

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Статья посвящена проблеме микроскопического определения степени злокачественности опухолей центральной нервной системы. На примере различных форм новообразований этой локализации обсуждаются причины ошибок и трудностей в диагностике. Основными факторами, влияющими на правильную диагностику, признаны квалификация патологоанатомов, знание ими современной научной литературы и соответствующая оснащенность патологоанатомических лабораторий. Определены конкретные пути усовершенствования системы определения степени злокачественности опухолей центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** опухоли ЦНС, степень злокачественности

The article is devoted to a problem of microscopic determining a malignancy degree of the tumours of the central nervous system. The causes of errors and difficulties in diagnosing are discussed. On the example of various forms of neoplasms of this site. The major factors influencing correct diagnosis, the experience of pathologists, their knowledge of modern scientific literature and equipment of pathologic laboratories are considered. The concrete steps to improve the system determining a malignancy degree of central nervous system tumours are determined. Key words: tumours of the CNS, malignancy degree

За последние десятилетия в нейроонкоморфологии произошли значительные изменения, явившиеся следствием внедрения в научно-практическую деятельность достижений молекулярной биологии, иммуногистохимии и электронной микроскопии. Полученные благодаря применению этих методов результаты привели к пересмотру представлений о гистогенезе ряда опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и их классификации. Параллельно с этим совершенствовались методы диагностики и лечения больных: тонкоигольная стереотаксическая биопсия, новые протоколы послеоперационной химио- и радиотерапии и др. В этих условиях резко возросло значение патоморфологической диагностики, поскольку тактика терапевтического лечения зависит от объективной верификации гистологических форм новообразований ЦНС и определения их степени злокачественности.

Безудержный и часто инфильтративный рост опухолей в пределах полости черепа и позвоночного канала приводит к разрушению жизненно важных структур, что свидетельствует об агрессивном (злокачественном) течении всех новообразований в пределах полости черепа и позвоночного канала приводит к разрушению жизненно важных структур, что свидетельствует об агрессивном (злокачественном) течении всех новообразований ЦНС. Тем не менее биологическое поведение различных опухолей этой локализации неоднозначно, и среди прочих факторов, влияющих на прогноз заболевания, большое значение имеет степень их злокачественности, определение которой в настоящее время производится на основании преимущественно гистологического исследования опухолей.

Согласно «Гистологической классификации опухолей ЦНС» последнего пересмотра (ВОЗ, 1993 г.), все они разделены по степени злокачественности на четыре категории: I — доброкачественная, II — полудоброкачественная, III — относительно

злокачественная, IV — высокозлокачественная [1, 3, 9]. Поскольку в настоящее время существует несколько классификаций, гистологический диагноз опухолей ЦНС должен в обязательном порядке содержать указание не только на степень злокачественности, но и на место, а также год принятия классификации. В классификации ВОЗ степень злокачественности обозначается римскими цифрами. Например, «анапластическая астроцитома (III степень злокачественности по классификации ВОЗ, 1993 г.)» [3].

Градация опухолей ЦНС основана на выявлении определенных гистологических признаков и ретроспективном анализе клинического течения конкретных гистологических форм новообразований. Каждой нозологической форме соответствует своя степень злокачественности. Следовательно, диагностические критерии одновременно являются и градационными.

Следует помнить, что отдельные признаки опухолевого процесса, которые обычно считаются злокачественными в новообразованиях других локализаций, не являются таковыми в опухолях ЦНС. Так, например, для многих астроцитом и некоторых менингиом характерен инвазивный рост в окружающую мозговую ткань и оболочки, что само по себе не считается свидетельством их малигнизации [6, 8, 9]. В нейроэпителиальных новообразованиях часто обнаруживается ядерный полиморфизм (особенно ярко выражен в плеоморфной ксантоастроцитоме), но при отсутствии митозов это не рассматривается как признак злокачественности [6, 9]. Если в астроцитоме даже единичные типичные митозы указывают на опухолевую прогрессию, то в эпендимомах допускается умеренная митотическая активность. Их переход в анапластические формы устанавливается при выявлении большого количества митозов, включая атипичные. Однако такой подход в разграничении доброкачественной и анапластической эпендимом создает в некоторых случаях серьезные диагностические трудности [6, 9]. Чрезвычайно тяжело провести также дифференциальную диагностику между атипичной и анапластической менингиомами [4, 6]. Предлагаемый экспертами ВОЗ метод полуколичественного определения митотической активности очень субъективен. Особые сложности возникают при недостаточном объеме присылаемого для гистологического исследования материала [4, 6].

Между гистологическими признаками, используемыми для определения степени злокачественности, и биологическим поведением опухолей ЦНС могут возникать определенные несоответствия. Наиболее ярко это проявляется при наличии хорошо дифференцированных менингиом, которые могут расти инвазивно в окружающие ткани (в кости черепа и мозг) и даже метастазировать во внутренние органы. При этом в первичном очаге не определяется сосудистая инвазия. В то же время менингиомы с гистологическими признаками злокачественности при экспансивном росте в области конвексимальных поверхностей больших полушарий не рецидивируют после полного удаления [3, 6].

Аналогичная картина наблюдается при наличии пилоцитарной астроцитомы (I степень злокачественности), растущей в области ствола головного мозга. При этом тотальное удаление опухоли невозможно и прогноз заболевания неблагоприятен, в отличие от опухолей аналогичного строения, развивающихся, например, в мозжечке [10].

Следует также помнить, что диффузно-инфильтративные астроцитомы (фибрилярная, протоплазматическая и гемистоцитарная), для которых характерен

инвазивный рост в окружающие ткани, при неполном удалении впоследствии, как правило, переходят в анапластическую астроцитому и глиобластому [3, 6].

Таким образом, в целом ряде случаев прогноз заболевания зависит не от патоморфологически определяемой степени злокачественности опухоли, а от ее локализации и возможности тотального удаления. Кроме этого, назрела настоятельная необходимость усовершенствования методов верификации пролиферативной активности, с помощью которых можно было бы четко различать «доброкачественные» и «злокачественные» новообразования ЦНС.

Гистологическое определение степени злокачественности опухолей ЦНС в настоящее время базируется на выявлении следующих основных патоморфологических признаков анаплазии: ядерной атипии, митозов, сосудистой (эндотелиальной) пролиферации и некрозов [3, 6]. К признакам анаплазии можно отнести также увеличение клеточной плотности опухолевой ткани. Надо учесть, что этот признак не имеет самостоятельного значения и должен сочетаться с вышеуказанными изменениями.

При отсутствии всех перечисленных признаков опухоль относится к I степени, при наличии одного признака (обычно ядерной атипии) — ко II, двух признаков (ядерной атипии и митозов) — к III степени, трех и четырех — к IV степени злокачественности. Эта гистологическая система градации применима исключительно к астроцитарным опухолям (и то не ко всем). С ее помощью разграничивают новообразования, которые могут являться морфологическим отображением этапов опухолевой прогрессии: диффузно-инфильтративные астроцитомы — фибриллярную, протоплазматическую, гемистоцитарную — I и II степень, анапластическую астроцитому — III степень, глиобластому — IV степень злокачественности [7, 8, 10]. Градация остальных форм астроцитарных опухолей — пилоцитарной астроцитомы, плеоморфной ксантоастроцитомы, субэпендимарной гигантоклеточной астроцитомы, а также других нейроэпителиальных и менинготелиальных новообразований основана преимущественно на ретроспективном клинико-морфологическом анализе их клинического течения. При этом обнаруженные в этих опухолях митозы (особенно атипичные) также рассматриваются как один из основных признаков злокачественности [3, 6, 9].

В то же время следует подчеркнуть, что оценка пролиферативной активности опухолей ЦНС только по наличию фигур митозов позволяет лишь приблизительно судить о биологических свойствах этих новообразований. Гораздо большей информативной ценностью обладают другие методы, выявляющие изменения на различных стадиях клеточного цикла. К ним относятся прежде всего иммуногистохимическое исследование с антителами к «пролиферативному белку» Ki-67, а также транскриптная идентификация активности фермента теломеразы [3, 4, 6, 9].

Внедрение новых методов исследования необходимо также для верификации таких опухолей ЦНС, как дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, центральная нейроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, десмопластическая инфантильная ганглиоглиома, крупноклеточная медуллобластома и первичная атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль ЦНС, которые выделены в качестве самостоятельных нозологических форм только в последние годы благодаря широкому использованию в мировой практике прежде всего иммуногистохимии [2, 3, 6, 8, 9].

Микроскопическая верификация этих новообразований, а также определение их степени злокачественности в большинстве случаев невозможны без иммуногистохимического исследования. Ретроспективный анализ архивного материала показал, что эти опухоли не являются абсолютно новыми и ранее скрывались под маской других новообразований. При этом в ряде случаев наблюдалось необоснованное завышение степени их злокачественности. Так, плеоморфная ксантоастроцитома (II степень злокачественности) часто расценивалась как глиобластома (IV степень злокачественности), а дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и центральная глиома (I степень злокачественности) — как олигодендроглиомы (II степень злокачественности) [3, 6, 8, 9].

Проведенные нами исследования выявили, что биологическое поведение новых гистологических форм опухолей ЦНС неоднозначно. Выяснилось, что отдельные нейронально-глиальные опухоли ЦНС (дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и плеоморфная ксантоастроцитома), которые принято относить к доброкачественным, могут трансформироваться в злокачественные новообразования [2]. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения характера биологического поведения новых гистологических форм опухолей ЦНС.

Таким образом, при определении степени злокачественности опухолей ЦНС могут возникать ошибки и трудности, связанные с целым рядом причин. По нашему мнению, определяют правильность постановки гистологического диагноза опухолей ЦНС и степени их злокачественности следующие факторы: квалификация патологоанатомов, знание ими современной научной литературы, оснащенность патологоанатомических лабораторий реактивами, включая иммуногистохимические маркеры гистогенетической принадлежности и пролиферативной активности.

Несовершенство существующей системы определения степени злокачественности опухолей ЦНС очевидно. Практика показала, что на основании только гистологических признаков новообразований можно лишь приблизительно судить об их биологическом поведении. Поэтому сейчас идет активная разработка новых подходов в определении прогноза заболевания и степени злокачественности с учетом результатов молекулярно-биологических исследований, выявлении пролиферативных маркеров и факторов роста [5]. Не исключено, что в будущем классификация опухолей ЦНС будет значительно видоизменена.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Архангельский В.В., Касумова С.Ю. Опухоли центральной нервной системы // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Рук-во в 2 т. — Т.2 / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1993. — С. 600–620.
2. Григорьев Д.Г. Нейронально-глиальные опухоли ЦНС у детей // Избранные вопросы онкоморфологии: Сб. науч. работ / Под ред. проф. Г.И. Кравцовой. — Мн.: МГМИ, 2000. — С.45–53.
3. Григорьев Д.Г., Черствой Е.Д., Герасимович А.И. Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы (классификация, частота, определение степени злокачественности, патоморфологическая диагностика): Учебно-методическое пособие. — Мн.: МГМИ, 2001. — 72 с.
4. Козлов А.В. Биология менингиом: современное состояние проблемы // Вопросы нейрохирургии. — 2001. — № 1. — С. 32–37.

5. Burger P.C., Fuller G.N. Pathology — Trends and pitfalls in histologic diagnosis, immunopathology, and applications of oncogene research // *Neurol. Clin.* — 1991. — 9. — P. 249–272.
6. Burger P.C., Scheithauer B.W. Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 10. — Tumors of the Central Nervous System. — Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
7. Daumas-Duport C., Scheithauer B., O'Fallon J. et al. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method // *Cancer.* — 1988. — Vol. 62. — P. 2152–2165.
8. Fuller G.N. Central Nervous System Tumors In: Pediatric neoplasia. Morphology and biology / Ed D.M. Parham. — Lippincott-Raven. — Philadelphia-New York. — 1996. — P. 153–204.
9. Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. — Berlin, Springer-Verlag. — 1993.
10. Nomura K., Karim A.B.M.F. Нейроэпителиальные опухоли мозга // Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / Под ред. В.Е. Кратенка. — Мн.: Белорусский центр научной медицинской информации, 2000. — С. 294–300.