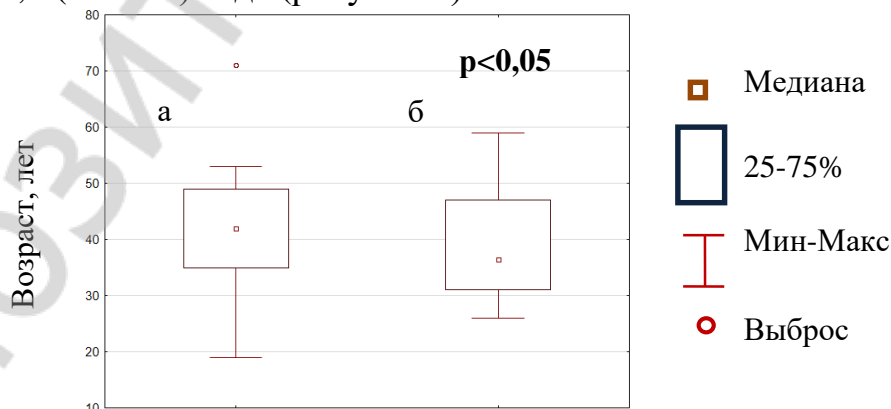
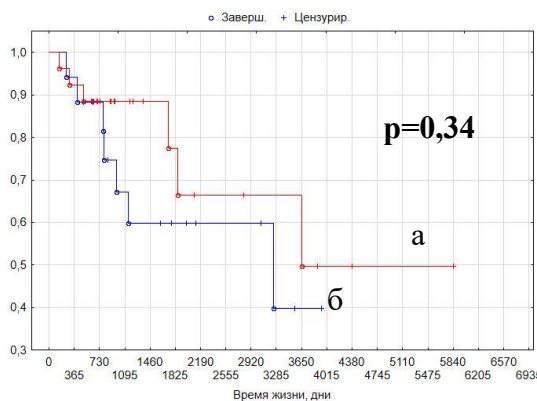
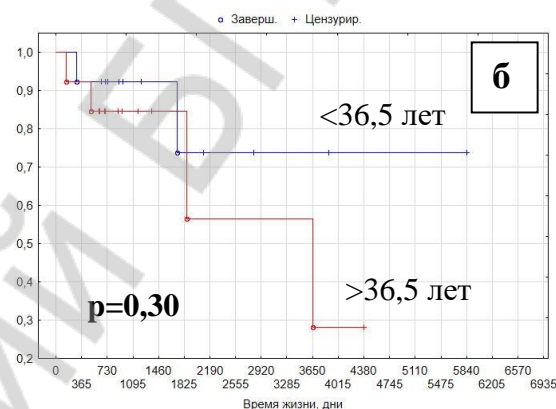
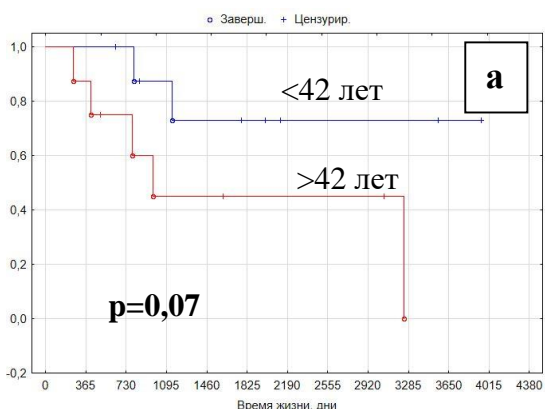


Рисунок 4 - Возраст пациентов с АА (а) и ДА (б) на момент постановки диагноза.

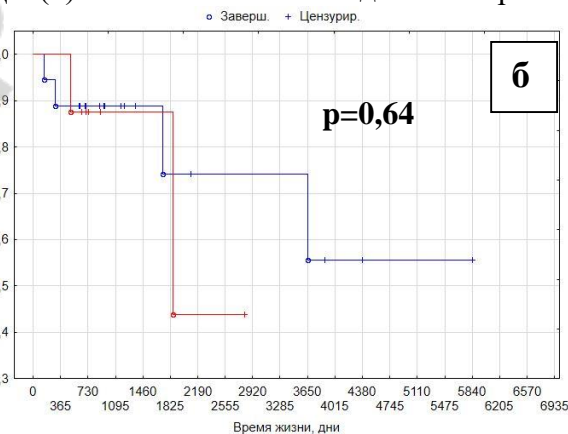
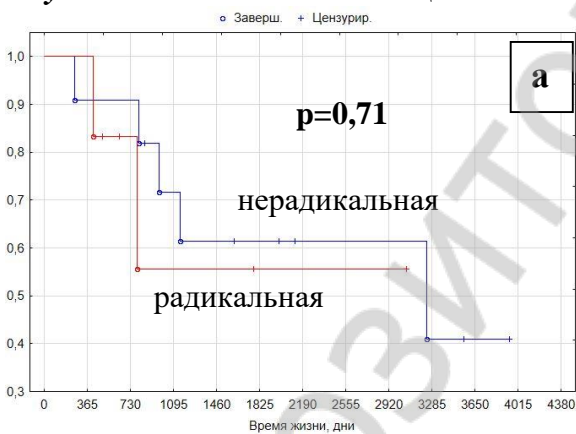
При анализе выживаемости пациентов было установлено, что для ДА характерен более благоприятный прогноз, чем для АА (рисунок 5). Кроме того, более высокая выживаемость пациентов связана с меньшим возрастом на момент постановки диагноза (рисунок 6).



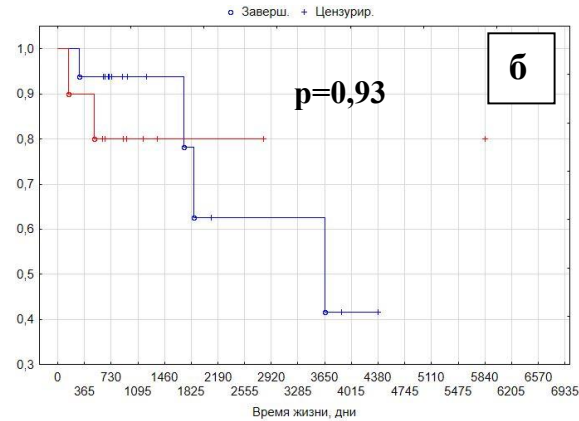
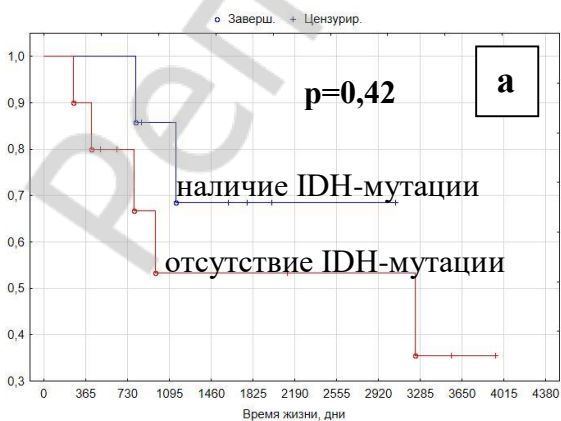
**Рисунок 5** – Выживаемость пациентов с ДА (а) и АА (б).



**Рисунок 6** – Выживаемость пациентов с АА (а) и ДА (б) в зависимости от медианы возраста.



**Рисунок 7** – Выживаемость пациентов с АА (а) и ДА (б) в зависимости от радикальности операции.



**Рисунок 8** – Выживаемость пациентов с АА (а) и ДА (б) в зависимости от наличия IDH-мутации в клетках опухоли.



Двухлетняя выживаемость пациентов с АА при наличии и отсутствии мутации IDH в клетках опухоли составила 100% и 75%, соответственно, пятилетняя выживаемость – 68% и 51%, соответственно (рисунок 8). Двух- и пятилетняя выживаемость пациентов с ДА при наличии и отсутствии мутации IDH в клетках опухоли составила 92% и 78%, 80% и 77%, соответственно.

#### **Выводы:**

1 Потенциально значимыми факторами благоприятного прогноза являются:

- Более низкий грейд опухоли.
- Меньший возраст пациента на момент постановки диагноза.
- Наличие мутации IDH в клетках опухоли.

2 Выявленные в данном исследовании тенденции требуют подтверждения в выборке большего объема.

*O.A. Bober, V.S. Grishkevich*

### **MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND PREDICTIVE MARKERS OF DIFFUSE AND ANAPLASTIC ASTROCYTOMAS**

*Tutors: assistant D.A. Davydov,  
biologist A.M. Pashkevich*

*Department of Pathological Anatomy,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*Republican Molecular Genetic Laboratory of Carcinogenesis*

*N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy*

#### **Литература**

1. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану / Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К.; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. В 3 т. Том 3: главы 21-29. — М.: Логосфера, 2016. — 500 с.; ил.; 21,6 см. — Перевод изд. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Vinay Kumar, et al., 8th ed.
2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: П 20 Руководство в 2 томах. Т.2/Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. – 4-е изд; перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.: ил.
3. Мутации изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 и метилирование гена MGMT в глиомах / Д.В. Табаков, А.Н. Катаргин, А.М. Строганова и др. // Успех молекулярной онкологии. – 2017. – № 3. – С. 57-59.
4. Modern surgical pathology/edited by Noel Weidner, Cote, Suster, Weiss—2nd ed. p. – Elsevier, 2009. – 2233 p.
5. Патологическая анатомия: учеб пособие/ М.К. Недзьведь, Е.Д. Черствый.- Минск: Выш. шк., 2011. – 640 с., [16] цв. вкл.: ил.
6. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System/edited by David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee.- Revised 4<sup>th</sup> edition.-2016.