

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

РЕФЕРАТ
«Опухоли ЦНС»

Выполнил: Ординатор 1 года

Ивашина Диана Олеговна

Руководитель: К.М.Н., доцент

Хоржевский Владимир Алексеевич

Красноярск 2023

Содержание

1. Эпидемиология	3
2. Молекулярные основы канцерогенеза.....	3-4
3. Лабораторная диагностика злокачественных опухолей.....	5-9
4. Классификация опухолей головного мозга и их особенности.....	9-12
5. Список литературы.....	13

Эпидемиология

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) среди населения различных стран и этнических групп различна. Также различная частота встречаемости различных ЗНО характерна для мужского и женского населения. Информация о частоте развития и смертности от ЗНО поступают из регистров различных стран. В России – это «Канцер-регистр». В 2012 году в мире было диагностировано 14,1 миллион случаев заболевания ЗНО из которых – 48% в странах Азии, 24% - в Европе, 13% в Северной Америке. Ежегодно в мире от различных форм ЗНО умирает 8,2 миллиона человек. Менее экономически развитые страны составляют 57% от всех случаев смерти. Расчётное количество случаев развития ЗНО в 2035 году составит 24.0 миллиона с уровнем смертности 14,6 миллиона человек (более 60% будут зарегистрированы в странах с низким уровнем экономики). Фактор географии проживания и окружения. Неоспоримым условием развития опухоли является генетическая поломка. И среди факторов, вызывающих соматические мутации – фактор окружения является одним из самых значимых. Фактор окружения – это комплексное понятие, включающее целый ряд элементов: - табакокурение - экологическая составляющая (воздух, вода) - питание (особенности питания, обусловленные регионом, этносом, экономической составляющей контингента...) - условия труда - природные условия региона проживания (длительная инсоляция, дефицит солнечного света...). Возраст Частота возникновения ЗНО с возрастом увеличивается. Наибольшая частота смертности наблюдается в возрастной группе 55-75 лет. Среди мужчин кривая частоты диагностики ЗНО нарастает значительно быстрее в сравнении с таковой в женской популяции и достигает значительно больших значений на 100 000 населения. Считается, что это возраст накопления соматических мутаций, достаточных для развития ЗНО. Следует помнить о некоторых формах ЗНО, которые практически не встречаются у детей или наоборот – у взрослых. Наследственность Выделяют 3 формы наследственных ЗНО: 1. Наследуемые синдромы злокачественных новообразований. Наследование происходит аутосомно доминантно. Т.е. наличие гена приведет к развитию карциномы. Например, 40% ретинобластом возникают у детей с наследуемой мутацией гена RB. Владельцы этого гена имеют риск развития ретинобластомы в 100 000 раз превышающий общую популяцию. Наследуемая мутация гена APC приводит к развитию наследственного полипоза кишечника, который в 100% случаев приводит к развитию аденокарциномы кишечника в возрасте до 50 лет. Мутации в гене BRCA1 вызывают наследственные карциномы молочной железы, в гене BRCA2 – карциномы яичников. 2. Семейные ЗНО. Практически любое ЗНО может носить семейный характер, даже если оно не связано с наследуемым синдромом. Однако частота таких ЗНО лишь в 2-3 раза выше популяционной. 3. Аутосомно рецессивные синдромы повреждения ДНК. Эти ЗНО возникают как результат нарушения механизмов репарации ДНК

Молекулярные основы канцерогенеза

Перечислим некоторые фундаментальные принципы канцерогенеза, прежде чем углубимся в детали его генетических и молекулярных основ: нелетальное повреждение генома клетки является ключевым событием канцерогенеза. Такое генетическое повреждение (или мутация) может произойти под действием факторов окружающей среды (например, химикатов, радиации или вирусов) или может быть унаследовано и передано с зародышевыми клетками. Под действием факторов окружающей среды понимаются дефекты, вызванные как экзогенными факторами, так и эндогенными клеточными метаболитами. Не все мутации следует рассматривать как результат действия факторов окружающей среды, некоторые могут возникать спонтанно или случайно; опухоль формируется из одной клетки-предшественника, являющейся носительницей генетического дефекта с последующей экспансией образовавшегося из нее клона, т.е. опухоли моноклональны. Данное предположение было подтверждено в отношении женщин, гетерозиготных по полиморфным маркерам, сцепленным с X-хромосомой, таким как андрогенный рецептор. Наиболее часто этот метод определения клональности включает анализ метилирования

участков генома, соседних с высокополиморфным локусом гена AR. Частота подобных полиморфизмов в общей популяции достигает 90%, поэтому установить моноклональность опухоли несложно, если все опухолевые клетки содержат один и тот же аллель. Для опухолей с другими типами цитогенетических aberrаций (например, транслокациями), именно их и используют в качестве подтверждения клональной пролиферации опухолевых клеток. Перегруппировка генов рецепторов Ig и рецепторов Т-клеток является маркером клональности при В- и Т-клеточных лимфомах соответственно; четыре класса нормальных регуляторных генов — стимулирующие рост протоонкогены, ингибирующие рост гены-супрессоры опухолей, гены, регулирующие запрограммированную смерть клетки (т.е. апоптоз), и гены, осуществляющие восстановление ДНК, — являются мишенями при повреждении генома клетки, ведущем к опухолевому росту. Мутантные аллели протоонкогенов считают доминантными, т.к. мутация единственного аллеля может привести к клеточному преобразованию. Напротив, в случае злокачественной трансформации клетки за счет повреждения генов-супрессоров опухолей должны быть изменены оба нормальных аллеля генов. Однако есть исключения: в некоторых случаях утраты единственного аллеля гена-супрессора опухолей может быть достаточно, чтобы повлиять на клеточную пролиферацию и живучесть клеток. Утрата функциональной активности гена за счет повреждения только одного аллеля носит название гаплоидной недостаточности. Таким образом, имеет значение количество генов и для их нормального функционирования необходимы обе копии. Гены, восстановления апоптоз, могут вести себя и как протоонкогены, и как гены-супрессоры опухолей. Мутация в генах, восстанавливающих ДНК, не вызывает трансформации клетки непосредственно, воздействуя на пролиферацию или апоптоз. Гены восстановления ДНК влияют на процессы пролиферации или выживания клеток опосредованно, изменяя способность организма репарировать нелетальные повреждения в протоонкогенах, генах-супрессорах опухолей и генах, регулирующих апоптоз. Несостоятельность генов восстановления ДНК может predispose к накоплению в геноме клеток множественных мутаций и тем самым к злокачественной трансформации. Клетки с мутациями в генах восстановления ДНК имеют мутаторный фенотип]. Небезынтересно, что недавно был открыт новый класс регуляторных молекул — микроРНК, которые, вероятно, не кодируют белки, но имеют свойства онкогенов или опухолевых супрессоров. Данные молекулы оказывают влияние на трансляцию других генов; канцерогенез — многоступенчатый процесс как на фенотипическом, так и на генотипическом уровне, развивающийся вследствие накопления множественных мутаций. Злокачественные опухоли имеют несколько фенотипических признаков: чрезмерный рост, местную инвазию и способность формировать отдаленные метастазы. Кроме того, достоверно установлено, что со временем многие опухоли становятся более агрессивными и приобретают больший злокачественный потенциал. Этот процесс называют прогрессированием опухоли, и он не означает простое увеличение ее размеров. Клинические и экспериментальные исследования выявили, что увеличение злокачественности часто идет по нарастающей. На молекулярном уровне прогрессирование опухоли и связанная с ней гетерогенность опухолевых клеток являются результатом множественных мутаций, накапливающихся независимо в разных клетках, что приводит к появлению субклонов с разной способностью к росту, инвазии, метастазированию и разной резистентностью к терапии. Некоторые из мутаций могут быть летальными, другие могут стимулировать пролиферацию клеток путем воздействия на протоонкогены или гены-супрессоры злокачественных опухолей. Даже при том, что большинство злокачественных опухолей моноклональны в момент своего возникновения, к тому времени, когда они выявляются клинически, составляющие их клетки представлены чрезвычайно гетерогенной популяцией. Во время прогрессирования опухоли ее клетки подвергаются иммунной и неиммунной селекции. Например, клетки с высоким содержанием антигенов разрушаются с помощью механизмов защиты организма-хозяина, тогда как клетки со сниженными потребностями в факторах роста сохраняются. Растущая опухоль имеет тенденцию обогащаться за счет субклонов, которые нивелируют антигенные отличия и адаптированы к выживанию, росту, инвазии и метастазированию.

Лабораторная диагностика злокачественных опухолей

С каждым годом лабораторная диагностика становится все более комплексной, сложной и специализированной. Фактически для каждой опухоли эксперты выделяют несколько подкатегорий; подчас нам приходится идти впереди наших возможностей.

Гистологические и цитологические методы. В большинстве случаев лабораторная диагностика двух крайних вариантов опухолей — доброкачественных и злокачественных — не вызывает проблем. Однако существуют так называемые пограничные опухоли, когда диагностический поиск следует проводить очень осторожно и тщательно. Необходимо подчеркнуть важность взаимодействия клиницистов (в основном хирургов) и патологоанатомов в постановке правильного диагноза. Клиницисты имеют тенденцию недооценивать свой вклад в диагностику опухолей, однако клинические данные для постановки точного патологоанатомического диагноза чрезвычайно важны. Индуцированные радиацией изменения кожи или слизистой оболочки нередко напоминают таковые при злокачественных опухолях, а гистологические изменения в области заживающего перелома похожи на ткань остеосаркомы. Точность лабораторной диагностики опухолей зависит от качества образца, предоставленного для экспертизы. Образец должен быть адекватным, репрезентативным и сохранным. Существует несколько способов изъятия материала: (1) эксцизия и биопсия; (2) тонкоигольная аспирационная биопсия; (3) цитологический мазок.

Эксцизия и биопсия. Необходимо помнить, что иногда выполнить биопсию невозможно из-за малых размеров новообразования. Следует также понимать, что в крупных опухолях нужно выбрать правильное место для биопсии, т.к. краевая зона, возможно, не будет репрезентативной, а центр опухоли в значительной степени некротизирован. Необходима правильная фиксация образца, а именно полное погружение образца в фиксатор (обычно в раствор формалина, но возможно использование и других растворов). Для электронной микроскопии материал подвергают специальной фиксации (например, в глутаральдегиде), а для оптимального определения гормонов, рецепторов и других молекул — замораживанию. Изучение замороженных срезов в ряде случаев является незаменимым исследованием, например при определении природы опухоли или выявлении опухолевых клеток в краях резекции при полной эксцизии новообразования. Этот метод, при котором образец быстро замораживают и нарезают, позволяет провести гистологическую оценку в течение нескольких минут. Такая диагностика, проведенная опытным специалистом, очень достоверна, тем не менее существуют особые случаи, когда необходимо улучшить качество гистологических препаратов (путем длительной обработки материала), например при таких крайне радикальных операциях, как ампутация конечностей. При этом лучше подождать несколько дней, чем выполнить неадекватную или ненужную операцию вследствие неточной диагностики.

Тонкоигольная аспирационная биопсия. Этот метод заключается в аспирации клеток из ткани с последующим цитологическим исследованием мазков. Хирургического изъятия материала не нужно. Такую биопсию используют, как правило, при наличии легко пальпируемых опухолей молочной железы, щитовидной железы, слюнных желез и лимфатических узлов. Современные методы воспроизведения изображения позволяют применять метод при исследовании глубоких структур, таких как печень, поджелудочная железа и тазовые лимфатические узлы, что избавляет пациента от дополнительного хирургического вмешательства и сопутствующего риска. Тонкоигольная аспирационная биопсия является более быстрым методом по сравнению с обычной игольной биопсией, менее инвазивна и сопряжена с меньшим риском. Хотя существуют некоторые трудности (например, маленький размер опухоли или ошибка выборочного исследования), тем не менее метод характеризуется высокой надежностью и скоростью.

Цитологическое исследование мазков, окрашенных по Папаниколау. Такое исследование мазков проводят для диагностики злокачественных опухолей. Его широко используют для выявления

карциномы шейки матки (часто на стадии злокачественных опухолей *in situ*), а также многих других форм предопухолевых состояний и злокачественных новообразований, например эндометриальной или бронхогенной карциномы, рака мочевого пузыря, предстательной железы и карциномы желудка. Метод также позволяет идентифицировать опухолевые клетки в перитонеальной, плевральной, суставной и спинномозговой жидкостях. Для выявления других форм неоплазий цитологические мазки используют реже. Как указывалось ранее, опухолевые клетки по сравнению с другими клетками в меньшей степени связаны друг с другом, а также обладают свойствами анаплазии (клеточной атипии), что указывает на их опухолевую природу. В отличие от гистологической диагностики при цитологическом исследовании суждения должны основываться на изменениях каждой клетки или групп клеток, при этом нет возможности оценить потерю ориентации опухолевыми клетками и (самое главное) наличие их инвазии в подлежащие ткани. Этот метод позволяет дифференцировать нормальные, диспластические и опухолевые клетки и высказать подозрение о карциноме *in situ*. Эффективный контроль рака шейки матки — лучшее подтверждение ценности цитологического метода. Гистологический метод и эксфолиативная цитология остаются обычными методами диагностики злокачественных опухолей, однако современный патологоанатом использует постоянно пополняющийся арсенал современных технологий, что расширяет возможности диагностики.

Иммуногистохимическое исследование — широко используемый метод, в то же время быстро развиваются методы молекулярной диагностики и начинают использоваться в качестве рутинных. Далее приведем основные характеристики этих диагностических методов. Иммуногистохимическое исследование. Доступность специфических антител значительно расширила возможности идентификации белковых продуктов клеток и поверхностных клеточных маркеров. Приведем примеры значимости использования иммуногистохимического исследования в диагностике и контроле злокачественных опухолей: классификация недифференцированных злокачественных опухолей. Злокачественные опухоли различного происхождения с нарушением дифференцировки напоминают друг друга. Такие опухоли бывает трудно различить на основании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином (рутинное окрашивание). Например, некоторые анапластические карциномы, лимфомы, меланомы и саркомы могут иметь похожий вид при гистологическом исследовании, однако они отличаются методами лечения и прогнозом. В таких случаях выявление антител к промежуточным филаментам отражает наличие клеток солидных опухолей, что имеет диагностическую ценность. Например, иммуногистохимическое выявление цитокератинов подтверждает эпителиальную природу опухоли (карциному), а присутствие десмина является специфическим для опухолей мышечного происхождения — миосарком; определение локализации и происхождения первичной опухоли по исследованию метастазов. Многие пациенты со злокачественными опухолями впервые обращаются к врачу уже на стадии метастазирования. В ряде случаев локализация первичной опухоли очевидна или ее возможно определить клиническими и радиологическими методами. В тех случаях, когда локализация первичной опухоли не ясна, может быть полезным иммуногистохимическое выявление ткане- или органоспецифических антигенов в биоптатах метастазов. Например, простат-специфический антиген (PSA) и тиреоглобулин являются маркерами карцином предстательной железы и щитовидной железы соответственно; определение молекул, имеющих прогностическое и терапевтическое значение. Иммуногистохимическое определение рецепторов гормонов (эстрогенных/прогестероновых) при раке молочной железы имеет помимо прогностического значения (рецептор-положительный рак молочной железы имеет лучший прогноз) и терапевтическое значение при оценке чувствительности к антигормональной терапии. Также иммуногистохимически при раке молочной железы может быть выявлен белковый продукт онкогена ERBB2 (рак молочной железы с повышенной экспрессией ERBB2 в целом имеет худший прогноз). Обычно при гиперэкспрессии ERBB2 определяют амплификацию участка хромосомы с геном ERBB2 методом FISH.

Проточная цитометрия. Проточная цитометрия позволяет быстро и количественно оценить ряд индивидуальных характеристик опухолевых клеток, например наличие мембранных антигенов и ДНК. Проточная цитометрия доказала свое значение для идентификации и классификации опухолей Т- и В-клеточного, а также моноклеарного происхождения (о моноклональных антителах к антигенам клеток крови и лимфы).

Молекулярная диагностика. Для диагностики опухолей и прогнозирования исхода применяют молекулярные методы. Задачи молекулярной диагностики: диагностика злокачественных опухолей. Молекулярные методы не относятся к основным методам первичной диагностики злокачественных опухолей, но чрезвычайно важны в ряде случаев. Молекулярные методы полезны в дифференциальной диагностике доброкачественной (поликлональной) пролиферации Т- и В-клеток и злокачественной (моноклональной). Поскольку каждая Т- и В-клетка имеет уникальную группировку генов антигенного рецептора, обнаружение с помощью ПЦР рецептора Т-клеток или генов Ig позволяет дифференцировать моноклональные (относящиеся к новообразованиям) и поликлональные (реактивные) клеточные пролифераты. Поскольку во многих опухолях системы кроветворения (лейкемиях и лимфомах) и в некоторых паренхиматозных неоплазиях обнаруживаются специфические транслокации, которые активируют онкогены, диагноз можно поставить, обнаружив их. Выявление таких транслокаций обычно осуществляют методами рутинного цитогенетического анализа или методом FISH. В ряде случаев молекулярные методы, такие как ПЦР, позволяют выявить минимальную остаточную болезнь, которая не определяется при обычном анализе. Молекулярный цитогенетический метод, носящий название спектрального кариотипирования, обладает высокой чувствительностью и позволяет изучать все хромосомы одновременно. Этот метод основан на 24-цветовой гамме окрашивания хромосом смесью флуорохромов, позволяет выявлять любые нарушения хромосом в опухолевых клетках, даже небольшие скрытые транслокации и вставки. С помощью этого метода можно также определить происхождение неидентифицированных хромосом, называемых маркерными хромосомами, обнаруживаемых во многих злокачественных опухолях системы кроветворения. Другой доступный метод — сравнительная геномная гибридизация (в настоящее время его используют в формате микрочипирования). Этот метод позволяет изучать хромосомный профиль опухолевых клеток. Применение ДНК-микрочипов, тилинг-чипов, которые покрывают весь геном человека, или SNP-чипов позволяет изучать амплификацию и делецию генов с высокой точностью; прогноз злокачественных опухолей. Определенные генетические изменения связаны с плохим прогнозом, следовательно, наличие таких изменений определяет тактику лечения пациента. Например, амплификация гена N-MYC и делеция 1p предвещают плохой прогноз при нейробластоме, а амплификация HER2/Neu при раке молочной железы свидетельствует о возможности эффективного использования терапии антителами к рецептору ERBB2. Генетические изменения можно определить цитогенетически либо с помощью метода FISH или ПЦР. Пациенты, имеющие олигодендроглиомы с единственной генетической аномалией в виде утраты хромосом 1p и 19q, отличаются длительной выживаемостью и лучшим ответом на терапию по сравнению с теми, кто имеет интактные хромосомы 1p и 19q в сочетании с амплификацией рецепторов EGF; обнаружение минимальной остаточной болезни. Другое направление молекулярных методов — обнаружение минимальной остаточной болезни после лечения пациентов с лейкемией либо лимфомой или рецидива. Для этого используют мониторинг амплификации методом ПЦР последовательностей нуклеиновых кислот, уникальных для определенного клона опухолевых клеток. Например, обнаружение методом ПЦР транскриптов BCR-ABL позволяет представить масштаб минимальной остаточной болезни у пациентов, получающих лечение по поводу хронической миелоидной лейкемии. Обнаружение специфической мутации гена KRAS в образцах стула пациентов, перенесших ранее лечение по поводу рака толстой кишки, свидетельствует о возможном рецидиве опухоли. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни определяют при острой лимфобластной лейкемии и оценивают при других опухолях; диагностика

наследственной предрасположенности к злокачественным опухолям. Мутации в зародышевых клетках некоторых генов-супрессоров опухолей, таких как BRCA1, BRCA2, а также протоонкогена RET увеличивают риск развития опухолей. Обнаружение этих мутантных аллелей позволяет врачу разработать «агрессивный» протокол скрининга, рассмотреть возможность профилактического хирургического вмешательства, а также провести генетическое консультирование родственников. При диагностике наследственной предрасположенности определяют специфические мутации (например, гена RET) или проводят секвенирование всего гена. Последнее необходимо в случаях, когда существует несколько мутаций в гене, связанных с развитием опухоли. Выявление таких мутаций — достаточно прогрессивный метод профилактики, однако следует учитывать этическую сторону диагностики состояния предболезни. Молекулярные профили опухолей

До недавнего времени объектами исследований экспрессии генов были отдельные гены. Однако после появления методов, позволяющих изучать экспрессию всех генов генома одновременно, все изменилось. Сейчас для крупномасштабных исследований экспрессии генов наиболее часто используют технологию ДНК-микрочипирования. Существует два метода анализа чипов ДНК, каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Продукты ПЦР клонированных генов или олигонуклеотиды из генов, которые исследуют, наносят в виде пятен на стекло. Чипы высокой плотности могут содержать более 2 млн элементов. Затем эти генные чипы гибридизируют с образцами, приготовленными из опухоли и контрольной ткани (образцы обычно представлены комплементарными ДНК-копиями РНК, экстрагированной из опухоли и пораженных тканей), меченными флуорохромом. Потом выполняют лазерное сканирование с высоким разрешением и регистрируют флуоресцентные сигналы, исходящие от каждого пятна. Затем с этими данными можно проводить разнообразные виды анализа. Одним из наиболее полезных в онкологии является метод иерархической группировки, позволяющий оценить с многих точек зрения молекулярную гетерогенность и биологическое поведение опухоли. Можно определить профиль экспрессии опухолей с различными исходами, например рецидивирующий и нерецидивирующий рак молочной железы. Методом иерархической группировки выявлено небольшое количество генов, которыми и отличаются эти опухоли и по которым можно предсказать поведение опухолей. Таким образом, есть надежда, что профили экспрессии генов позволят стратифицировать пациентов по риску и ответу на лечение на более высоком уровне и точнее, чем гистологическое исследование и стадирование опухоли. С помощью молекулярного анализа было установлено, что фенотипически идентичные крупноклеточные В-лимфомы у различных пациентов являются гетерогенными. Тем не менее на основании различий в экспрессии генов опухолей, имеющих одинаковый фенотип, опухоли можно раз делить на подгруппы по выживаемости пациентов. Большой проблемой в анализе экспрессии генов является гетерогенность опухолевой ткани, наличие в образцах соединительнотканной стромы, воспалительного инфильтрата и фрагментов нормальной ткани. Единственный выход из этой ситуации — получать «чистую» опухоль или маленькие ее части с помощью лазерной микродиссекции (опухолевые клетки вырезают сфокусированным лазером под микроскопом, материал помещают в небольшую пробирку и используют для выделения ДНК и РНК) Использование молекулярного профиля опухолей будет расширяться и совершенствоваться, но кое-что уже сделано. Наиболее известные результаты касаются профиля экспрессии генов рака молочной железы. Развитие новых платформ для микрочипов и технологий, например высокопроизводительного секвенирования, позволяет создать классификацию всех генетических изменений в опухолевых клетках. Сравнительная геномная гибридизация на основе чипов дает возможность выявлять такие изменения генов, как амплификация и делеция, и сопоставлять с экспрессией генов. SNP-чипы, охватывающие весь геном, можно использовать для расширенного анализа генома определения риска злокачественных опухолей. Тилинг-чип всего генома применяют для выявления новых транскриптов, промоторов и мест сплайсинга. Тилинг-чип также может быть полезен в идентификации эпигенетических изменений, например метилирования ДНК, а в комбинации с техникой иммунопреципитации хроматина получают карту сайтов хроматиновых маркеров, а также

мест связывания факторов транскрипции. Высокопроизводительное ресеквенирование, позволяющее генерировать сотни миллионов — миллиарды пар оснований за один цикл, помогает идентифицировать неизвестные химерные белковые продукты гибридных генов, а также осуществить эффективное ресеквенирование всего генома опухолевой клетки. Новым горизонтом молекулярных технологий для глобального анализа злокачественных опухолей является протеомика — метод, позволяющий изучать профиль белков ткани, сыворотки крови и других жидкостей тела. Известно, что уровни мРНК регулируются посттрансляционно, но непонятно, каким образом уровень белков (молекул, участвующих в клеточных процессах) коррелирует с уровнями мРНК. В настоящее время развиваются такие технологии, как масспектрометрия и чипирование антител, позволяющие глобально изучать белки. Развитие новых технологий глобального молекулярного анализа опухолей заставляет некоторых ученых предсказывать закат гистопатологии и считать существующие методы диагностики опухолей сродни колдовским гаданиям. Безусловно, невозможно игнорировать успехи экспериментальной медицины и новых мощных методов молекулярного анализа. Однако не всегда новый метод должен заменять старый. Напротив, наиболее точной диагностики злокачественных опухолей и исходов можно достичь использованием морфологических и молекулярных методов диагностики в комплексе. Маркеры опухоли. Биохимический анализ связанных с опухолью ферментов, гормонов и других маркеров в крови нельзя использовать для окончательной диагностики злокачественных опухолей, однако такое исследование помогает выявить рак, а в некоторых случаях оценить эффективность лечения или обнаружить рецидив опухоли. Описано множество маркеров опухоли, и ежегодно выявляют новые, но только некоторые из них прошли испытание временем и доказали клиническую значимость. Определение карциноэмбрионального антигена и α -фетопротеина в онкологии характеризуется недостаточными специфичностью и чувствительностью для раннего обнаружения злокачественных опухолей. В настоящее время эти маркеры используют для диагностики рецидива после удаления опухоли. При успешной резекции данные маркеры в крови не обнаруживаются, а их появление почти всегда свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Другими широко используемыми маркерами являются человеческий хорионический гонадотропин для тестикулярных опухолей, СА-125 для рака яичников, Ig для множественной миеломы и других плазмноклеточных опухолей. Разработаны тесты для определения маркеров опухоли в крови и жидкостях тела — мутантные APC, p53, RAS (в стуле больных колоректальной 12. карциномой), мутантный p53 и метилированные гены (в мокроте при раке легкого, а в слюне — при злокачественных опухолях головы и шеи), мутантный p53 (в моче при раке мочевого пузыря).

Классификация опухолей головного мозга и их особенности

Классификация опухолей головного мозга имеет отчетливую гистологически-молекулярную направленность. Ни один метод в отдельности (ни гистологический, ни молекулярный), в большей части случаев, не позволяет установить нозологическую единицу и определить адекватную тактику лечения пациента с опухолью ЦНС. В настоящее время диагностика опухоли центральной нервной системы требует комбинации данных МРТ, гистологического исследования, иммуногистохимического (ИГХ) исследования, FISH или ПЦР исследований. Все опухоли ЦНС разделены на четыре прогностические группы с соответствующей градацией (Grade I – IV): I – опухоли с низким пролиферативным потенциалом. Обычно лечение ограничено операцией. II – опухоли инфильтративные по своей природе, склонные к рецидивам, несмотря на низкий уровень пролиферативной активности. Некоторые из них способны трансформироваться в опухоли G-III. III – опухоли с очевидными гистологическими признаками злокачественности, включая ядерную атипию и, иногда, высокую митотическую активность. Большая часть случаев требуют лучевую и/или химиотерапию. IV – цитологически злокачественные, митотически активные, склонные к некрозам опухоли, которые ассоциированы с быстрой пред- и послеоперационной эволюцией и фатальным исходом. Глиобластома и большая часть эмбриональных опухолей являются опухолями

IV градации. Выраженная склонность к инфильтративному росту окружающие ткани и диссеминация в мозговых тканях типична для опухолей G-IV.

Опухоли ЦНС приводят к сдавлению головного или спинного мозга; врастают в ткань мозга, вызывая её разрушение; часто сопровождаются развитием кровоизлияний и очагов некроза; приводят к нарушению ликворооттока, с последующей гидроцефалией; нередко вызывают отек головного мозга; астроцитарные опухоли метастазируют в пределах головного и спинного мозга (за исключением случаев шунтирования головного мозга).

Опухоли из астроцитов

Это самая большая группа внутримозговых опухолей. В которой можно выделить 4 крупных подгруппы, основанные на клетке-предшественнице. 1. Астроцитомы (клетка-предшественник: астроцит). 2. Олигоастроцитомы (двух-компонентная опухоль в своём составе имеющая 2 ростка: астроцитарный и олигодендроглиальный). 3. Олигодендроглиомы (клетка предшественник – олигодендроцит) 4. Глиобластомы (клетка предшественник астроцит, прошедший стадии опухолевой трансформации с крайней выраженностью атипии). Дальнейшая классификация опухолей основана на специфических мутациях, важнейшими из которых является мутация гена IDH1 и IDH2. Оптимальным считается двойное определение статуса опухоли по этим генам методом ПЦР и ИГХ-определение аномального фермента, появляющегося в результате активности мутантных генов – изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 типов (Isocitrate dehydrogenase - IDH). На основании этих исследований опухоли с идентичным названием получают окончание – «IDH-мутантная» или «IDH-дикий тип». Последнее указывает на то, что в опухоли гены IDH1 и IDH2 находятся в неизменном (диком) состоянии. Определение статуса по IDH-мутации является важным критерием прогноза и терапии.

Диффузная астроцитома

Группа злокачественных опухолей из астроцитов с инфильтративным ростом, признаками созревания в виде умеренного полиморфизма клеток, высокого уровня клеточной дифференцировки и медленным ростом. Градация по ВОЗ: G-II. Опухоль чаще поражает головной мозг, его глубинные отделы. Встречается преимущественно в возрасте 40 лет и старше, хотя описаны случаи и среди детей. Макроскопическая картина. Обычно опухоль имеет инфильтративный тип роста в связи с чем края роста могут быть различимы с трудом. Со временем опухолевая масса увеличивается и приобретает более отчетливые границы, смещая анатомические структуры (сдавливает желудочки). Сама опухоль имеет серо-белый цвет, при появлении кистозных изменений и мелких кровоизлияний они могут быть видны макроскопически. В части случаев кисты могут быть крупными и заполнены церебральной жидкостью. При микроскопическом исследовании опухолевая ткань образована дифференцированными фибриллярными астроцитами – клетками с мелкими округлыми ядрами и отростчатой цитоплазмой, расположенными в фибриллярном матриксе. Опухоль отличается от окружающей ткани головного мозга повышенной клеточностью (увеличение плотности клеток). Типичным явлением являются микрокисты и мелкие диапетезные кровоизлияния. Митозы обычно не определяются. Некрозы отсутствуют (их присутствие исключает диагноз астроцитомы).

Глиобластома

Глиальная опухоль преимущественно астроцитарной дифференцировки с признаками ядерной атипии, клеточного полиморфизма в большинстве случаев, митотической активностью и типично диффузным типом роста, микроваскулярной пролиферацией и/или некрозами. Градация по ВОЗ: G-IV. Глиобластома – самая частая злокачественная опухоль головного мозга у взрослых, составляет около 15% все внутричерепных опухолей и 45- 50% всех первичных злокачественных опухолей головного мозга. В большинстве стран Европы, Северной Америки и Австралии частота ежегодно

регистрируемых случаев глиобластомы составляет 3-4 случая на 100 000 населения. Сругой стороны в странах Азии частота регистрации составляет лишь 0,59 на 100 000 населения, в США - 3,9 на 100 000, в России – 3 на 100 000. Глиобластома может развиваться у пациентов любого возраста, однако чаще развивается у взрослых с пиком в возрастной группе 55-85 лет с некоторым преобладанием в структуре мужчин (1,6:1). Опухоль развивается как конечная цепь событий трансформации диффузной астроцитомы в атипическую астроцитому, далее в анапластическую астроцитому и затем в глиобластому. Также, возможно развитие de novo. Как и астроцитомы, глиобластома является глубинной опухолью с локализацией в полушариях головного мозга. Опухоль растет инфильтративно, сдавливая и прорастая окружающие структуры головного мозга, формированием внутримозговых сателлитов. Типичным для опухоли являются кисты, очаги распада и крупные кровоизлияния. Макроскопическая картина, заключающаяся в наличии очагов распада и кровоизлияний, придающих ей пестрый вид; имеет в своей основе микроскопически определяемые структурные особенности. Микроскопическая картина отражает различное превалирование стадий морфогенеза глиобластомы. В основе развития опухоли лежит пролиферация опухолевых сосудов, индуцируемая опухолевым окружением с формированием анастомозирующей сети и гломеруллоидных (клубки) структур. Для сосудов глиобластомы характерно микротромбообразование с формированием перифокальной ишемии. Результатом становится миграция опухолевых клеток из зоны ишемии с выстраиванием по длиннику своей оси. Нарастающая ишемия завершается некрозом, вовлекающим собственно стенку тромбированного сосуда, в окружении которого в виде частокла выстраиваются опухолевые клетки. Формируются диагностические некрозы с палисадами опухоли в окружении. Нарастание числа некрозов приводит к их слиянию с формированием обширных некротических зон разрыхления и возможным вторичным кровоизлияниям. Опухолевые клетки глиобластомы лишь отдаленно напоминают астроциты, в них нарастают явления цитологической атипичности с гиперхромией ядер (темные за счет конденсированного хроматина), появляются крупные уродливые формы, клеток с патологическими митозами. Иногда митозы определяются в очень большом количестве. Прогноз. Глиобластома в подавляющем большинстве случаев – фатальная опухоль. Большинство пациентов умирают в течение 15- 18 месяцев с момента диагноза и менее 5% пациентов выживают более 5 лет. Применение современных терапевтических схем, в части исследований, позволило довести этот показатель до 10%.

Менингиома

Это групповое понятие, объединяющее преимущественно доброкачественные, медленно растущие опухоли, наиболее вероятно происходящие из менинготелиальных клеток паутинной оболочки головного мозга. Выделяют 15 нозологических форм менингиомы, среди которых преобладают опухоли первой градации (G-I) (9 нозологий), реже встречаются опухоли G-II (3 нозологии) и G-III вариантов (3 нозологии). Риск развития менингиомы в течение жизни составляет около 1% во всей популяции. Это самая часто диагностируемая опухоль головного мозга в США, составляют около 36% всех опухолей головного мозга. 90% всех менингиом – солитарные. Локализация. Большинство менингиом имеют внутричерепную локализацию или возникают в спинномозговом канале. Самая частая локализация: интракраниальная парасагитальная в связи с мозолистым телом, пара- и супра-селлярная, в задней черепной ямке. Метастазы злокачественной менингиомы чаще всего возникают в легких, плевре, костях или печени. Макроскопическая картина. Менингиомы обычно имеют бугристую поверхность, каменистую плотность и сращены с твердой мозговой оболочкой. Возможно сращение менингиомы с костями черепа, артериями. Микроскопическая картина. Менингиомы проявляют широкий спектр вариантов гистологического строения. Однако, во всех случаях собственно пролиферирующий пул клеток представлен клетками удлинённой формы с умеренно выраженной эозинофильной цитоплазмой, ядрами веретеновидной или неправильной овальной формы с мелкими ядрышками. Опухолевые клетки могут формировать зоны концентрической организации или фасцикулярного строения с

фибротически измененной стромой, в которой определяются пучки коллагеновых волокон. Сосудистый компонент обычно очевиден, но только в редких морфологических формах (ангиоматозная менингиома) создает значимый паттерн. Митозы обычно отсутствуют или они единичные. Повышенная митотическая активность позволяет подозревать злокачественный вариант менингиомы. Существуют и особые формы менингиом, ознакомиться с которыми можно в специальной литературе. Прогноз этой опухоли зависит от ее градации и локализации

Шваннома

Доброкачественная, обычно инкапсулированная опухоль из оболочек периферических нервов, состоящая из высокодифференцированных шванновских клеток с утратой экспрессии мерлина. Утрата функциональной активности мерлина вследствие мутации гена NF-2 приводит к гиперактивации промитогенных сигнальных путей. Это в свою очередь приводит к пролиферации опухолевых клеток с формированием опухолевой массы. Шванномы обычно одиночные опухоли, поражают людей различного возраста. Множественные шванномы позволяют подозревать у пациента нейрофиброматоз 2 типа (NF2). Градация: G1 по ВОЗ. Рост опухоли чаще обусловлен расположением крупных нервных волокон и пучков. Макроскопическая картина: опухоль обычно представлена узловым образованием с ровными контурами, серо-желтого цвета размерами до 10,0 см. В крупных узлах могут быть небольшие кровоизлияния или кистозные изменения. Чаще удается обнаружить связь с крупным нервом; в части случаев такая связь не очевидна при визуальной оценке, однако хорошо прослеживается при МРТ-исследовании. При микроскопическом исследовании опухолевая ткань образована удлинёнными клетками с веретеновидными ядрами, формирующими фасцикулярные (пучковые) структуры зоны волнообразного расположения клеток среди нейронального матрикса. Для шванномы характерны сосуды с утолщенной за счет гиалиноза стенкой. В редких случаях возможно озлокачествление шванномы с развитием опухоли, которая носит название – злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов. В названии опухоли нет точной привязки к шванновской клетке, т.к. реализация опухолевого роста возможна с вовлечением многих клеточных компонентов нервов, в том числе и шванновских клеток. Это редкая опухоль, отличающаяся в первую очередь выраженным клеточным полиморфизмом, митотической активностью и склонностью к некрозам.

Список литературы

1. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : учебник. В 3 т. Т. 1 : главы 1-10 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто [и др.] ; ред.- пер. Е. А. Коган. - М. : Логосфера, 2014. - 624 с. : ил
2. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : учебник. В 3 т. Т. 2 : главы 11-20 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто [и др.] ; ред.- пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - М. : Логосфера, 2016. - 616 с. : ил.
3. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : учебник. В 3 т. Т. 3 : главы 21-29 : пер. с англ. / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто [и др.] ; ред.- пер. Е. А. Коган, Р. А. Серов, Е. А. Дубова [и др.]. - М. : Логосфера, 2016. - 500 с. : ил.
4. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. - 5-е изд., стер. - М. : Литтерра, 2010. - 848 с. : ил.