

ПАТОГИСТОЛОГИЯ АСТРОЦИТАРНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Б.П. Шитик

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Аннотация. Глиобластома является наиболее частой первичной злокачественной опухолью головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: глиобластома, Grade, мутация гена IDH, выживаемость.

PATHOHISTOLOGY OF ASTROCYTIC TUMORS

B.P. Shitik

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary. Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor with predominantly astrocytic differentiation and is characterized by an extremely unfavorable prognosis.

Keywords: glioblastoma, Grade, IDH gene mutation, survival.

Введение. Среди нейроэпителиальных опухолей на астроцитарные глиомы приходится около 75 %, из них наиболее злокачественной является глиобластома. Менее 10 % пациентов с астроцитомы Grade 2 и 3 живут более 5 лет, а с глиобластомой – лишь 5 % [1]. Пол, возраст, локализация опухоли, а также гистологические ее варианты и сроки развития рецидивов влияют на течение заболевания. Выявление значимых клинических и молекулярно-биологических факторов позволит разработать индивидуальные подходы к лечению пациентов с данной патологией, а также увеличить продолжительность и качество их жизни [2]. В последнее время появились данные о прогностической значимости мутации гена IDH, что важно при назначении химиотерапевтического лечения. IDH1 (кодон 132) и IDH2 (кодон 172) – это гены, кодирующие фермент изоцитратдегидрогеназу, катализирующий окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата в цикле Кребса с образованием NADPH, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона – основного клеточного антиоксиданта. Полномка гена IDH приводит к нарушению окислительного декарбоксилирования изоцитрата ферментом IDH и как итог происходит повышение уровня 2-гидроксиглутарата. По некоторым данным, 2-гидроксиглутарат ингибирует активность α -кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, необходимых для процессов деметилирования гистонов [3]. Следовательно, мутация гена IDH, провоцируя оксидантный стресс, способствует генетическим перестройкам и может являться причиной развития глиальных опухолей. С другой стороны, клетки IDH-mut, становятся более восприимчивыми к противоопухолевой терапии, в основе которой лежит образование активных форм кислорода [4].

Нами были изучены гистологические препараты, данные заключений патогистологических и иммуногистохимических исследований (ИГХИ), а также клинические

карты 81 пациента с астроцитарными опухолями на базе ГУ РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Микропрепараты были окрашены гематоксилином-эозином. При ИГХИ использовались антитела к глиофибрилярному белку (glial fibrillary acidic protein, GFAP), IDH. Верифицировались различные маркеры глиальных опухолей головного мозга: белок S-100, супрессор p53, белок пролиферации Ki-67, маркер активации эндотелия CD34, CD 68 и LCA. Статистическая обработка проведена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 10.0.

Среди пациентов были 41 женщина и 40 мужчин. Медиана возраста составила $60 \pm 12,82$ года. В 16 % наблюдалась диффузная астроцитома с/без мутации гена IDH (grade 2), у 5 % анапластическая астроцитома с/без мутации гена IDH (grade 3), у 73 % глиобластома с/без мутации гена IDH (grade 4) и в единичных случаях были поставлены другие диагнозы (рис. 1, 2). Все пациенты получили комбинированное лечение, включающее оперативное вмешательство в виде удаления опухоли, облучение и химиотерапию в послеоперационном периоде.

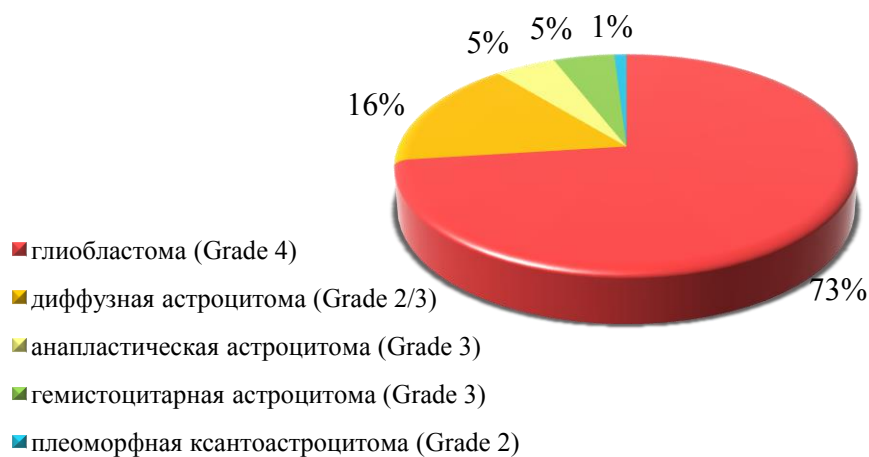


Рис. 1. Морфология выявленных опухолей

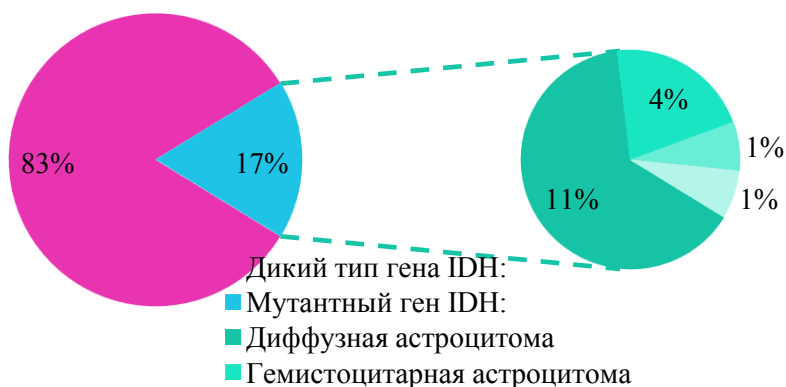


Рис. 2. Наличие мутаций гена в астроцитарных опухолях

Из всех астроцитарных опухолей Grade 2 и Grade 3 мутации гена имели 68 % опухолей, при этом выживаемость составила 100 %, по сравнению с пациентами с глиобластомой (Grade 4), где выживаемость составила 41 %. Средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза – 8 мес. (рис. 3).

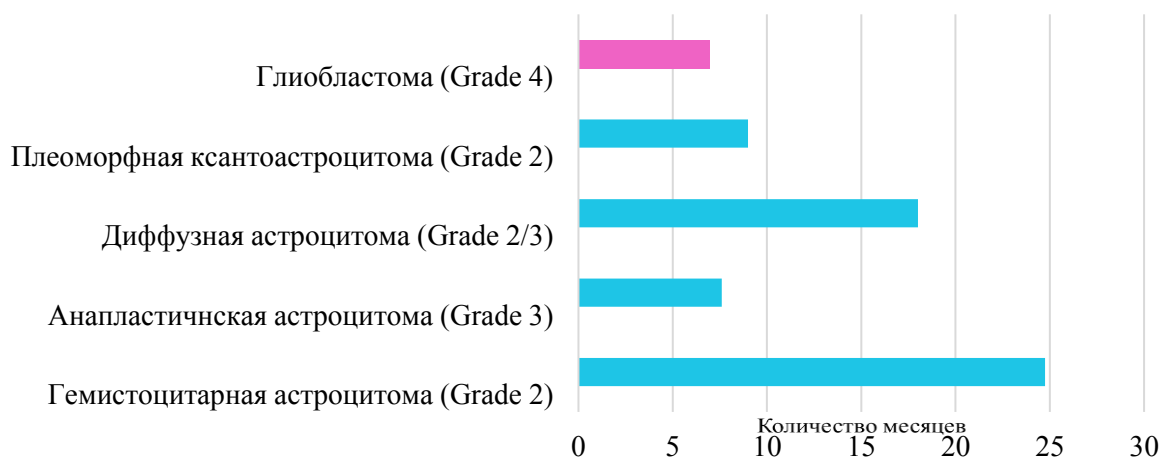


Рис. 3. Продолжительность ремиссии при различных опухолях

Развитие рецидива происходило в 25 % случаев, из которых рецидив глиобластомы – в 20 % случаев, а других астроцитом в 5 %. При этом большинство рецидивов происходило в первые 12 мес. после хирургического вмешательства. Летальный исход у пациентов с рецидивом был выше в 1,5 раза (рис. 4).



Рис. 4. Вероятность развития рецидива

На риск развития рецидивов и продолжительность жизни в том числе влияет наличие мутации гена IDH. Пациенты с мутациями опухолей имеют более длительную ремиссию и как следствие продолжительность жизни как видно из статистического анализа. Вероятнее всего такие опухоли поддаются лучшему лечению препаратом темобел («Темозоломид») [5]. По последним данным мутация именно в гене IDH является точкой приложения для действия данного ЛС.

В 43 % случаев опухоль локализовывалась в правом и в 40 % в левом полушарии соответственно. В правом полушарии чаще всего в лобной доле (18 %), в левом – в височной доле (44 %). В 17 % случаев опухоль была мультифокальной. Среди редких локализаций отмечались поражения ствола головного мозга, базальных ядер, таламуса, мозолистого тела (рис. 5).



Рис. 5. Глиобластома с локализацией в лобной доле

При ИГХИ во всех случаях определялись антитела к GRAP. Среди других маркеров обнаруживались антитела к белку Ki-67 (48 %), p53 (10 %), S-100 (14 %) и др. Обнаружилась закономерность с худшей выживаемостью при индексе Ki-67 <10 % (рис. 6).

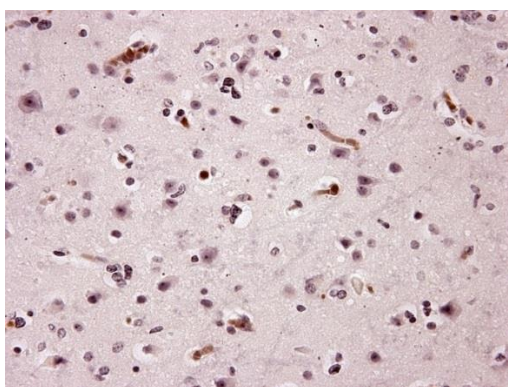


Рис. 6. Микроскопическое строение глиобластомы. Клеточный атипизм, ядерный плеоморфизм. Окраска Ki-67

Список литературы

1. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – № 10 (4). – С. 28–35.
2. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015 / Q. Ostrom [et al.] // Neuro Oncol. – 2018. – Vol. 20. – P. 3–21.
3. Omuro A. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review // JAMA. – 2013. – No. 310 (17). – P.1842–1850.
4. Novy J., Stupp R., Rossetti O. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2009. – Vol. 111. – P. 171–173.
5. Kleihues P., Burger P., Scheithauer B. Histological Typing of the tumors of the Central Nervous System // Clin. Neurology. – 1993. – No. 18. – P. 85–96.