

УДК 616.831.71-006.482-033.2

Особливості продовженого росту та метастазування медулобластом мозочка**Черненко О.Г.****Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ**

Проведені клініко-морфологічні дослідження у 22 пацієнтів, оперованих з приводу медулобластом (МБ) в період 1987–2006 рр., у яких в різні строки після першої операції верифікований продовжений ріст та/або метастатичне ураження, з метою визначення прогностично важливих чинників продовженого росту МБ та їх метастазування.

Встановлено, що мітотична активність не є вірогідним прогностичним чинником прогредієнтного перебігу МБ. Проліферативний потенціал МБ за показником Ki-67 при першій операції становив у середньому ($31,56 \pm 3,43\%$), при повторній — ($32,78 \pm 1,2\%$), що свідчить про агресивний характер росту таких пухлин. Високі показники індексу апоптозу (IA — понад 1,5%) в МБ корелюють з підвищеним ризиком їх метастазування. МБ десмопластичного типу, які виявляли лише у пацієнтів дитячого віку, характеризувалися більш агресивним перебігом, з подальшим утворенням віддалених метастазів у головному та спинному мозку, супроводжувалися високими показниками Ki-67 та IA.

Ключові слова: медулобластома «класичного» типу, десмопластична медулобластома, патоморфологія, продовжений ріст, метастазування.

Медулобластома (МБ) — це злоякісна нейроектодермальна пухлина, яка, за класифікацією ВООЗ (2000), належить до групи дизембріогенетичних пухлин [4, 5, 15].

З загальної кількості пухлин мозку у хворих будь-якого віку частота МБ становить майже 4%, у дітей — 19,6% з усіх пухлин мозку та 27,8% — з нейроектодермальних пухлин. З загальної кількості хворих частка дітей віком до 16 років, у яких виявлено МБ, становить від 60 до 80%. Утворення МБ значною мірою пов'язане з статтю хворих: пухлини частіше виявляють у хлопчиків (у 66% спостережень), рідше — у дівчаток (у 34%) [10, 12].

Щодо походження МБ широке визнання отримала гіпотеза утворення МБ з скупчення ембріональних клітин, розвиток яких затримався (клітини Шапера). В ембріогенезі ці клітини утворюються в каудальному відділі IV шлуночка по середній лінії, а звідти поширюються по всій поверхні мозочка, що розвивається, та утворюють зовнішній зародковий зернистий шар. У людини цей шар виявляють з 3-го місяця внутрішньоутробного розвитку, він зникає, як правило, до або відразу після народження. Проте, в задньому мозковому парусі іноді знаходять залишки зародкових клітин, з яких утворюються МБ, що підтверджує дизонтогенетичну природу цих пухлин [12].

В межах задньої черепної ямки МБ локалізуються найчастіше по середній лінії (у 70–85,6% спостережень) в ділянці черв'яка. При цьому МБ черв'яка мозочка виявляли у хворих, вдвічі молодших, ніж хворих, у яких спостерігали пухлини півкуль мозочка [12].

МБ — це пухлини високого ступеня злоякісності, вони характеризуються дисемінацією клітин з формуванням численних метастазів в головному та спинному мозку. Метастазування МБ відбувається по лікворних шляхах, що зумовлює виникнення метастазів частіше на поверхні мозочка та вздовж спинного мозку. Лише іноді метастази виявляють на конвексимальній поверхні мозку і навіть у порожнинах шлуночків, коли виникає повна обтурація шляхів лікворовідтоку, і клітини пухлин заносяться спинномозковою рідиною у III та бічні шлуночки. Переважною локалізацією МБ є черв'як

мозочка, який утворює верхню стінку IV шлуночка, що спричиняє ранню оклюзійну гідроцефалію [9, 12, 13]. Метастазування МБ у внутрішні органи не спостерігали, хоча можливість метастазування МБ за межі ЦНС не відкидають [12]. Майже 15–45% первинних пухлин головного мозку, особливо МБ, на момент встановлення діагнозу метастазують в інші відділи ЦНС [3, 9, 13].

В останні десятиріччя розроблені спеціальні схеми променевої терапії та хіміотерапії МБ, використання яких сприяло значному покращанню результатів лікування хворих, проте, як і раніше, основною причиною смерті хворих з МБ є утворення імплантаційних метастазів в межах ЦНС та/чи рецидив пухлини [3].

Різниця темпів та строків рецидивування МБ у хворих, яким проведено лікування за стандартною схемою, свідчить про біологічну гетерогенність цих новоутворень. Відомі також дослідження, в яких намагалися ідентифікувати за важливістю прогностичне значення особливостей гістоструктури та молекулярної біології МБ, проте, результати цих досліджень досить суперечливі. Так, за даними одних авторів, МБ десмопластичного типу прогностично більш сприятливі [6, 8], інші дослідники вважають, що вони метастазують значно частіше [17, 18].

Неодноразово робилися спроби встановити взаємозв'язок між структурно-біологічними властивостями МБ та їх здатністю до дисемінації [6, 14, 16, 18]. За даними імуногістохімічного дослідження відсутності тенасцину в різних новоутвореннях людини виражено саме в злоякісних пухлинах [2, 14]. Через адгезивні властивості тенасцину вважають можливим промотором інвазії та метастазування різних пухлин [6, 9, 14, 16]. Наявність тенасцину в пухлині свідчить про збільшення її інвазивності та метастатичного потенціалу, при цьому частота виявлення МБ з позитивною реакцією на тенасцин становить 52%, що в цілому співпадає з частотою їх метастазування [14, 16]. Поряд з цим, немає достовірних даних про те, що імунореактивність тенасцину в МБ може бути об'єктивним критерієм їх метастатичної активності,

що потребує подальшого вивчення з використанням поглиблених клініко-морфологічних співставлень.

Вважають, що канцерогенез — багатоступінчастий процес накопичення мутацій та різних генетичних змін, які зумовлюють порушення таких ключових функцій клітин, як регуляція проліферації та диференціювання, природна загибель клітин (апоптоз), морфогенетичні реакції клітин, неефективне функціонування факторів специфічного та неспецифічного протипухлинного імунітету [1]. Апоптоз є одним з основних механізмів захисту тканин організму від пухлиноіндукуючих чинників, що зумовлюють пошкодження ДНК [1, 7, 19]. Припускають, що ріст пухлини є наслідком дисбалансу між проліферацією пухлин та їх програмованою смертю. Одним з механізмів порушення апоптозу в клітинах пухлини є мутації в генах, які контролюють цей процес [1].

Механізм апоптозу клітин запускають різні фактори через поверхневі рецептори апоптозу, з яких найбільш вивчений Fas-рецептор/APO-1 (CD95), який отримав назву «рецептору апоптозу», чи «рецептору смерті». В багатьох дослідженнях доведено, що Fas-рецептор присутній на клітинах пухлин різного генезу, зокрема, пухлин головного мозку [1, 7, 19]. Його експресія та чутливість пухлин до Fas-залежного апоптозу оберненопропорційно корелює з експресією апоптотичного гена Bcl-2 [19]. МБ, як і інші злоякісні пухлини, експресують на своїй поверхні Fas-рецептори апоптозу, що свідчить про їх чутливість до апоптозіндукуючих чинників. Кількість клітин МБ, що експресують Fas-рецептор, від 4,6 до 48% [11].

Встановлений чіткий взаємозв'язок між метастатичним потенціалом пухлини та величиною індексу апоптозу (ІА). Показано, що збільшення ІА асоціюється з високим ризиком метастазування [13]. Частота метастазування у хворих за ІА понад 1% була удвічі більшою, ніж у хворих за ІА менше 1%, тобто, метастази визначали вже під час первинного встановлення діагнозу, або вони виникали невдовзі після операції [16, 17]. За даними багатофакторного аналізу встановлено, що ІА справляє незалежний вплив на показники виживання хворих з МБ [3, 16]. Так, у хворих за ІА в МБ понад 1% показники п'ятирічного загального та безрецидивного (progression-free survival) виживання були значно нижчі, ніж у пацієнтів за ІА менше 1% (відповідно 15 та 0%, 89 та 30%) [9]. На підставі цього ІА вважають одним з факторів ризику, величина якого визначає тактику лікування та прогноз у хворих з МБ.

З іншого боку, в дослідженнях з вивчення клінічних та біологічних характеристик МБ у дітей та дорослих встановлено, що МБ у дорослих виявляють меншу біологічну активність (агресивність) та характеризувалися більш низькими темпами росту (ІА становив $3,73 \pm 2,71$), ніж ці пухлини у дітей (ІА $2,86 \pm 2,14$) [17]. Тобто, у МБ як «класичного», так і десмопластичного типу у дітей ІА був меншим, що вказувало на різницю темпів росту цих пухлин.

Оцінка проліферативного потенціалу пухлини також є важливим прогностичним критерієм. Серед численних методів визначення проліферативної активності клітин пухлин класичним є обчислення середньої кількості мітозів в гістологічних препа-

ратах, за його допомогою виявляють лише клітини у фазі конденсації хроматину та розходження хромосом, тобто, коли спостерігають характерні стадії мітозу — безпосереднього ділення клітин. Пізніше з'явилися методи, в яких використовували радіоактивно чи флуоресцентно мічені нуклеотиди ^3H -тимідин та бромдезоксипуридин, що дозволило виявляти клітини пухлин у фазі подвоєння ДНК (S-фаза клітинного циклу), яка передуює мітотичному діленню клітин. В останні роки для вивчення проліферативної активності використовують імуногістохімічні маркери візуалізації ядерних антигенів — MIB-1, Ki-67, PCNA, що дозволяє виявляти більш широкий спектр клітин пухлин, здатних до ділення [16, 18].

Ki-67 є нуклеопротейном, який бере участь в усіх фазах клітинного циклу та може бути достовірним маркером проліферативної активності [18]. Крім того, виявлення експресії Ki-67 в ядрах ендотеліальних клітин може бути пов'язане з неоангіогенезом у тканині пухлин. Можна припустити, що репаративні процеси в одних клітинах та проліферативна активність інших, включаючи ендотеліоцити судин, свідчать про несприятливий перебіг пухлинного процесу [18].

У МБ вміст Ki-67 є показником більш злоякісних типів, де він становить $(39,0 \pm 7,42)\%$, в менш злоякісних типах МБ — $(11,4 \pm 8,04)\%$, ($P < 0,0001$) [17]. За даними інших авторів, якщо активність Ki-67 становила $(11,4 \pm 8,04)\%$, показник п'ятирічного виживання був більше, ніж у хворих за активності Ki-67 в МБ понад $(39,0 \pm 7,42)\%$ [15, 18]. Таким чином, встановлено чітку залежність прогресії в пухлинах з імуномаркуванням Ki-67, який також може бути критерієм для вивчення метастатичного потенціалу МБ.

На підставі аналізу результатів сучасних методів дослідження — патоморфології та молекулярної біології МБ прийнято систему розподілу хворих з цими пухлинами. До групи стандартного ризику (SR) відносять пацієнтів з МБ у стадії M0 (за класифікацією Chang, 1969), у яких пухлина видалена тотально або об'єм залишку пухлини за даними КТ/МРТ не перевищує $1,5 \text{ см}^3$, ІА менше 1%. До групи високого ризику (HR) відносять пацієнтів з МБ у стадії M1-M4, у яких об'єм залишку пухлини за даними КТ/МРТ перевищує $1,5 \text{ см}^3$, ІА становить 1% або більше.

Таким чином, за даними літератури проліферативна активність МБ має досить значне коливання, це потребує подальшого вивчення. Порівняльного аналізу біологічних властивостей МБ у динаміці продовженого росту та метастазування у літературі немає.

Метою дослідження було вивчення структурно-біологічних особливостей продовженого росту та метастазування МБ у хворих різного віку на основі клініко-морфологічних співставлень.

Матеріали та методи дослідження. Проведені клініко-морфологічні співставлення у 22 пацієнтів, оперованих з приводу МБ у клініці в період 1987–2006 рр. Дітей віком від 4 до 16 років, у середньому $(10,00 \pm 1,19)$ року, було 12, в тому числі хлопчиків — 9 (75%), дівчат — 3 (25%); дорослих віком від 17 до 37 років, у середньому $(26,6 \pm 2,12)$ року, було 10, з них 6 (60%) чоловіків та 4 (40%) жінки.

Всім пацієнтам здійснено оперативне втручання, яке передбачало видалення первинно діагностованої

пухлини, з них у 19 (86,4%) — тотальне видалення, у 3 (13,6%) — субтотальну резекцію. В одній дитини на етапі первинного оперативного втручання з приводу МБ черв'яка мозочка виявлене метастатичне вогнище у його півкулі, тобто, на відстані від основного пухлинного вузла, яке також було видалене.

Вихідний ріст пухлини з черв'яка мозочка відзначений у 15 (68,2%) хворих, 10 дітей та 5 дорослих. Частота ураження черв'яка у дітей становила 83,3%, у дорослих — 50%. Вихідний ріст пухлини з півкулі мозочка спостерігали у 7 (31,8%) хворих — 2 дітей та 5 дорослих. Частота первинного ураження півкулі мозочка у дітей становила 16,7%, у дорослих — 50%. Результати наших спостережень щодо локалізації первинного ураження мозочка при МБ відповідають даним літератури [12].

Під час комплексного аналізу, крім місця вихідного росту первинної пухлини та обсягу резекції МБ, уточненого за протоколом операції, також брали до уваги розміри пухлини за даними КТ та МРТ головного мозку (див. таблицю).

Брали до уваги також відповідність післяопераційного комбінованого лікування хворих з МБ (променева терапія та хіміотерапія) прийнятому протоколу. Визначали тривалість періодів між першою і повторними операціями, характер продовженого росту та метастазування у різні відділи ЦНС.

За даними гістологічного дослідження біопсійного матеріалу діагностовані різні типи МБ (рис. 1, 2 кольорової вкладки) відповідно до класифікації [4, 5, 8, 15]. Під час ретроспективного аналізу МБ діагностовані вперше: «класичного» типу — у 9 (40,9%) хворих (7 дорослих, 2 дітей); десмопластичного варіанту — у 3 (13,6%) (усі діти); з ознаками епендимарного диференціювання — у 3 (13,6%) хворих (1 дорослий, 2 дітей), з переважанням дрібноклітинного малодиференційованого типу — у 5 (22,8%) хворих (2 дорослих, 3 дітей), з елементами гліального диференціювання — у 2 (9,1%) хворих (усі діти).

Під час гістологічного дослідження пухлин вивчали такі морфологічні ознаки: наявність псевдорозеток Хомера – Райта, колонарних структур, блідих острівців, справжніх епендимарних розеток, гангліозних клітин, формування пучкових структур, переважання дрібноклітинного малодиференційованого типу будови, кількість мітозів, щільність судин та наявність активації ендотелію, поширеність вогнищ колікваційного та коагуляційного некрозу, вираженість сполучнотканинної стромы, інвазія у м'які оболони мозку, наявність лімфоцитарної інфільтрації в тканині пухлини.

Проліферативний потенціал пухлин оцінювали за класичним методом, обчислювали кількість мітозів на 1000 клітин в гістологічних препаратах та з використанням стандартних імуногістохімічних методик візуалізації ядерного антигену Ki-67 (Dainova), який є маркером проліферативної активності. ІА визначали за кількістю клітин, що перебували у стані апоптозу, в гістологічних зрізах на світлооптичному рівні.

За комплексом цих показників співставляли результати аналізу гістоструктури первинних та повторно видалених, а також метастатичних пухлин у зв'язку з продовженим ростом та метастазуванням.

Гістологічні препарати, виготовлені з парафінових блоків після проведення у спиртах, фарбували гематоксиліном та еозином, гематоксиліном та пікрофуксином (за ван-Гізон), проводили сріблення.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних комп'ютерних програм.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів за високого ризику продовженого росту МБ або/та метастазування (рис. 3 кольорової вкладки), незалежно від віку, переважали клінічні стадії Т3а, Т3б, Т4. Таким чином, наші дослідження підтвердили відомий факт, що великі розміри первинної пухлини є несприятливим чинником, який слід мати на увазі під час аналізу клінічного перебігу МБ.

Розподіл пацієнтів за стадіями МБ (Chang, 1969)

Стадія	Визначення	Кількість хворих			
		абс.	%	віком, років	
				4–16	17–37
T1	Пухлина діаметром менше 3 см, розташована в черв'яку мозочка та покривлі IV шлуночка	0	0	0	0
T2	Пухлина діаметром понад 3 см, яка вросла у півкулі мозочка та частково виповнює IV шлуночок	4	18,2	2	2
T3a	Пухлина виповнює IV шлуночок, спричиняє оклюзійну гідроцефалію	11	50,0	6	5
T3b	Пухлина інфільтрує дно IV шлуночка та стовбур мозку	4	18,2	3	1
T4	Велика пухлина, яка поширюється в інші анатомічні ділянки (середній мозок, III шлуночок)	3	13,6	1	2
M0	Видимих метастазів немає (за даними КТ, МРТ)	18	81,8	8	10
M1	«Мікроскопічні» метастази (у спинномозковій рідині знаходять клітини пухлини)	3	13,6	3	0
M2	Макроскопічні метастази по оболонках та у шлуночкової системі головного мозку	1	4,5	1	0
M3	Макроскопічні метастази поза оболонками спинного мозку	0	0	0	0
M4	Екстраневральні метастази	0	0	0	0

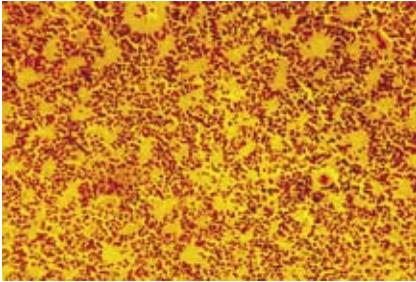


Рис. 1. Мікрофото. МБ «класичного» типу. Псевдорозетки Хомера-Райта. Забарвлення гематоксиліном та пікрофуксином. Зб. $\times 125$.

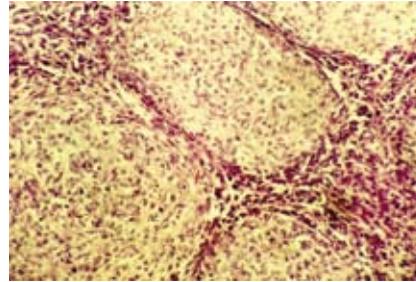


Рис. 2. Мікрофото. МБ десмопластичного типу. Бліді острівці. Розростання сполучної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 250$.



Рис. 3. Макропрепарат. МБ черв'яка мозочка. Поширення тканини пухлини по м'якій оболоні мозку.

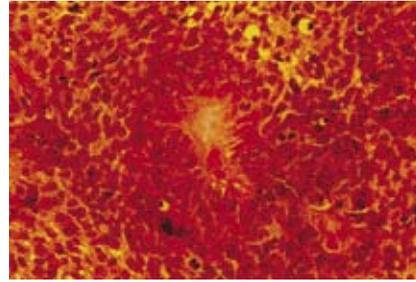


Рис. 4. Мікрофото. МБ. Мітози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 500$.



Тривалість періоду між першим оперативним втручанням та появою клінічних ознак продовженого росту чи метастазування становила від 4 до 175 міс, в тому числі у дітей від 4 до 42 міс, у середньому $(19,36 \pm 4,07)$ міс; у дорослих від 7 до 175 міс, у середньому $(51,80 \pm 18,02)$ міс. Ці показники свідчать про більшу тривалість існування МБ у дорослих, ніж у дітей. Цей факт опосередковано відбиває різницю між тривалістю росту МБ у дорослих та дітей.

При цьому продовжений ріст МБ спостерігали у 14 (63,6%) хворих (7 дітей та 7 дорослих). Метастази МБ у спинному мозку виявлені у 4 (18,2%) хворих (3 дітей та 1 дорослого), метастази у головному мозку — у 3 (13,6%) пацієнтів (2 дорослих та 1 дитини).

У 13 (59,1%) пацієнтів продовжений ріст чи метастазування МБ виявлені повторно (у 6 дітей та 7 дорослих). Період від другої до третьої операції становив від 6 до 65 міс, у дітей — від 6 до 16 міс, у середньому $(10,83 \pm 1,81)$ міс, у дорослих — від 13 до 65 міс, у середньому $(18,4 \pm 6,15)$ міс. З 5 (38,5%) хворих, у яких встановлений продовжений ріст МБ, було 2 дітей, 3 дорослих. У 4 (30,8%) хворих виявлені метастази в оболони та речовину спинного мозку (2 дітей та 2 дорослих); у 4 (30,8%) хворих — метастази у головний мозок (2 дітей та 2 дорослих).

У 4 (18,2%) пацієнтів (1 дорослого та 3 дітей) пухлина виникла втретє після її хірургічного видалення у строки від 1 до 6 міс, у середньому $(3 \pm 1,53)$ міс. В однієї дитини відзначений продовжений ріст, в однієї — метастаз у головному мозку, в однієї — у спинному мозку, у дорослого пацієнта виявлене поєднання продовженого росту МБ з утворенням численних спинномозкових та інтракраніальних метастазів. В однієї дитини спостерігали четвертий рецидив через 7 міс після останньої операції.

Наведені результати свідчать, що частота продовженого росту МБ приблизно однакова у дітей та дорослих пацієнтів, а частота метастазування та локалізація метастазів також майже не залежать від віку хворих. Поряд з цим, частота виявлення продовженого росту МБ більша після першої операції, після повторних операцій переважають імплантацийні метастази. Період між виникненням клінічних проявів цих уражень тим коротший, чим молодший пацієнт.

Під час аналізу гістологічних варіантів МБ у відносно однорідній групі хворих з МБ переважно «класичного» типу за даними поглибленого морфологічного дослідження виділені певні структурні підтипи, що свідчить про гетерогенність цих новоутворень та відмінність їх гістобіологічних властивостей, що може справляти вплив на характер продовженого росту та метастазування цих пухлин. Варіанти з переважанням дрібноклітинного малодиференційованого типу пухлини однаково часто виявляли як у дітей, так і дорослих, що клінічно проявлялося ризиком прогресії росту пухлини. Десмопластичні варіанти МБ, які спостерігали тільки у дітей, характеризувались клінічно агресивним перебігом, утворенням віддалених метастазів в головному та спинному мозку.

Кількість мітозів у зразках пухлини була невеликою (рис. 4 кольорової вкладки), мітотичний

індекс становив від 0,01 до 0,6%, при цьому розподіл пацієнтів за мітотичною активністю (рис. 5) суттєво не відрізнявся за наявності первинних та повторно видалених пухлин і становив відповідно $0,033 \pm 0,01$ та $0,1 \pm 0,01$.

Таким чином, показники мітотичної активності не є надійними прогностичними факторами прогресуючого росту МБ, що співпадає з даними інших дослідників [8, 9].

Результати оцінки проліферативного потенціалу МБ з використанням імуногістохімічних методик з Ki-67 свідчать, що в групі хворих з первинними пухлинами цей показник становить $(31,56 \pm 3,43)\%$, у групі з вторинними ураженнями (продовжений ріст, метастатичні ураження головного та/чи спинного мозку) — $(32,78 \pm 1,2)\%$.

Встановлено, що в групі первинних МБ цей показник становив від 16,8 до 42,3%, у середньому $(31,56 \pm 3,43)\%$ ($P < 0,0001$), що в цілому, зважаючи на дані інших дослідників [6, 18], свідчило про агресивний характер цих пухлин. За продовженого росту та метастазування показник Ki-67 становив від 19,9 до 44,3%, у середньому $(32,78 \pm 1,2)\%$ ($P < 0,0001$). Таким чином, проліферативна активність первинних та вторинних пухлин за цим показником майже не різнилася.

Проте, при співставленні динаміки показників Ki-67 в індивідуальних спостереженнях відзначено, що в більшості з них проліферативна активність МБ підвищувалася при другій операції, що свідчило про прискорення росту цих пухлин. В подальшому частка клітин пухлини, в яких виявляли позитивну реакцію на Ki-67, може або збільшуватись, або дещо зменшуватись у порівнянні з такою при першій операції. Ці спостереження, по-перше, можуть відображати хвилеподібні коливання швидкості росту МБ, по-друге, бути зумовлені зниженням їх проліферативної активності у зв'язку з проведенням антибластичної терапії.

Під час аналізу ІА в МБ встановлено, що при первинних операціях він становив від 0,1 до 6%, у середньому $(1,85 \pm 0,5)\%$ (рис. 6). За продовженого росту відзначали зниження цього показника до $(1,33 \pm 0,38)\%$. Важливо підкреслити, що при метастазуванні МБ ІА

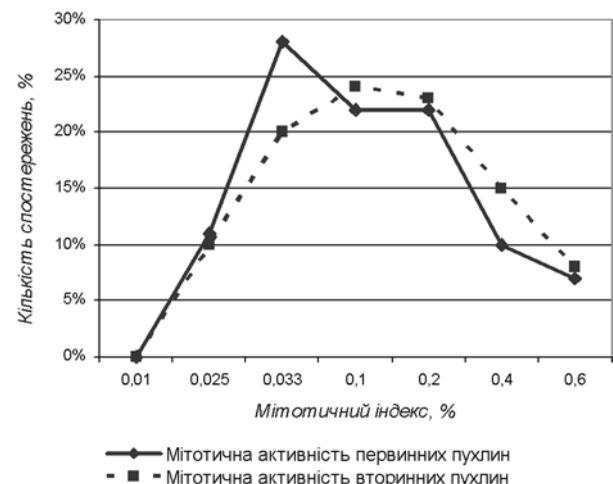


Рис. 5. Розподіл пацієнтів з МБ залежно від величини мітотичного індексу.

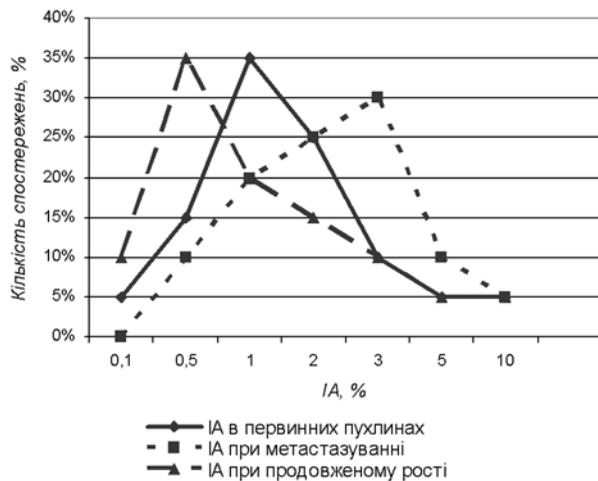


Рис. 6. Розподіл пацієнтів з МБ в залежності від значення ІА

збільшувався у середньому до $(2,43 \pm 0,73)\%$ (в окремих спостереженнях — до 10%). ІА досить варіабельний показник, який, з одного боку, відображає відносну диференційованість пухлини та є прогностично сприятливим чинником, з іншого боку, високі показники ІА корелюють з підвищенням ризику метастазування МБ. Таким чином, для оцінки активності росту МБ ІА можна вважати досить інформативним.

Висновки 1. Аналіз результатів дослідження підтвердив гетерогенність МБ за особливостями їх клінічного перебігу, що пов'язані з гістобіологічними властивостями цих пухлин.

2. Великі розміри первинної пухлини та її поширення на суміжні анатомічні ділянки мозку є вагомим фактором ризику продовженого росту та метастазування МБ.

3. Тривалість періоду між першою операцією та вторинним ураженням (продовжений ріст, метастазування МБ в різні відділи ЦНС) тим менше, чим молодший пацієнт.

4. Мітотична активність МБ не є вагомим показником прогресивного перебігу МБ.

5. Проліферативний потенціал МБ за показником Ki-67 становив $(31,56 \pm 3,43)\%$ — в групі первинних пухлин та $(32,78 \pm 1,2)\%$ — при вторинному ураженні (продовжений ріст, метастазування). Встановлені хвилеподібні коливання проліферативної активності МБ у динаміці продовженого росту.

6. ІА при першій операції становив у середньому $(1,85 \pm 0,5)\%$, при продовженому рості відзначали його зниження до $(1,33 \pm 0,38)\%$, при метастазуванні — збільшення до $(2,43 \pm 0,73)\%$. ІА — варіабельний показник, що, з одного боку, є прогностично сприятливим фактором, з іншого боку, високі показники ІА корелюють з підвищенням ризику метастазування.

7. МБ десмопластичного типу, які виявляли тільки у пацієнтів дитячого віку, характеризувалися більш агресивним перебігом, у подальшому утворенням віддалених метастазів у головному та спинному мозку, поєднувалися з високими показниками Ki-67 та ІА.

Список літератури

- Акимов А.А., Иванов С.Д., Хансон К.П. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований // Вопр. онкологии.— 2003. — Т.49, №3. — С. 261–269.
- Галицкий В.А. Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов // Вопр. онкологии. — 2003. — Т.49, №3. — С.278–293.
- Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Полушкина О.Б. и др. Полихимиотерапия в комплексном лечении медуллобластом у детей // Соврем. онкология. — 2002. — Т.4, №2. — С. 67–81.
- Зозуля Ю.А., Верхоглядова Т.П., Шамаев М.И., Малышева Т.А. К вопросу о классификации опухолей нервной системы // Укр. мед. часопис.— 2000. — №3–4. — С.5–8.
- Зозуля Ю.А., Верхоглядова Т.П., Шамаев М.И., Малышева Т.А. Гистобіологічні принципи класифікації опухолей нервної системи і її клінічне значення // Укр. нейрохірург. журн. — 2001. — №1. — С.32–41.
- Коршунов А.Г., Сычева Р.В., Голанов А.В. Иммуногистохимическое изучение экспрессии онкоассоциативных белков в медуллобластомах мозжечка // Арх. патологии. — 1988. — №4. — С.8–13.
- Магура И.С., Мацука Г.Х., Романова О.М. и др. Индукция морфологической дифференцировки и модуляции транспорта ионов натрия рекомбинантным интерфероном- α -2b (лаферон) в клетках нейробластомы человека // Материалы междунар. науч. конф. — Гродно, 2000. — Ч.2. — С.14–17.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). — СПб, 1998.
- Озеров С.С. Клиническая и гистобіологічна характеристика медуллобластом: Автореф.дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 36 с.
- Орлов Ю.А., Верхоглядова Т.П., Малышева Т.А. и др. Динамика нейроонкологической заболеваемости детского населения Украины в 1975–1999 гг. // Эксперим. онкология. — 2000. — №22. — С.1088–1089.
- Орлов Ю.А., Лисяний А.Н., Шаверский А.В. и др. Экспрессия Fas-рецептора на клетках медуллобластомы // Укр. нейрохірург. журн.— 2005. — №4. — С.35–39.
- Ромоданов А.П. Опухоли головного мозга у детей. — К.: Здоровья, 1965. — 423 с.
- Heideman R.L., Packer R.J., Albright L.A. et al. Tumors of the central nervous system. Principles and practice of pediatric oncology. — 3th ed. — Philadelphia, 1997. — V.1. — P.633–697.
- Higuchi P.A., Ohnishi T., Arita N. et al. Expression of tenascin in human gliomas: its relation to histological malignancy, tumor dedifferentiation and angiogenesis // Acta Neuropathol. (Berl). — 1993. — V.85 — P.481–487.
- Kleihues P., Burger P.C., Collins V.P. et al. Pathology and genetics of tumor of the nervous system / Ed. P. Keenies, W.K. Cavenu. — Lyon, 2000. — P.29–39.
- Korshunov A., Golanov A., Ozerov S., Sycheva R. Prognostic value of tumor-associated antigens immunoreactivity and apoptosis in medulloblastomas: An analysis of 73 cases // Brain Tumor Pathol. — 1999. — V.16. — P.37–44.
- Sarkar A., Pramanik C., Karak P. et al. Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index // J. Neurooncol. — 2002. — V.59, N1. — P.49–61.
- Son E.I., Kim I.M., Kim D.W. et al. Immunohistochemical analysis for histopathological in pediatric medulloblastomas // J. Pathol. Int. — 2003. — V.53. — P.67–73.
- Weller M., Malipiero U., Rencing E.A. et al. Fas/APO-1 gene transfer for human malignant glioma // Cancer Res. — 1995. — V.55, N13. — P.2936–2944.

Особенности продолженного роста и метастазирования медуллобластом мозжечка *Черненко О.Г.*

Проведены клинко-морфологические исследования у 22 пациентов, оперированных по поводу медуллобластом (МБ) в период 1987–2006 гг., у которых верифицирован продолженный рост и/или метастатическое поражение в различные сроки после первой операции, в целях определения прогностически значимых факторов продолженного роста МБ и их метастазирования. Установлено, что митотическая активность не является достоверным прогностическим фактором прогрессивного течения МБ. Пролиферативный потенциал МБ по показателю Ki-67 при первой операции составлял в среднем $(31,56 \pm 3,43)\%$, при повторной — $(32,78 \pm 1,2)\%$, что свидетельствует об агрессивном характере роста таких опухолей. Высокий индекс апоптоза (более 1,5%) в МБ коррелирует с повышенным риском их метастазирования. МБ десмопластического типа, которые выявлялись только у пациентов детского возраста, характеризовались более агрессивным течением, в дальнейшем образованием отдаленных метастазов в головном и спинном мозге, сопровождалось высокими показателями Ki-67 и индексом апоптоза.

The cerebellum medulloblastomas extended growth and metastasing peculiarities *Chernenko O.G.*

The clinicomorphological analysis was made of 22 patients, were operated for medulloblastomas (MB) in 1987–2006. Extended growth and/or metastasis affection in various terms after the first operation was verified; for important factors determination of MB extended growth and metastasing prognosis.

It has been identified, that mitotic activity is not a reliable prognostic factor for MB progredient course. MB proliferative potentiation, based on Ki-67 index, was in average $(31,56 \pm 3,43)\%$ at first operation and $(32,78 \pm 1,2)\%$ at second. High indices of apoptosis (more than 1,5%) in MB correlates with increasing risk of metastasing. Desmoplastic variant of MB was identified only in children and characterized by more aggressive course with further faraway metastasis in cerebrum and spinal cord, Ki-67 and apoptosis levels were very high.

Комментарий

к статье О.Г. Черненко «Особливості продовженого росту та метастазування медулобластом мозочка»

Работа посвящена крайне актуальному вопросу — патоморфологическому и клиническому анализу 22 наблюдений продолженного роста и/или метастазирования медуллобластом, которые составляют группу гетерогенных злокачественных опухолей, возникающих наиболее часто в мозжечке у детей.

Несмотря на почти столетнюю историю изучения этих новообразований, многие стороны их гистобиологических свойств до сих пор не выяснены. В настоящее время подробно охарактеризованы особенности преимущественной локализации медуллобластом в пределах мозжечка, показано значительно более редкое их образование в полушариях большого мозга. Детально описаны гистологические типы медуллобластом, изучена частота их возникновения у больных различных возрастных групп, определены пути и механизмы метастазирования.

Однако все еще обсуждается возможность изменчивости медуллобластом, неясна возможность повышения степени их злокачественности и изменения пролиферативной активности в динамике продолженного роста. Не объяснены давно установленные различия частоты выявления медуллобластом у пациентов мужского и женского пола, а также в мозжечке и полушариях большого мозга.

В ряде наблюдений при наличии обильно развитой стромы в ткани медуллобластом нередко затруднена дифференциальная диагностика медуллобластом от саркомы. Недостаточно разработан молекулярно-генетический профиль этих новообразований в зависимости от локализации и возраста больных, а также при их метастазирующих типах.

Эти и другие вопросы требуют проведения дальнейших исследований с привлечением новых современных методических подходов.

Исходя из изложенного, нам представляется, что каждая новая попытка углубить и расширить представления о гистобиологических свойствах медуллобластом на новом методическом уровне актуальна и вполне оправдана.

В представленной статье обобщены результаты сравнительного анализа гистоструктуры и метастазирования медуллобластом мозжечка (области червя и полушарий), удаленных во время первой и повторных операций у 22 больных различного пола и возраста в динамике продолженного роста и/или в сочетании с признаками метастазирования. Такой сравнительный аспект изучения медуллобластом с индивидуальным анализом каждой опухоли открывает новые перспективы в изучении некоторых вопросов предполагаемой изменчивости гистоструктуры и степени анаплазии этих новообразований при продолженном росте у больных различного возраста и при различных гистологических типах.

В многоплановом обзоре литературы автором изложены основные сведения о гистогенезе и гистобиологии медуллобластом во всей сложности и противоречивости имеющихся сведений по рассматриваемым вопросам. К сожалению, в отношении гистогенеза медуллобластом автор упоминает лишь трактовку их образования из индиф-

ферентных бипотентных клеток Шапера (1897), мигрирующих в эмбриогенезе из каудального отдела IV желудочка в наружный зернистый слой коры мозжечка. Предполагают, что из этих клеток развиваются медуллобластомы полушарий мозжечка. Такие же недифференцированные клетки сохраняются в области крыши IV желудочка по средней линии в области смыкания нервной трубки. Из этих клеток, названных Р. Bailey, Н. Cushing (1926) медуллобластами, предполагают образование медуллобластом червя мозжечка (цитировано по Б.С. Хоминскому, 1962).

Однако, несмотря на то, что эта точка зрения получила широкое признание, по нашему мнению, к данной трактовке следует добавить современные взгляды на гистогенез медуллобластом, в соответствии с которыми они могут образовываться из мигрирующих в мозжечок первично детерминированных нейральных стволовых клеток (R. Wechler-Reya, M.P. Scott, 2001), что подтверждается экспрессией гена нейротрофинового рецептора, белка 75 в клетках медуллобластом мозжечка у детей (J. Buhren, 2000).

Наряду с этим, современная теория, предполагающая роль нейральных стволовых клеток в генезе ряда нейроэктодермальных опухолей, может быть привлечена также к трактовке давно установленного факта чрезвычайно редкого (в единичных наблюдениях) возникновения медуллобластом у пациентов в возрасте старше 60 лет. Исходя из современных взглядов на происхождение медуллобластом из мультипотентных нейральных стволовых клеток (Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов, 1998), исключительная редкость возникновения медуллобластом у пациентов пожилого возраста может быть объяснена с точки зрения теории истощения резервного пула стволовых клеток в ЦНС по мере старения организма (А.Л. Кухарчук, 2004).

Представляя данные литературы о гистобиологии медуллобластом, автор уделяет большое внимание характеристике их пролиферативной активности с учетом общепринятых и современных методических подходов. Из анализа приведенной литературы логично вытекает обоснованность предпринятого автором направления в изучении прежде всего пролиферативной активности медуллобластом на материале первой и повторных операций, т.е. при их продолженном росте и/или метастазировании. Этим предопределено также особое внимание автора к рассмотрению наиболее злокачественных типов медуллобластом, характеризующихся продолженным ростом и отсроченным метастазированием.

С нашей точки зрения, такой подход целесообразен, методически обоснован и с наибольшей полнотой может быть реализован при сравнительной оценке гистоструктуры и динамики продолженного роста медуллобластом на биопсийном материале первичных и повторно удаленных опухолей у одного и того же больного в сопоставлении с клиническими особенностями их течения.

При этом автор исходит из того, что именно показатель интенсивности пролиферации опухолей наиболее адекватно отражает скорость роста и, следовательно, тяжесть клинического течения медуллобластом, что оказывает существенное влияние на последующий выбор рациональной тактики комплексного лечения таких больных в послеоперационном периоде.

Учитывая эти предпосылки, автор, помимо исследования особенностей общей гистоструктуры медуллобластом с количественным подсчетом стандартного критерия — митотического индекса использует также иммуногистохимический метод определения ядерного антигена Ki-67, который отражает состояние редупликации ДНК в течение клеточного цикла и является современным объективным показателем (маркером) пролиферативной активности опухолей, в частности, медуллобластом.

Помимо этого показателя, методически целесообразно и обоснованно количественное определение величины индекса апоптоза при сравнительном исследовании гистоструктуры медуллобластом на биопсийном материале первой и повторных операций. Выбор этих двух количественных показателей для характеристики продолженного роста медуллобластом позволяет адекватно оценить, в первую очередь, их пролиферативный потенциал, а, следовательно, и скорость роста, что отражается на особенностях их клинического течения.

Такой методический подход к исследованию биологии медуллобластом является современным и качественно новым и представляет несомненное достоинство настоящего исследования. Однако, по-нашему мнению, автору было необходимо хотя бы коротко остановиться на анализе результатов изучения пролиферативной активности медуллобластом, полученных в 90-е годы в Институте нейрохирургии д.м.н. И.А. Бродской с помощью метода гистоавтордиографии с использованием меченого тимидина. Кроме того, в работе недостаточно уделено внимания анализу и сравнительной характеристике состояния паренхимы и стромы на материале первой и повторной операций: не приведено стандартное описание морфологических характеристик медуллобластом с указанием особенностей в отдельных наблюдениях, не проанализированы наблюдения прорастания опухолью мягких оболочек мозга. Не приведена информация об ожидаемых проявлениях лечебного патоморфоза в биопсийном материале повторно удаленных опухолей у больных, которым проведена лучевая терапия.

В результате клинко-морфологических сопоставлений полученных данных относительно пролиферативного потенциала медуллобластом автором установлена диагностическая и прогностическая значимость показателей Ki-67 и индекса апоптоза, определена диагностическая информативность каждого метода, возможность их использования в оценке клинического течения медуллобластом при условии их продолженного роста и/или метастазирования. Полученные результаты имеют важное практическое и теоретическое значение, предложенные маркеры могут быть рекомендованы к использованию в качестве прогностических факторов для оценки пролиферативного и метастатического потенциала медуллобластом.

Представленные количественные показатели Ki-67 в исследованных медуллобластомах показывают их колебания от операции к операции, что отражает динамику как прогрессивной, так и волнообразной изменчивости скорости роста этих новообразований после первой операции. Этот факт уже сам по себе представляет определенный теоретический интерес для характеристики темпов роста медуллобластом, который изначально, по-видимому, может не быть стабильным и при продолженном росте может как ускоряться, так и замедляться.

В связи с этим практически важным является вывод автора о том, что митотический индекс не имеет существен-

ного значения в оценке пролиферативного потенциала медуллобластом. Однако по этому поводу нельзя не привести мнение R. Ringertz (1955) о том, что малое количество митозов в ткани медуллобластом еще не свидетельствует об их меньшей злокачественности, поскольку агрессивный рост этих опухолей может быть обусловлен амитотическим способом деления их клеток, что необходимо учитывать при гистологическом исследовании.

Кроме того, следует рекомендовать автору привести полученные данные относительно определения индекса апоптоза в виде таблицы, как это сделано в табл. 2 при анализе распределения наблюдений по реакции клеток опухоли на Ki-67. Такой индивидуализированный анализ каждого наблюдения более информативен, чем суммарное представление усредненных величин, которыми чаще всего пользуется автор.

К сожалению, в работе не приведена информация об ожидаемых проявлениях лечебного патоморфоза в биопсийном материале повторно удаленных медуллобластом у больных, которым проведена антибластическая терапия после первой операции. Рекомендуем обратить внимание автора на это, поскольку всем больным с медуллобластомой после операции проводили комбинированное лечение в соответствии со стандартным протоколом, включающим лучевую терапию, в связи с высокой чувствительностью таких опухолей к этому виду антибластического лечения. Следует полагать, что при высокой чувствительности медуллобластомы к облучению скорость ее роста должна замедляться и, следовательно, должна изменяться ее пролиферативная активность. Учитывая это, уместно привести наблюдение, упомянутое в монографии А.П. Ромоданова (1965), об изменении гистоструктуры медуллобластомы через 1 год после операции и проведения лучевой терапии: при патологоанатомическом исследовании обнаружены признаки клеточного полиморфизма опухоли, повышение васкуляризации, очаги некроза, фиброз стромы. Предполагают, что эти изменения, свидетельствующие о повышении степени злокачественности, могли быть обусловлены также предшествовавшей лучевой терапией.

С нашей точки зрения, возражение вызывает недостаточно взвешенное и неоправданно широкое использование в работе термина «рецидив, рецидивирование». В отношении таких злокачественных опухолей, как медуллобластомы, более адекватно и правильно говорить о продолженном росте, поскольку тотальное удаление медуллобластом во время первой операции вряд ли возможно в связи с инфильтративным ростом большинства из них. В то же время, следует учитывать современные представления о сущности рецидива как совокупности различных по механизму процессов, определяемых в онкоморфологии понятием «рецидивная болезнь» (Г.А. Франк, 2006).

Представленные комментарии носят рекомендательный характер, высказаны в качестве пожеланий, не умаляя важность и новизну полученных автором результатов и могут быть учтены в дальнейшей работе. Выводы в работе достаточно полно и аргументированно отражают основные результаты проанализированных наблюдений.

Все изложенное позволяет оценить представленную работу О.Г. Черненко как исследование, характеризующееся новыми методическими подходами и представляющее как практическую, так и теоретическую ценность.

Список литературы

1. Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина // Трансплантология. — 2004. — Т.7, №3. — С.76–90.
2. Мацко Д. Е., Коршунов А. Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). — СПб: Изд. РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 1998. — 200 с.
3. Ромоданов А.П. Опухоли головного мозга у детей. — К., 1965. — С.25–33.
4. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология // Рос. онкол. журн. — 2006. — №3. — С.50–52.
5. Хоминский Б.С. Опухоли центральной нервной системы // Руководство по патологической анатомии. — К.: Медгиз, 1962. — Т.2. — С.449–458.
6. Bailey P., Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group. — Philadelphia, 1926.
7. Buhren J., Christoph A.H., Buslei R. et al. Expression of the neutrophin receptor p75NTR in medulloblastomas is correlated with distinct histological and clinical features: evidence for a medulloblastoma subtype derived from the external granule cell layer // J. Neuropathol. Exp. Neurol. — 2000. — V.59, N3. — P.229–240.
8. Ringertz R. On the question of different histologic types of medulloblastoma // Excerpt. Med. — 1955. — V.88, N9. — P.820–821.
9. Wechler — Reya R., Scott M.P. The developmental biology of brain tumors // Annu. Rev. Neurosci. — 2001. — V.24. — P.53–56.

*В.М. Семенова,
доктор мед. наук, зав. лабораторией культивирования тканей
Института нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины*