

Ю.А. Зозуля  
Т.А. Мальшева

ДУ «Институт нейрохирургии  
им. акад. А.П. Ромоданова»  
НАМН Украины, Киев,  
Украина

**Ключевые слова:** опухоли,  
морфология, диагностика,  
центральная нервная система.

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Резюме.** Исследования в области фундаментальных и прикладных аспектов биологии опухолей головного мозга, отличающихся чрезвычайной гетерогенностью, на современном этапе включают широкий спектр молекулярно-генетических методов. Это способствовало выявлению дополнительных диагностических критериев и прогностически значимых факторов опухолей центральной нервной системы (ЦНС), позволяющих наметить перспективные лечебные направления. Интеграция классической онконейроморфологии с достижениями современной молекулярной биологии обеспечивает возможность получения новых данных о морфолого-гистогенетических, иммунологических, молекулярно-генетических особенностях опухолей ЦНС, которые будут способствовать совершенствованию существующих классификаций, оптимизации диагностики и лечения нейроонкологических больных.

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) по своим морфологическим характеристикам и биологическому поведению отличаются от новообразований других органов и тканей. Это связано со структурными и функциональными особенностями нервной системы. Многообразие клинических проявлений внутричерепных опухолей обусловлено особенностями их локализации по отношению к различным функционально значимым структурам головного мозга (ГМ). В значительной мере они зависят от динамики объемных соотношений увеличивающегося в различном темпе очага поражения в условиях замкнутого внутричерепного пространства. Поэтому тяжесть течения заболевания и его прогноз нередко определяются не столько степенью дедифференцировки клеточных элементов опухоли, сколько ее локализацией в соответствующих анатомических образованиях ГМ. И все же короткая продолжительность жизни при высокозлокачественных вариантах первичных опухолей ГМ и отсутствие желаемых результатов лечения, безусловно, связаны с биологическими особенностями опухолевого роста.

В течение последнего десятилетия очень активно ведутся исследования в области фундаментальных и прикладных аспектов биологии опухолей ГМ, отличающихся чрезвычайной гетерогенностью. Для решения вопросов морфологической диагностики принципиальным явилось создание классификации новообразований и подразделение на основные типы по гисто-, морфогенезу и по микроскопической структуре [46].

В развитии опухолей ГМ доказана роль реактивных гиперпластических процессов, гормональных влияний, травматических повреждений ГМ,

нейровирусных заболеваний, воздействия электромагнитного излучения [35]. Основными причинами их развития считают влияние дизэмбриогенетического и мутагенного факторов [8, 37]. Предполагают, что сочетания опухолей ЦНС с сосудистыми гамартомами формируются за счет тканевых дисплазий (ТД) [35, 37]. Это предположение отражено нейроморфологами в названии одной из нозологий — «дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль» [8]. При этом авторы ссылаются на гипотезу G. Pierce о регуляторном действии ТД в развитии новообразований [25].

Классификации опухолей ЦНС, основанные на представлениях о гистогенезе и гистобиологических свойствах новообразования, начиная с 1951 г. пересматриваются в соответствии с новыми разработками в области нейроонкологии. Первая классификация — 1951 г. (Kernohan J.F.), вторая — 1972 г. (Rubinstein L.), третья — 1980 г. (Zulch K.J.), четвертая — 1993 г. (Burger P.C.), дополняющие ее — 1994 и 2000 г. (Burger P.C., Scheithauer B.W., Kleihues P., Cavenne W.K.). Последняя классификация, утвержденная ВОЗ, разработана в 2007 г. и опубликована в Лионе. Она представляет собой многотомное издание и является продолжением Международной гистологической классификации опухолей, которая была опубликована двумя сериями «Голубых книг» начиная с 1967 г. и продолжает совершенствоваться.

В настоящее время приоритетными являются международные классификации опухолей рабочих групп экспертов ВОЗ, обобщающие диагностические подходы в оценке характера и биологической сущности неопластического процесса и способствующие взаимопониманию в вопросах диагностики,

прогноза заболевания и лечения с использованием современных схем и международных стандартов. Последняя редакция классификации опухолей человека (ВОЗ, Лион, 2007) начинается разделом, посвященным опухолям нервной системы [47]. Поскольку опухоли нервной системы гетерогенны (в рамках не только одной нозологии, но даже и одного опухолевого узла), их подразделяют на: нейроэпителиальные (НЭО), опухоли черепных и параспинальных нервов, оболочек мозга, герминативноклеточные опухоли, лимфомы, опухоли селезённой области и метастатические. НЭО, в свою очередь, делятся на: астроцитарные, олигодендроглиальные, эпендимарные, нейрональные и их сочетания. В последней редакции классификации усовершенствовано их подразделение, с учетом данных иммуногистохимии (ИГХ) и молекулярной генетики. Нозологические единицы соотнесены с кодами МКБ-О [44, 47]. В настоящее время основным стандартом в нейроонкологии является гистологический диагноз, сформулированный в соответствии с классификацией ВОЗ 2007 г. [42, 47], на основе которого формируется тактика лечения нейроонкологических больных. При этом клинические онконейроморфологи сталкиваются с фактами, вступающими в противоречие с определенными усредненными морфологическими признаками, характеризующими злокачественность опухоли, и принятыми на данном этапе схемами лечения.

В частности, для большинства НЭО характерен инвазивный рост, что само по себе не свидетельствует об их малигнизации [7, 14, 21, 24]. В НЭО часто выявляют ядерный полиморфизм, но при отсутствии митозов это не считается признаком злокачественности [5, 6, 20, 22, 46]. Если в астроцитоме даже единичные типичные митозы указывают на опухолевую прогрессию, то в эпендимомах допускается умеренная митотическая активность [43, 46]; их переход в анапластические формы устанавливают при выявлении большого количества митозов, включая атипичные, неоангиогенеза и очагов некроза. В целом, широко используемыми критериями степени гистобиологической агрессивности НЭО считают наличие некрозов, активацию эндотелия сосудов с образованием клубочков, фигуры митозов [37, 43, 46].

Согласно критериям экспертов ВОЗ, выделяют 4 степени злокачественности (Grade) новообразований: I — биологически наименее агрессивные, IV — наиболее агрессивные опухоли. В последней редакции классификации указаны степени злокачественности для подавляющего большинства опухолей ЦНС. Однако в практической диагностике подобная обобщенная градация вызывает сложности в оценке степени злокачественности и соответствия их цифрового выражения кодам МКБ-О. Изначально такое подразделение касалось лишь астроцитарных опухолей, к тому же это входит в противоречие

с оптимальной, по мнению авторов, трехступенной оценкой злокачественности по МКБ-О [44].

Особенностью классификации НЭО является и то, что астроцитарные новообразования по темпу роста подразделяют на медленно растущие, высокодифференцированные (Low-grade), и быстро растущие, низкодифференцированные (High-grade). Принятый в англоязычной литературе термин «low-grade» отражает характерное свойство астроцитом — медленный рост даже при структурных признаках малигнизации.

Согласно международной классификации ВОЗ (1994), биологическое поведение опухолей ЦНС определяется (дополнительно к наличию гистологических черт дедифференцировки) так называемой степенью злокачественности: от I (доброкачественная) до IV (злокачественная) [5]. Низкую степень злокачественности имеют опухоли I—II степени (Low-grade), высокую — III—IV степени (High-grade). Дифференцированные астроцитомы (Grade II), растущие в области ствола ГМ, тотально не удалимы. Поэтому, несмотря на доброкачественность опухоли, прогноз заболевания неблагоприятен, в отличие от опухолей аналогичного строения, развивающихся, например, в мозжечке [24]. НЭО характеризуются как озлокачествляющиеся и при диффузно-инфильтративном характере роста дифференцированных астроцитом с инвазией в окружающие ткани; по мнению некоторых авторов, в дальнейшем возможна трансформация в анапластические глиомы и глиобластому [5, 34, 36, 37, 46].

С внедрением методов ИГХ расширились диагностические возможности. Вместе с тем возникли вопросы, связанные с выявлением маркеров, антигенная принадлежность которых в настоящее время не находит четкого объяснения. Феномены коэкспрессии (абберантной экспрессии) усложняют интерпретацию ИГХ-результатов и диагностический аспект (например вызывает сомнения специфичность нейронолазы) [41, 44]. Совокупность разных маркеров опухолей вариабельна, что обуславливает диагностические сложности. ИГХ-маркеры, используемые для диагностики новообразований нервной системы, не имеют нозологической специфичности. Разные варианты НЭО с особенностями их строения, клинического течения и прогнозом могут иметь одинаковый ИГХ-фенотип. Использование ИГХ-исследования в диагностике опухолей ГМ следует рассматривать не как самостоятельный, а дополнительный уточняющий метод [39].

Особые сложности морфологической диагностики заключаются в недостаточном объеме приносимого во время операций материала для гистологического исследования (стереотаксические пункционные биопсии). Оценка пролиферативной активности опухолей ЦНС лишь по наличию фигур митозов позволяет приблизительно судить об их биологических свойствах. Существенным подспорьем в определении тактики лечения и прогно-

за заболевания является значительный спектр методов молекулярной биологии, цитогенетики, которые постепенно приобретают практическую значимость. Для грамотной интерпретации этих данных большое значение имеет активное сотрудничество клиницистов с патоморфологами. Оценка, трактовка и обоснование диагностических подходов нейропатоморфологов и онконейрохирургов в отношении гистобиологической агрессивности НЭО до настоящего времени окончательно не унифицированы и продолжают уточняться для объективизации прогностически значимых критериев [24, 29].

МКБ-О содержит специальные инструкции по ее использованию не только для патоморфологов и клиницистов, но и для статистиков канцер-регистров. МКБ-О базируется на двух важных аспектах медицинской информации об онкологическом больном: о первичной локализации опухоли и патоморфологическом диагнозе, отражающем степень ее злокачественности. Непосредственное практическое значение в построении лечебной тактики имеет кодировка новообразований в соответствии с МКБ-О. В повседневной практике именно код по Международной классификации болезней для онкологии (ICD-O) (отражающий биологическое поведение новообразования), а не степень (Grade) по критериям ВОЗ определяет в дальнейшем тактику лечения согласно принятым стандартам.

В общей онкологии стандартам диагностики и тактики лечения при онкопатологии отвечает классификация злокачественных опухолей TNM. До нынешнего времени для опухолей ГМ не создано классификации, подобной TNM, хотя такие попытки предпринимались [13], и в этом есть острая необходимость. Российскими авторами предложены понятия «стандарт», «рекомендации», «опции» в лечении глиальных опухолей ГМ у взрослых [42, 45].

Как уже отмечалось выше, несовершенство существующей системы определения степени агрессивности опухолей ЦНС очевидно. Практика показывает, что на основании структурных признаков новообразования можно лишь субъективно прогнозировать их биологическое поведение. Сегодня разрабатывают критерии прогноза и оценки степени злокачественности с учетом результатов молекулярно-биологических исследований, маркеров и факторов их биохимизма [4, 6, 22]. Детализировать прогностические критерии позволяют молекулярно-генетические особенности опухолей, возраст пациента, клинический статус, выраженность внутричерепной гипертензии, сопутствующие заболевания. Эти критерии влияют на индивидуализацию схем лечения. Даже самые современные методы неинвазивных исследований не могут с уверенностью дать ответ о характере новообразования, то есть такой диагноз инициальный [45]. Достоверным признан морфологический диагноз НЭО, сформулированный с использованием критериев и принципов классификации ВОЗ [42, 47].

Современные достижения молекулярной биологии и генетики внесли определенные коррективы и открыли новый этап в изучении онкогенеза. Отличия в экспрессии отдельных генов отражают особенности процессов пролиферации, протеосомной функции, метаболизма и переноса сигнала. Регуляция активности (уровней) экспрессии осуществляется разными механизмами активации или угнетения определенных генов. Активно изучаются мобильные генетические элементы (МГЭ) — «пакеты регуляторной информации» [6], и их роль в структуре регуляторных воздействий. На сегодня у человека насчитывают свыше 50 заболеваний, которые могут быть вызваны МГЭ, в том числе и нервной системы. Среди них — нейрофиброматоз (и ассоциированные с ним оптические глиомы и акустические невриномы), саркома Юинга (раздел примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЭО), туберозный склероз (с наличием субэпендимарной гигантоклеточной астроцитомы), болезнь Студж-Вебера (гемангиобластомы ЦНС) и др. [1, 9, 19].

Гистологическое строение опухолей ГМ имеет некоторые возрастные особенности. У детей 70% опухолей ЦНС составляют именно НЭО. Диагностика опухолей детского возраста представляет сложности из-за низкой степени дифференцировки опухолевых клеток. У детей до 1 года доминируют астроцитомы, ассоциированные с системными генетическими поломками и супратенториальные ПНЭО (опухоль из примитивной нейроэктодермы) [35]. Сотрудниками детской нейроонкологической клиники ДУ ИНХ НАМНУ при анализе материала 2007–2009 гг. установлено, что среди пациентов детского возраста с опухолями ЦНС в 36% случаев в семье выявлен 1 онкобольной, в 22% — 2 онкобольных, в 8% — 3; лишь в 28% случаев онкопатологии в семье на выявлено [48].

Нами проанализирована прогностическая значимость выявленных изменений НЭО и установлено существенное снижение содержания мРНК и белка TSC-22 в опухолях ГМ и отрицательная его роль в процессах клеточной пролиферации, что свидетельствует о потенциальной супрессорной роли и имеет прогностическое значение [28, 38]. Повышенная экспрессия гена *YKL-39* коррелирует со степенью дедифференцировки НЭО и параллельно с повышенной экспрессией гена *HC gp-39/YKL-40* имеет прогностическое значение [11, 27].

Нами предпринята попытка в гетерогенной группе НЭО выяснить «первичные сигнатуры отдельных нозологий». Коллективом исследователей отображена первичная оригинальная «сигнатура» глиобластом [17]. Часть проанализированных образцов НЭО ассоциирована с системными поломками генома [35].

Открытие нейроспецифических белков подтвердило концепцию, согласно которой специфические свойства ткани определяются патерном экспрессируемых в ней кодирующих генов. Методы молекулярной биологии и генетики позволяют выявить

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

в клинических образцах клетки, несущие искаженную информацию. Нами установлено, что гистологическим вариантам олигоастроцитом соответствуют отличия экспрессии генов глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и общего белка миелина в ткани опухолей [35].

В опухолевой клетке процессы регуляции активности экспрессии генов значительно отличаются от нормы, что объясняет гетерогенность клеточной популяции новообразований и предопределяет кажущееся несоответствие в гистоструктуре новообразования. Метод микрочипов требует применения сложного аналитического подхода и детальной статистической обработки результатов. Однако при этом исследователь получает уникальную возможность судить об уровнях экспрессии нескольких тысяч генов (с формированием генного профилирования опухолей по нуклеотидным последовательностям). Проводится интенсивное изучение разных аспектов опухолевого роста, исходя из их генного экспрессионного профиля (молекулярно-генетические классификации). Помимо определения мутаций в онкогенах и генах-супрессорах в диагностических целях используют изменения, выявляемые в повторяющихся последовательностях ДНК, так называемых микросателлитах. Микросателлитная нестабильность активно изучается, и в 50% случаев глиом наблюдается наличие двойных минихромосомных телец (dmins). Поскольку dmins свидетельствуют о генной амплификации, предполагают, что онкогены участвуют в инициации и прогрессии глиом [9, 10, 19].

В настоящее время уже верифицированы наиболее значимые молекулярно-биологические маркеры прогноза и химиочувствительности для различных разновидностей опухолей ЦНС, таких как глиобластома (комбинация 46 генетических аберраций), олигодендроглиомы (делеция 1p/19q, экспрессия топоизомеразы), медуллобластома (амплификация онкогена *MYC*, изохромосома 17q) и эпендимома (аберрантная экспрессия *p53*, добавка плеча 1q) [6, 20, 21, 24, 35, 47].

Результаты изучения геномных нарушений при опухолях группы саркомы Юинга (ПНЭО, десмопластическая круглоклеточная опухоль, светлоклеточная саркома мягких тканей) показали, что влияние некоторых геномных нарушений характеризует резистентность к лечению. Иммуногистохимически в опухолях у детей содержится небольшое (но статистически достоверное) число клеток, дающих положительную FISH-реакцию на транслокацию (t(11; 22)(q24; q12), характерную для семейства саркомы Юинга. В условиях злокачественного роста эта транслокация, возможно, происходит в клеточных популяциях, экспрессирующих набор генов, присущих ПНЭО. В этих опухолях выявлена реципрокная транслокация между хромосомами 11 и 22 (t(11; 22)(q24; q12). *EWS*-ген, находящийся на хромосоме 22, транслоцируется с геном *FLI1* (Friend

Leukemia Integration Gene), расположенном на хромосоме 11. Полученный химерный ген кодирует белок, вызывающий активацию транскрипционной активности [6]. Как и в случае синовиальной саркомы, при саркомах семейства Юинга также оказалось, что варианты морфогенетической направленности во многом зависят от партнера гена, участвующего в транслокации. Установлено, что если транслокация происходит между генами *EWS* и *ATF1* при (t(12; 22)(p22q12), то опухоль имеет строение светлоклеточной саркомы сухожилий.

Раннее выявление опухолей наиболее часто основывается на определении мутаций генов *RAS* и *p53*, которые не специфичны для патологии ЦНС [2]. Точечные мутации гена *p53* в астроцитомах используют как их маркер. Анапластические астроцитомы содержат мутации *p53* приблизительно в 1/3 случаев и в дальнейшем проявляют потерю гетерозиготности на хромосомах 19q и 9p21. Мутации гена *p53* связаны с прогрессией астроцитом в глиобластомы [16].

Детекция потери гетерозиготности (LOH-анализ, Loss of Heterozygosity) позволяет идентифицировать гены, продукты которых тормозят клеточную пролиферацию. Сочетание мутаций *p53* и LOH 17p дает основание оценить действие *p53* (рецессивный ген-супрессор опухоли) с одновременной потерей копии в другой аллели 17p-хромосомы [30, 31]. Мутации гена-супрессора *p53*, локализованного на коротком плече хромосомы 17, вероятно, не исключают вовлечение в прогрессию глиом и другого гена-супрессора, расположенного также на 17p [29].

На клиническом материале ДУ ИНХ НАМНУ установлено, что супратенториальные диффузные астроцитомы у детей, в отличие от субтенториальных НЭО, достоверно чаще демонстрировали нормальную структуру гена *p53* (rs1042522). У больных с опухолями боковых желудочков (плексусапилломы) выявлено достоверное повышение наличия функциональной аллели гена *GSTM1* [48].

Инактивация гена *p53* в астроцитомах может осуществляться и путем связывания белка *p53* с белком MDM2, который обладает онкогенной потенцицией и обуславливает резистентность к химиотерапии [23, 29]. Надэкспрессия MDM2 ограничивает активность нормального гена *p53*. Результаты этих исследований показывают, что активация гена *MDM2* может влиять на инвазивность опухолевых клеток [22].

В клетках злокачественных глиом значима хромосома 10 благодаря частоте ее аномалий и их связи со степенью злокачественности. Эти данные коррелируют с цитогенетическим определением моносомии 10 в глиобластомах [2, 3]. Есть сообщения и о более низкой частоте потери генетической информации, выявленной в хромосоме 10 [32]. Картирование локусов делеций в НЭО с использованием LOH-анализа указывает на область 10q24-10qter как одну из возможных локализации для гена-супрессора.

Предполагают, что в ней существуют две фенотипические независимые супрессорные зоны, вовлеченные в прогрессию опухолей ГМ.

Нашими исследованиями выявлены разнонаправленные изменения уровней экспрессии отдельных генов при НЭО и опухолях оболочек ГМ (менингиомах), что свидетельствует об отличительных механизмах их инициации и прогрессии. Такие гены можно использовать для молекулярной характеристики и дифференциальной диагностики опухолей разного генеза. По нашему мнению, можно включить в список кандидатов молекулярного типирования НЭО 118 дифференцированно экспрессированных генов. Некоторые из них кодируют белки поверхностных клеточных мембран, другие — внеклеточные белки. В дальнейшем эти результаты могут найти клиническое применение. Гены *CPNE6*, *KCNQ2*, *GALNT9*, *SLC1A6*, *GRM4*, *FSTL5*, *FAT2*, *NEUROD1* в глиобластомах не экспрессируются и могут быть кандидатами на роль генов-супрессоров в НЭО [18].

Амплификация и надэкспрессия гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), локализованного на хромосоме 7, и аллельные потери в хромосоме 10 стабильно наблюдаются в НЭО [33]; амплификацию *EGFR* ассоциируют с их инвазивностью [26]. Надэкспрессия онкогена *N-RAS* отмечается одновременно с надэкспрессией гена *EGFR* [15]. В глиобластомах присутствуют делеции кластеров генов *IFN* [16].

Нашими многолетними исследованиями, совместно с молекулярными биологами ИМБГ НАНУ, установлен ряд изменений в паттернах экспрессии опухолей ГМ и предложена первичная сигнатура генной экспрессии для глиобластом по сравнению с нормой. Серийный анализ генной экспрессии с использованием программы *DGED*, *SAGE*-библиотек глиобластом по сравнению с контролем позволил выделить 129 «ярлыков», отвечающих охарактеризованным мРНК. Критерию надэкспрессированных опухолевых генов соответствовали 44 гена из 129. В некоторых случаях уровень надэкспрессии превышал 10-кратные значения. Изучение уровней экспрессии генов *YKL-39* и *HC gp-39/YKL-40* свидетельствуют об отличиях их функции. Ген *HC gp-39/YKL-40* — маркер генетических субтипов глиобластом, который, вероятно, имеет онкогенную роль, а также может свидетельствовать о резистентности НЭО к лечебным воздействиям. На современном этапе клинико-генетические сопоставления не позволили установить четкую коррелятивную зависимость между уровнями экспрессии панели генов, которые нами были проанализированы, и особенностями клинического течения. Гетерогенность опухолей ГМ даже одной нозологической формы усложняет оценку и трактовку полученных результатов. Категоричность их оценки, без учета особенностей клиники конкретного случая, не обоснована [11, 12, 17, 18, 27, 28, 35, 40].

Промежуточные биомаркеры служат для выявления клональных и генетических изменений, позволяющих предсказать поведение опухолей. Эти методы диагностики должны пройти масштабные клинические испытания с учетом принципов рандомизации. Недостаточная эффективность общепринятых методов лечения опухолей ЦНС обуславливает необходимость дальнейших исследований молекулярных механизмов онкогенеза этих новообразований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные «рабочие» классификации опухолей ЦНС включают комплекс клинико-морфологической информации, составляющий основу своевременной достоверной диагностики новообразований, прогнозирования течения заболевания, назначения рационального комплекса лечебных мероприятий, адекватных установленному диагнозу, и сроков динамического наблюдения. Использование широкого спектра молекулярно-генетических методов в нейроонкологии позволило идентифицировать новые факторы прогноза, наметить перспективные терапевтические направления, базирующиеся на особенностях биологии новообразований нервной системы. В то же время классификационные схемы, основанные на результатах анализа микрочипов, не заменяют классическую онкоморфологию. Клиническая семиотика, выбор тактики лечения онкологических больных в настоящее время основываются именно на патоморфологических критериях. Синтез упомянутых выше данных, полученных в последние годы, с общепринятыми в настоящее время критериями и принципами патоморфологической диагностики требует времени и интеграции знаний специалистов разных областей науки. Возможно, сформируется самостоятельное направление науки «молекулярная онкоморфология», «протеомиическая онкоморфология» [41]. Однако большинство исследователей сходятся во мнении, что необходима интеграция классической онконейроморфологии с достижениями современной молекулярной биологии в области онкопатологии ЦНС.

По мере накопления новых фундаментальных данных о морфолого-гистогенетических особенностях опухолей, их иммунологических, молекулярно-генетических характеристиках в существующую классификацию будут вноситься уточнения, изменения, дополнения, направленные на оптимизацию диагностики и лечения нейроонкологических больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Banner V, Kurtli R.** Retroelements and the human genome: new perspectives on an old relation. *Proc Nat Acad Sci USA* 2004; (2): 14572–79.
2. **Bigner SH, Mark J, Burger PC, et al.** Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas *Cancer Res.* 1988; **48**: 405–11.
3. **Bigner SH, Mark J, Bullard DE, et al.** Chromosomal evolution in malignant human gliomas starts with specific and

usually numerical deviations. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; **2**: 121–35.

4. **Burger PC, Fuller GN.** Pathology — Trends and pitfalls in histologic diagnosis, immunopathology, and applications of oncogene research. *Neurol Clin* 1991; **9**: 249–72.

5. **Burger PC, Scheithauer BW.** Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 10. Tumors of the Central Nervous System. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994.

6. **Collins VP.** Brain Tumours: Classification and Genes. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 2004; **75**: 2–11.

7. **Daumas-Duport C.** Histopathological grading of gliomas. *Curer Opin Neurosurg* 1992; **5**: 924–31.

8. **Daumas-Duport C, Pietsch T, Lantos PL.** Pathology and Genetics of the Tumours of the Nervous System. / Eds P Kleihues, WK Cavenee / Lyon, 2000; 103–6.

9. **Deininger PL, Batzer MA.** Mammalian retroelements. *Gen Res* 2002; **12**: 1455–65.

10. **Deininger PL, Jolly DJ, Rubin CM, et al.** Base sequence studies of 300 nucleotide renatured repeated human DNA clones. *J Mol Biol* 1981; **151**: 17–33.

11. **Dmitrenko V, Shostak K, Garifulin O, et al.** Changes of gene expression in human astrocytic brain tumors. *Exp Oncol* 1998; **(20)**: 191–1.

12. **Dmitrenko V, et al.** Reduction of the transcription level of the mitochondrial genome in human glioblastoma. *Cancer Lett* 2005; **218**: 99–107.

13. **Frappaz D, Chinot O, Batallard A, et al.** Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003; **89**: 573–83.

14. **Fuller GN.** Central Nervous System Tumors In: Pediatric neoplasia. Morphology and biology / Ed DM Parham / Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996: 153–204.

15. **Gerosa MA, Talarico D, Fognani C, et al.** Over expression of N-ras oncogene and EGFR gene in human glioblastomas. *J Nat Cancer Inst* 1989; **81** (1): 63–7.

16. **James CD, Carlom E, Nordenskyold M, et al.** Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989; **86** (8): 2858–62.

17. **Kavsan V, Shostak K, Dmitrenko V, et al.** Characterization of genes with significantly increased expression in human glioblastomas. *Цитол генет* 2005; **39** (6): 37–49.

18. **Kavsan V, et al.** Peculiarities of molecular events in human glial tumors revealed by serial analysis of gene expression (SAGE). *Exp Oncol* 2004; **26**: 196–204.

19. **Kazazian HH, Antonarakis S, Pulver AE.** Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998; **20** (1): 70–3.

20. **Kleihues P, Cavenee WK.** World Health Organization Classifications of Tumors: Tumors of the Nervous System — Pathology and Genetics. Lyon, 2000.

21. **Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW.** Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. Berlin: Springer-Verlag, 1993.

22. **Kondo A, Safaei R, Mishima M, et al.** Hypoxia-induced enrichment and mutagenesis of cells that have lost DNA mismatch repair. *Ibid* 2001; **61**: 7603–7.

23. **Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al.** The mdm2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53 mediated transactivation. *Cell* 1992; **69**: 1237–45.

24. **Nomura K, Karim AB.** Нейроэпителиальные опухоли мозга. Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / Под ред ВЕ Кратенка / Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 2000: 294–300.

25. **Pierce GB.** The cancer cell and its control by the embryo. Rous-Whipple Lecture. *Am J Pathol* 1983; **113**: 117–24.

26. **Posner MI, Petersen SE, Fox PT, et al.** Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* 1988; **240**: 1627–31.

27. **Shostak K, et al.** HC gp-39 gene is upregulated in glioblastomas. *Cancer Lett* 2003; **198**: 203–10.

28. **Shostak KO, et al.** Potential suppressor role of TSC-22 gene in human brain tumours. *Biopolym Cell* 2001; **17**: 152–9.

29. **Sidransky D, Mikkelsen T, Schwachheimer K, et al.** Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumour progression. *Nature* 1992; **355**: 846–7.

30. **von Deimling A, Eibl RH, Ohgaki H, et al.** p53 mutations correlate with 17p allelic loss in grade II and grade III astrocytoma. *Cancer Res* 1992; **52**: 2987–90.

31. **von Deimling A, Louis DN, Menon AG, et al.** Deletions on the long arm of chromosome 17 in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 1993; **86** (1): 81–5.

32. **Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, et al.** Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol* 2002; **103**: 267–75.

33. **Wong AJ, Bigner SH, Signer DD, et al.** Increased expression of the EGF receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proc Nat Acad Sci USA* 1987; **84** (19): 6899–903.

34. **Алешин ВА, Карахан МБ, Блохина НН.** Астроцитомы низкой степени злокачественности полушарий большого мозга. *Совр онкол* 2005; **7** (2): 53–61.

35. **Зозуля ЮА, Васильева ИГ, Главацкий АЯ и др.** Глиомы головного мозга. К: УИПК «ЕксОб», 2007: 630.

36. **Григорьев ДГ.** Патоморфология редких нейроэпителиальных опухолей ЦНС: Монография. — Минск, 2005: 36–39.

37. **Григорьев ДГ, Черствой ЕД, Герасимович АИ.** Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы (классификация, частота, определение степени злокачественности, патоморфологическая диагностика): Учебно-методическое пособие. Минск: МГМИ, 2001: 72.

38. **Дмитренко ВВ та ін.** Надекспресія генів на різних стадіях розвитку астроцитарних гліом. *Біополімери і клітина* 2006; **22** (1): 38–48.

39. **Забродская ЮМ, Соколова ТВ.** Опыт практического использования иммуногистохимического метода в диагностике новообразований нервной системы в стационаре нейрохирургического профиля РНХИ им. проф. А.Л. Поленова. Поленовские чтения (материалы) апрель, 2010. СПб, 2010: 257–8.

40. **Зозуля ЮА и др.** Роль изменений экспрессии генов в развитии глиом головного мозга человека. *Вопр нейрохирург* 2002; **2**: 43–9.

41. **Карселадзе АИ.** Некоторые основополагающие понятия онкоморфологии в свете достижений современной молекулярной биологии. *Арх патол* 2009; **6**: 17–20.

42. **Коновалов АН, Потапов АА, Лошаков ВА и др.** Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых. *Вопр нейрохирург им. Н.Н. Бурденко* 2006; **2**: 3–11.

43. **Мацко ДЕ, Коршунов АГ.** Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). СПб, 1998: 186.

44. **Напалков НП, Мацко ДЕ.** Рецензия классификации опухолей нервной системы ВОЗ (Лион, 2007). *Арх патол* 2009; **3**: 59–62.

45. **Олюшин ВЕ, Улитин АЮ, Мацко ДЕ.** К вопросу о существующем классификационном подходе к опухолям центральной нервной системы. *Вопр онкол* 2007; **3**: 366–72.

46. **Хоминский БС.** Опухоли центральной нервной системы. Многотомное руководство по патологической анатомии. Т. 2. Патологическая анатомия нервной системы / Под ред БС Хоминского / М, 1962: 376–559.

47. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK.** WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, 2007.

48. Шаверский АВ, Орлов ЮА. «Неонатальные» опухоли головного мозга. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2008; (1–2): 110–5.

**THE ACTUAL ASPECTS  
OF THE MORPHOLOGICAL  
DIAGNOSTICS OF THE TUMORS  
OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

*Yu.A. Zozulya, T.A. Malysheva*

**Summary.** *Researches in the field of fundamental and applied aspect of biology of the tumors of cerebrum, differing in their heterogeneity, at present include the broad spectrum of molecular-genetic methods. This promoted discovery of additional diagnostic criteria and prognostically significant factors of CNS tumors, allowing to outline the perspective directions in the. treatment The integration of classical*

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*oncneuromorphology with achievements of the modern molecular biology provides the possibility to get new data about morpho-histogenetic, immunologic, molecular-genetic characteristics of CNS tumors, which will promote the improvement of existing classifications, optimization of the diagnostics and treatments of neurooncological patients.*

**Key Words:** tumors, morphology, diagnostics, central nervous system.

**Адрес для переписки:**

Мальшева Т.А.

04050, Киев, ул. П. Майбороды, 32

ГУ «Институт нейрохирургии

им. акад. А.П. Ромоданова» НАМН Украины,

отдел нейроморфологии

E-mail: morpho.neuro@gmail.com