

---

---

# ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

---

---

УДК: 616.8-006-079.4:612.014.2-091.8

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**А.П. Надеев, В.А. Жукова, М.А. Козяев, М.А. Травин, К.Е. Яценко**

*ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»  
Минздрава РФ, г. Новосибирск  
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52, e-mail: nadeevngma@mail.ru*

Целью исследования было изучение нозологической структуры опухолей ЦНС и роли иммуногистохимического исследования в верификации их гистогенеза.

**Материал и методы.** Исследовали 162 образца биопсийного и операционного материала опухолей ЦНС, оперированных в нейрохирургических отделениях стационаров г. Новосибирска и Сибирского федерального округа в период 2004–2013 гг.

**Результаты.** В структуре первичных опухолей ЦНС преобладали астроцитарные опухоли (47,9 %), менингеальные опухоли (9,3 %), олигодендроглиальные опухоли (6,3%) с преимущественной локализацией в больших полушариях головного мозга (81 %). Метастатическое поражение ЦНС наблюдалось в 11 % случаев, при этом преобладающими были метастазы рака. Воспалительные псевдоопухоли составили 3,1 %. Применение иммуногистохимического метода с широкой панелью антител, прежде всего пан-цитокератина, виментина, общего лейкоцитарного антигена, эпителиального мембранного антигена, глиального фибриллярного белка, позволило уточнить гистогенез опухолей ЦНС в 29,6 % наблюдений.

**Ключевые слова:** опухоли центральной нервной системы, иммуногистохимическое исследование.

### EXPERIENCE IN USING IMMUNOHISTOCHEMICAL METHOD IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS

A.P. Nadeev, V.A. Zhukova, M.A. Kozyaev, M.A. Travin, K.E. Yatsenko  
*Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk  
52, Kkrasny Prospect, 630091-Novosibirsk, Russia, e-mail: nadeevngma@mail.ru*

The purpose of the study was to evaluate the nosological structure of central nervous system (CNS) tumors and the role of immunohistochemical assay in verification of their histogenesis.

**Material and methods.** 162 biopsy and surgical specimens of CNS tumors obtained from neurosurgical departments of hospitals in Novosibirsk and Siberian Federal District in the period 2004–2013 were studied.

**Results.** In the structure of primary CNS tumors, astrocytic tumors were the most common (47.9 %) followed by meningeal tumors (9.3 %), and oligodendroglial tumors (6.3 %) located predominantly in the cerebral hemispheres of the brain (81 %). CNS metastases occurred on 11% of cases, there were mainly malignant epithelial tumor metastases. Inflammatory pseudotumors were observed in 3.1 % of cases. The use of immunohistochemistry with a broad panel of antibodies, mainly: pan-cytokeratin, vimentin, leukocyte common antigen, epithelial membrane antigen, glial fibrillary acidic protein allowed the histogenesis of CNS tumors to be clarified in 29.6 % of cases.

**Key words:** central nervous system tumors, immunohistochemical assay.

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают 9-е место в структуре смертности у взрослых, а в детском возрасте – 3-е место после опухолей кроветворной и лимфатической систем. В Российской Федерации показатель смертности от опухолей ЦНС составил в 2009 г. 4,6 на 100 тыс.

населения [1]. Аналогичный показатель отмечен и для европейских стран. Показатель смертности от опухолей ЦНС колеблется в зависимости от региона России, составляя от 3 до 8,5 на 100 тыс. населения в год [5]. Показано, что тенденция увеличения частоты опухолей ЦНС касается опреде-

ленных нозологических форм. Проведенные исследования продемонстрировали увеличение в детском возрасте частоты таких форм опухолей, как медуллобластома, PNET-опухоль, в то время как частота астроцитом, наоборот, уменьшилась [4, 14].

В развитии опухолей ЦНС играют роль разнообразные факторы, однако общепризнанным является ведущее значение генетических факторов [2]. Нередко опухоли ЦНС сопровождаются сосудистыми мальформациями или являются врожденными [12, 15]. В зависимости от того, является ли опухоль первичной или метастазом другой опухоли, назначается лечение и определяется прогноз для больных с опухолями ЦНС [3, 4, 9]. В связи с этим определение гистогенеза опухолей ЦНС является актуальной задачей современной онкологии. Опухоли ЦНС фенотипически и метаболически сходны между собой и со структурой метастазов из других органов, особенно в тех ситуациях, когда опухоли носят недифференцированный характер, или после проведения лучевой терапии [6, 9, 11]. Для тканевой верификации различных опухолей головного мозга широко используется иммуногистохимический метод [3, 6, 7].

**Целью исследования** было изучение нозологической структуры опухолей ЦНС и роли иммуногистохимического (ИГХ) исследования в верификации их гистогенеза.

#### **Материал и методы**

Исследовали 162 образца биопсийного и операционного материала опухолей ЦНС, полученных в нейрохирургических отделениях стационаров г. Новосибирска и Сибирского федерального округа в период 2004–2013 гг. Образцы ткани фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах, заливали в парафин. При проведении патогистологического исследования учитывали клинические данные, возраст больного, интраоперационное описание внешнего вида опухоли, ее локализацию [3, 4].

Для определения гистогенеза все опухоли ЦНС, независимо от результатов гистологического исследования, были направлены на иммуногистохимическое исследование. Срезы опухолей обрабатывали следующими антителами (NOVOCASTRA Ltd, Великобритания): панцитокератин, виментин, общий лейкоцитарный антиген, эпителиальный

мембранный антиген, глиальный фибриллярный белок, нейрон-специфическая энолаза и ряд других; всего в исследовании было использовано 30 антител. Для выявления иммунного окрашивания применяли стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод с докрасиванием ядер гематоксилином [6]. При диагностике опухолей ЦНС использовали классификацию ВОЗ (2007) [17].

#### **Результаты исследования**

Большинство образцов (86,5 %) были направлены на морфологическое исследование с диагнозом «Внутричерепная опухоль» или «Объемное образование». После патогистологического исследования материал был распределен по нозологическим формам следующим образом: первичные опухоли ЦНС – 142 (90,1 %), метастазы опухолей в ЦНС – 13 (8 %), воспалительные (неопухолевые) заболевания – 3 (1,8 %) случая (табл. 1). Среди первичных опухолей преобладали астроцитарные опухоли – 49 (30,2 %), из них в 24 (48,9 %) наблюдениях были глиобластомы в вариантах мультиформной, изоформной, гигантоклеточной и глиосарком. Олигодендроглиальные опухоли по частоте встречаемости заняли 2-е место – 15 (9,3 %), из них преобладали злокачественные олигодендроглиомы – 60 %. На 3-м месте оказались менингиома – 11 (6,9 %) наблюдений.

Однако 48 (29,6 %) опухолей ЦНС остались неидентифицированными («недифференцированные опухоли») или требовали проведения дифференциального диагноза. В связи с этим было проведено иммунофенотипирование опухолей с применением широкой панели антител. После ИГХ все опухоли ЦНС были идентифицированы, что несколько изменило их нозологическую структуру. Доля первичных опухолей равнялась 84,5 %, а метастазов опухолей в ЦНС – увеличилась до 12,3 %, из которых в 13 случаях были метастазы рака, в 2 случаях – метастаз меланомы, в 3 наблюдениях – В-крупноклеточной лимфомы.

Гистологическая структура первичных опухолей ЦНС после проведения иммунофенотипирования была представлена следующим образом: лидирующее положение сохранили астроцитарные опухоли – их доля увеличилась до 43,8% (71 наблюдение), из них: глиобластомы – 69,1%, при этом возросла доля мультиформных, изоморфных гигантоклеточных вариантов глиобластом, с уменьшением количества глиосарком. Во всех

случаях определяющим фактором в верификации астроцитарных опухолей была экспрессия глиального кислого фибриллярного белка, кроме того, часто при астроцитарных опухолях верифицировали экспрессию виментина, S-100. При определении степени злокачественности доброкачественных и злокачественных астроцитарных опухолей ЦНС использовали маркер пролиферации клеток – Ki-67: для доброкачественных астроцитом уровень его экспрессии составлял до 4 %, для анапластических астроцитом – до 10 % клеток, для глиобластом – 15–20 % [17].

Опухоли из менинготелиальных клеток заняли 2-е место, их количество возросло и составило 9,3% (15 наблюдений). Дифференциальная диагностика проводилась в основном между менингеальными и астроцитарными опухолями. При дифференциальной диагностике опухолей из менинготелиальных клеток определяющей была положительная экспрессия панцитокератина (90 %) и виментина (100 %), а также S-100 (50 %).

После иммуногистохимического исследования практически в 2 раза увеличилась доля эмбриональных, нейрональных и эпендимарных опухолей, составив 5,6 %, 4,9 % и 4,3 % соответственно. Эмбриональные опухоли включали нейробластомы и медуллобластомы. После ИГХ диагноз был изменен с недифференцированной злокачественной опухоли головного мозга и злокачественной астроцитомы на полушарную нейробластому, с глиосаркомы – на медуллобластому. В 2 случаях диагностировали нейроцитому: в одном случае диагноз был подтвержден, в другом – диагноз был изменен (первоначальный диагноз – «дифференцированная олигодендроастроцитомы»). При ИГХ выявляли выраженную экспрессию синаптофизина, нейронспецифической энolahзы.

Воспалительные псевдоопухоли, представленные неспецифическими воспалительными процессами (лейкоэнцефалит с реактивным глиоматозом), составили 5 (3,1 %) наблюдений.

При анализе топической локализации опухолей, имеющей важное диагностическое и прогности-

Таблица 1

### Сравнительный анализ клинического, патогистологического и иммуногистохимического диагнозов опухолей ЦНС

Опухоли ЦНС	Клинический диагноз	Патогистологический диагноз	Иммуногистохимический диагноз
Внутричерепная опухоль	138 (85,2 %)	6 (3,7 %)	–
Астроцитарные опухоли	6 (3,7 %)	25 (15,4 %)	42(25,9 %)
Глиобластома	7 (4,3 %)	24 (14,8 %)	29 (17,9 %)
Олигодендроглиальные опухоли	–	6 (3,7 %)	5 (3,1 %)
Злокачественные олигоастроцитомы	1 (0,6 %)	9 (5,6 %)	6 (3,7 %)
Опухоли из менинготелиальных клеток	4 (2,5 %)	11 (6,8 %)	15 (9,3 %)
Эмбриональные опухоли	2 (1,2 %)	6 (3,7 %)	9 (5,6 %)
Нейрональные опухоли	1(0,6 %)	4 (2,5 %)	8 (4,9 %)
Эпендимарные опухоли	1 (0,6 %)	4 (2,5 %)	7 (4,3 %)
Сосудистые опухоли	–	5 (3,1 %)	9 (5,6 %)
Аденома / рак гипофиза	–	3 (1,8 %)	3/1 (2,5 %)
Невринома	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Миеломная болезнь	–	–	1 (0,6 %)
PNET-опухоль	–	–	1 (0,6 %)
Метастазы злокачественных опухолей	1 (0,6 %)	13 (8,02 %)	20 (12,3 %)
Воспалительные заболевания	–	3 (1,8 %)	5 (3,1 %)
Всего:	162	162	162

ческое значение, после иммунофенотипирования выяснилось, что в большинстве случаев опухоли локализовались в больших полушариях головного мозга – 81,5 % (табл. 2). Там были расположены астроцитарные опухоли – в 41,9 % наблюдений, метастазы злокачественных опухолей – в 9,8 %. В мозжечке были локализованы эмбриональные опухоли, в частности медуллобластомы, в желудочках были расположены в основном эпендимарные и нейрональные опухоли [8]; в спинном мозге – эпендимарные опухоли, менингиома, метастазы злокачественных опухолей, невринома, PNET-опухоль.

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нозологическая структура опухолей ЦНС характеризуется преобладанием первичных опухолей, среди которых астроцитарные и менингеальные опухоли занимают ведущее положение. Наши данные несколько отличаются от результатов других исследований, что связано, вероятно, с количеством исследованной выборки. Так, в Иране при анализе банка данных опухолей ЦНС за 10-летний период установлено преобладание менингиом, астроцитом, глиобластом и

эпендимом, общая заболеваемость первичными опухолями ЦНС составила 2,74 на 100 тыс. населения [10]. В Южной Корее было проанализировано 5 692 первичные опухоли ЦНС: у взрослых преобладали менингиомы, глиобластомы, у молодых людей (до 19 лет) – медуллобластома [13]. В 2005 г. в Австрии после исследования 1688 первичных опухолей ЦНС было выявлено, что ведущими опухолями являются менингиомы (29,9 %), глиобластомы (20 %) и аденомы гипофиза (8,9 %) [16]. Применение иммуногистохимического метода позволило окончательно верифицировать гистогенез 29,6 % опухолей ЦНС.

### Заключение

В структуре первичных опухолей ЦНС преобладали астроцитарные опухоли (47,9 %), менингеальные опухоли (9,3 %), олигодендроглиальные опухоли (6,3 %) с преимущественной локализацией в больших полушариях головного мозга (81%). Воспалительные псевдоопухоли составили 3,1 %. Метастатическое поражение ЦНС наблюдалось в 11 % случаев, при этом преобладающими были метастазы рака. Применение иммуногистохимического метода с широкой панелью антител, прежде всего, панцитокератина, виментина, общего лейкоцитарного антигена, эпителиального мем-

Таблица 2

**Локализации опухолей центральной нервной системы**

Опухоль ЦНС	Локализация опухоли						
	Полушария	Мозжечок	Желудочки	Спинной мозг	Гипофиз	Мозолистое тело	Эпифиз
Астроцитарные опухоли	40	-	-	-	-	2	-
Глиобластомы	28	-	-	-	-	1	-
Олигодендроглиома	5	-	-	-	-	-	-
Злокачественная олигоастроцитомы	6	-	-	-	-	-	-
Менингеальные	11	1	2	1	-	-	-
Эпендимарные	1	-	1	4	-	-	1
Опухоли гипофиза		-	-	-	4	-	-
Сосудистые опухоли	9	-	-	-	-	-	-
Эмбриональные	6	2	1	-	-	-	-
Миеломная болезнь		-	-	1	-	-	-
Нейрональные	5	-	3	-	-	-	-
Невринома	-	1		-	-	-	-
PNET-опухоль	-	-	-	1	-	-	-
Метастазы злокачественных опухолей	16	3	-	1	-	-	-
Воспалительные заболевания	5	-	-	-	-	-	-
Всего	132	6	7	8	4	2	1

бранного антигена, позволило уточнить гистогенез опухолей ЦНС в 29,6 % наблюдений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011. Т. 22, № 3с. С. 93–123.
2. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом // Архив патологии. 2013. Т. 75, № 3. С. 52–61.
3. Мацко Д.Е., Кориунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. СПб.: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1998. 200 с.
4. Никифоров Б.М., Мацко Д.Е. Опухоли головного мозга. СПб.: Питер, 2003. 320 с.
5. Писарев В.Б., Голуб Б.В., Смирнов А.В., Гуров Д.Ю. Распространенность различных гистологических вариантов опухолей головного мозга в Волгоградской области по данным операционных биопсий за период 2001–2006 гг. // Архив патологии. 2008. № 4. С. 17–20.
6. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань: Титул, 2011. 456 с.
7. Ballester L.Y., Wang Z., Shandilya S., Miettinen M., Burger P.C., Eberhart C.G., Rodriguez F.J., Raabe E., Nazarian J., Warren K., Quezado M.M. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas // Am. J. Surg. Pathol. 2013. Vol. 37 (9). P. 1357–1364. doi: 10.1097/PAS.0b013e318294e817.
8. Dănăilă L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain // Chirurgia (Bucur). 2013. Vol. 108 (5). P. 616–630.
9. Gállego Pérez-Larraya J., Hildebrand J. Brain metastases // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 121. P. 1143–1157. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8.
10. Jazayeri S.B., Rahimi-Movaghar V., Shokraneh F., Saadat S., Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013. Vol. 14 (6). P. 3979–3985.
11. Kim H.M., Kim do H., Jung W.H., Koo J.S. Metabolic phenotypes in primary unknown metastatic carcinoma // J. Transl. Med. 2014. Vol. 12. P. 2. doi: 10.1186/1479-5876-12-2.
12. Laure-Kamionowska M., Szymanska K., Biekiesinska-Figatowska M., Gierowska-Bogusz B., Michalak E., Klepacka T. Congenital glioblastoma coexisting with vascular developmental anomaly // Folia Neuropathol. 2013. Vol. 5 (4). P. 333–339.
13. Lee C.H., Jung K.W., Yoo H., Park S., Lee S.H. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea // J. Korean Neurosurg. Soc. 2010. Vol. 48 (2). P. 145–152. doi: 10.3340/jkns.2010.48.2.145.
14. McKean-Cowdin R., Razavi P., Barrington-Trimis J., Baldwin R.T., Asgharzadeh S., Cockburn M., Tihan T., Preston-Martin S. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009 // J. Neurooncol. 2013. Vol. 115 (2). P. 153–160. doi: 10.1007/s11060-013-1212-5.
15. Stefanaki K., Alexiou G.A., Stefanaki C., Prodromou N. Tumors of central and peripheral nervous system associated with inherited genetic syndromes // Pediatr. Neurosurg. 2012. Vol. 48 (5). P. 271–285. doi: 10.1159/000351546.
16. Wöhrer A., Waldhör T., Heinzl H., Hackl M., Feichtinger J., Gruber-Mösenbacher U., Kiefer A., Maier H., Motz R., Reiner-Concin A., Richling B., Idriceanu C., Scarpatetti M., Sedivy R., Bankl H.C., Stiglbauer W., Preusser M., Rössler K., Hainfellner J.A. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry // J. Neurooncol. 2009. Vol. 95 (3). P. 401–411 doi: 10.1007/s11060-009-9938-9.
17. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System / Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. Lyon, 2007. 309 p.

Поступила 29.04.14

## REFERENCES

1. Aksel' E.M., Davydov M.I. Cancer mortality in population of Russia and CIS countries in 2008. // Vestnik RONC im. N.N. Blohina. 2011. Vol. 22 (3s). P. 93–123. [in Russian]
2. Borisov K.E., Sakaeva D.D. Genetic disorders and molecular genetic subtypes of malignant gliomas // Arhiv patologii. 2013. Vol. 75 (3). P. 52–61. [in Russian]
3. Macko D.E., Korshunov A.G. Atlas of tumors of the central nervous system. SPb.: RNHI im. prof. A.L. Polenova, 1998. 200 p. [in Russian]
4. Nikiforov B.M., Macko D.E. Brain tumors. SPb.: Piter, 2003. 320 p. [in Russian]
5. Pisarev V.B., Golub B.V., Smirnov A.V., Gurov D.Ju. Prevalence of different histological types of brain tumors in the Volgograd Region according to the data of intraoperative biopsies over the period of 2001 to 2006 // Arhiv patologii. 2008. № 4. P. 17–20. [in Russian]
6. Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors / Eds. S.V. Petrov, N.T. Rajhlin. Kazan': Titul, 2011. 456 p. [in Russian]
7. Ballester L.Y., Wang Z., Shandilya S., Miettinen M., Burger P.C., Eberhart C.G., Rodriguez F.J., Raabe E., Nazarian J., Warren K., Quezado M.M. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas // Am. J. Surg. Pathol. 2013. Vol. 37 (9). P. 1357–1364. doi: 10.1097/PAS.0b013e318294e817.
8. Dănăilă L. Primary tumors of the lateral ventricles of the brain // Chirurgia (Bucur). 2013. Vol. 108 (5). P. 616–630.
9. Gállego Pérez-Larraya J., Hildebrand J. Brain metastases // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 121. P. 1143–1157. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00077-8.
10. Jazayeri S.B., Rahimi-Movaghar V., Shokraneh F., Saadat S., Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2013. Vol. 14 (6). P. 3979–3985.
11. Kim H.M., Kim do H., Jung W.H., Koo J.S. Metabolic phenotypes in primary unknown metastatic carcinoma // J. Transl. Med. 2014. Vol. 12. P. 2. doi: 10.1186/1479-5876-12-2.
12. Laure-Kamionowska M., Szymanska K., Biekiesinska-Figatowska M., Gierowska-Bogusz B., Michalak E., Klepacka T. Congenital glioblastoma coexisting with vascular developmental anomaly // Folia Neuropathol. 2013. Vol. 5 (4). P. 333–339.
13. Lee C.H., Jung K.W., Yoo H., Park S., Lee S.H. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea // J. Korean Neurosurg. Soc. 2010. Vol. 48 (2). P. 145–152. doi: 10.3340/jkns.2010.48.2.145.
14. McKean-Cowdin R., Razavi P., Barrington-Trimis J., Baldwin R.T., Asgharzadeh S., Cockburn M., Tihan T., Preston-Martin S. Trends in childhood brain tumor incidence, 1973–2009 // J. Neurooncol. 2013. Vol. 115 (2). P. 153–160. doi: 10.1007/s11060-013-1212-5.
15. Stefanaki K., Alexiou G.A., Stefanaki C., Prodromou N. Tumors of central and peripheral nervous system associated with inherited genetic syndromes // Pediatr. Neurosurg. 2012. Vol. 48 (5). P. 271–285. doi: 10.1159/000351546.
16. Wöhrer A., Waldhör T., Heinzl H., Hackl M., Feichtinger J., Gruber-Mösenbacher U., Kiefer A., Maier H., Motz R., Reiner-Concin A., Richling B., Idriceanu C., Scarpatetti M., Sedivy R., Bankl H.C., Stiglbauer W., Preusser M., Rössler K., Hainfellner J.A. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry // J. Neurooncol. 2009. Vol. 95 (3). P. 401–411 doi: 10.1007/s11060-009-9938-9.
17. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System / Eds. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavenee. Lyon, 2007. 309 p.