

## Оглядіві статті

---

УДК 616.831–006:576.72:005

### Современные подходы к классификации опухолей центральной нервной системы

*Шамаев М.И., Малышева Т.А.***Институт нейрохирургии имени акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев**

Представлена последняя международная классификация (ВОЗ) опухолей нервной системы с соответствующими комментариями.

**Ключевые слова:** *нервная система, опухоли, терминология, классификация.*

Взаимопонимание клиницистов и морфологов основывается на унификации стандартизированных данных о генезе и степени злокачественности опухолей центральной нервной системы (ЦНС), что способствует повышению качества лечения таких больных.

За многие годы изучения опухолей ЦНС созданы их многочисленные классификации, в основу которых положены различные принципы — дизэмбриогенетические, цитологические, гистобиологические, что отмечено нами в ранее опубликованной работе, посвященной гистобиологическим принципам классификации опухолей ЦНС [7].

Различные классификационные подходы [1, 65] обусловили необходимость создания координирующего центра по разработке и совершенствованию международных стандартов, номенклатур и классификаций, который был организован в 1948 г. В настоящее время разработкой и унификацией классификационных и методических подходов занимается Международное агентство по изучению рака (IARC), работающее в Лионе под руководством Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и являющееся ее специализированным органом.

Первая классификация опухолей ЦНС, утвержденная ВОЗ, опубликована в 1951 г. [65], вторая — в 1972 г. [83], третья — в 1980 г. [95], четвертая — в 1993 г. [66], дополняющая ее — в 1994 г. [34], последняя — утверждена ВОЗ, разработана в 1999 г. и опубликована в Лионе в 2000 г. [66]. В 2000 г. ВОЗ начала осуществление нового проекта. Это многотомное издание является продолжением Международной гистологической классификации опухолей, которая была опубликована двумя сериями “Голубых книг”, начиная с 1967 г. Коррективы, внесенные экспертами рабочей группы, явились результатом широкого использования новейших нейроморфологических методик, иммуногистохимии и молекулярно-

генетического анализа. Редакторы этой новой серии P. Kleihues и L. N. Sobin считают важным и обязательным завершить проект в ближайшие 5 лет [66].

Большинство рабочих классификаций [9, 11, 20, 25, 43, 44, 56, 67, 80, 81] опухолей ЦНС лишь утоняют классификацию Бейли и Кушинга 1926 г. [28]. В ее основу было положено сходство клеток опухоли со структурами дифференцированных эмбриональных элементов плода и взрослого человека. Клетка-предшественница большинства опухолей мозга неизвестна. В некоторых опухолях клетки настолько низко дифференцированы, что трудно определить их гистогенез, например, в изоморфноклеточной глиобластоме. В настоящее время благодаря использованию в нейроморфологии новейших методов иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа [71, 74], изменились взгляды на гистогенез и степень злокачественности ряда новообразований ЦНС, как нейроэктодермальных, так и соединительнотканного генеза, что отражено в современных исследованиях [29, 47, 48, 76]. Последняя классификация опухолей ЦНС, разработанная 109 экспертами ВОЗ (из 21 страны) в 1999 г., имеет ряд принципиальных отличий [66]. Ее оценки различны [10, 18]. Мы используем терминологию и определения последней международной классификации ВОЗ 2000 г. [66]. Изменение названия последней классификации имеет принципиальное значение [10]. Отсутствие в нем слов “гистологическая” и “головного мозга” делает ее более универсальной. Она актуальна не только для морфологов. Это ее “идеологическое” отличие от предшествовавшей классификации [10].

Приводим полный текст классификации с дополнительной градацией степени злокачественности (последняя колонка таблицы) в соответствии с кодами ICD-O (Systematized Nomenclature of Medicine — SNOMED) и МКБ-10 [12, 13] (см. таблицу).

**Классификация опухолей нервной системы ВОЗ**

(разработана Международным Агентством по изучению рака IARC), 1999 г., Лион

Нозологическая единица Тип опухоли	Номенклатурное название типа опухоли (оригинал)	Код ICD-O и SNOMED МКБ-10	Степень злокачест- веннос- ти
<b>Опухоли нейроэпителиальной ткани</b>			
1) Астроцитарные опухоли			
<b>ДИФФУЗНЫЕ АСТРОЦИТОМЫ</b>	<b>DIFFUSE ASTROCYTOMA</b>	<b>9400/3*</b>	<b>IV</b>
Фибриллярный вариант	Fibrillary Astrocytoma (Variant)	9420/3	IV
Протоплазматический вариант	Protoplasmatic Astrocytoma (Variant)	9410/3	IV
Гемистоцитарный вариант	Gemistocytic Astrocytoma (Variant)	9411/3	IV
<b>АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ АСТРОЦИТОМА</b>	<b>ANAPLASTIC ASTROCYTOMA</b>	9401/3	IV
<b>ГЛИОБЛАСТОМА</b>	<b>GLIOBLASTOMA</b>	9440/3	IV
Гигантоклеточная глиобластома(вариант)	Giant Cell Glioblastoma (Variant)	9441/3	IV
Глиосаркома(вариант)	Gliosarcoma (Variant)	9442/3	IV
<b>ПИЛОЦИТАРНАЯ АСТРОЦИТОМА</b>	<b>Pilocytic Astrocytoma</b>	9421/1	II
<b>ПЛЕОМОРФНАЯ КСАНТОАСТРОЦИТОМА</b>	<b>Pleomorphic Xanthoastrocytoma</b>	9424/3	IV
<b>СУБЭПЕНДИМАЛЬНАЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ АСТРОЦИТОМА</b>	<b>Subependymal Giant Cell Astrocytoma</b>	9384/1	II
<b>Олигодендроглиальные опухоли</b>			
<b>ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМА</b>	<b>Oligodendroglioma</b>	9450/3	IV
<b>АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМА</b>	<b>Anaplastic Oligodendroglioma</b>	9451/3	IV
<b>Смешанные глиомы</b>			
<b>ОЛИГОАСТРОЦИТОМА</b>	<b>Oligoastrocytoma</b>	9382/3	IV
<b>АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ОЛИГОАСТРОЦИТОМА</b>	<b>Anaplastic Oligoastrocytoma</b>	9382/3(**)	IV
<b>Эпендимальные опухоли</b>			
<b>ЭПЕНДИМОМА</b>	<b>Ependymoma</b>	9391/3	IV
Клеточная	Cellular (Variant)	9391/3	IV
Папиллярная	Papillary (Variant)	9393/3	IV
Светлоклеточная	Clear Cell (Variant)	9391/3	IV
Удлиненноклеточная (Танатоцитарная)	Tanycytic (Variant)	9391/3	IV
<b>АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ЭПЕНДИМОМА</b>	<b>Anaplastic Ependymoma</b>	9392/3	IV
<b>МИКСОПАПИЛЛЯРНАЯ ЭПЕНДИМОМА</b>	<b>Myxopapillary Ependymoma</b>	9394/1	II
<b>СУБЭПЕНДИМОМА</b>	<b>Subependymoma</b>	9383/1	II
<b>Опухоли сосудистого сплетения</b>			
<b>ПАПИЛОМА СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ</b>	<b>Choroid Plexus Papilloma</b>	9390/0	I
<b>КАРЦИНОМА (РАК) СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ</b>	<b>Choroid Plexus Carcinoma</b>	9390/3	IV
<b>Глиальные опухоли неясного происхождения</b>			
<b>АСТРОБЛАСТОМА</b>	<b>Astroblastoma</b>	9430/3	IV
<b>ГЛИОМАТОЗ МОЗГА</b>	<b>Gliomatosis Cerebri</b>	9381/3	IV
<b>ХОРДОИДНАЯ ГЛИОМА III ЖЕЛУДОЧКА</b>	<b>Chordoid Glioma of the Third Ventricle</b>	9444/1	II
<b>Нейрональные и смешанные опухоли</b>			
<b>ГАНГЛИОЦИТОМА</b>	<b>Gangliocytoma</b>	9492/0	I
<b>ДИСПЛАСТИЧЕСКАЯ ГАНГЛИОЦИТОМА МОЗЖЕЧКА (СИНДРОМ ЛЬЕРМИТТЕ-ДУКЛОС)</b>	<b>Dysplastic Gangliocytoma of Cerebellum (Lhermitte-Duclos)</b>	9493/0	I
<b>ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКАЯ ИНФАНТИЛЬНАЯ АСТРОЦИТОМА/ГАНГЛИОГЛИОМА</b>	<b>Desmoplastic Infantile Astrocytoma / Ganglioglioma</b>	9412/1	II
<b>ДИСЭМБРИОПЛАСТИЧЕСКАЯ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ</b>	<b>Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor</b>	9413/0	I
<b>ГАНГЛИОГЛИОМА</b>	<b>Ganglioglioma</b>	9505/1	II

Продолжение таблицы

Нозологическая единица Тип опухоли	Номенклатурное название типа опухоли (оригинал)	Код ICD-O и SNOMED МКБ-10	Степень злокачест- веннос- ти
<b>АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ ГАНГЛИОГЛИОМА</b>	Anaplastic Ganglioglioma	9505/3	IV
<b>ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕЙРОЦИТОМА</b>	Central Neurocytoma	9506/1	II
<b>ЛИПОНЕЙРОЦИТОМА МОЗЖЕЧКА</b>	Cerebellar Liponeurocytoma	9506/1	II
<b>ПАРАГАНГЛИОМА КОНЕЧНОЙ НИТИ</b>	Paraganglioma of the Filum Terminale	8680/1	II
<b>Опухоли из нейробластов</b>			
<b>ОЛЬФАКТОРНАЯ НЕЙРОБЛАСТОМА (ЭСТЕЗИОНЕЙРОБЛАСТОМА)</b>	Olfactory Neuroblastoma (Aesthesioneu- roblastoma)	9522/3	II
<b>ОЛЬФАКТОРНАЯ НЕЙРОЭПИТЕЛИОМА</b>	Olfactory Neuroepithelioma	9523/3	IV
<b>НЕЙРОБЛАСТОМЫ НАДПОЧЕЧНИКА И СИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	Neuroblastomas of the Adrenal Gland and Sympathetic Nervous System	9500/3	IV
<b>Опухоли паренхимы шишковидной железы</b>			
<b>ПИНЕОЦИТОМА</b>	Pineocytoma	9361/1	II
<b>ПИНЕОБЛАСТОМА</b>	Pineoblastoma	9362/3	IV
<b>ПАРЕНХИМАТОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ (ПЕРЕХОДНОЙ) ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ</b>	Pineal Parenchymal Tumor of Intermediate Differentiation	9362/3	IV
<b>Эмбриональные опухоли</b>			
<b>МЕДУЛЛОЭПИТЕЛИОМА</b>	Medulloepithelioma	9501/3	IV
<b>ЭПЕНДИМОБЛАСТОМА</b>	Ependymblastoma	9392/3	IV
<b>МЕДУЛЛОБЛАСТОМА</b>	Medulloblastoma	9470/3	IV
Десмопластическая	Desmoplastic Medulloblastoma (Variant)	9471/3	IV
Крупноклеточная	Large Cell Medulloblastoma (Variant)	9474/3	IV
Медулломиобластома	Medullomyoblastoma (Variant)	9472/3	IV
Меланотическая	Melanotic Medulloblastoma (Variant)	9470/3	IV
<b>СУПРАТЕНТОРИАЛЬНАЯ ПРИМИТИВНАЯ НЕЙ- РОЭКТОДЕРМАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ (ПНЭО)</b>	Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET)	9473/3	IV
Нейробластома (вариант)	Neuroblastoma	9500/3	IV
Ганглионейробластома(вариант)	Ganglioneuroblastoma	9490/3	IV
<b>АТИПИЧЕСКАЯ ТЕРАТОИДНАЯ/РАБДОИДНАЯ ОПУХОЛЬ</b>	Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor	9508/3	IV
<b>Опухоли периферических нервов</b>			
<b>ШВАННОМА (НЕВРИЛЕММОМА, НЕВРИНОМА)</b>	Schwannoma (Neurilemmoma, Neurinoma)	9560/0	I
Клеточная	Cellular (Variant)	9560/0	I
Плексиформная	Plexiform (Variant)	9560/0	I
Меланинсодержащая	Melanotic (Variant)	9560/0	I
<b>НЕЙРОФИБРОМА</b>	Neurofibroma	9540/0	I
Плексиформная	Plexiform(Variant)	9550/0	I
<b>ПЕРИНЕЙРОМА</b>	Perineuroma	9571/0	I
Интраневральная	Intraneural Perineuroma (Variant)	9571/0	I
Мягкотканная периневринома	Soft Tissue Perineuroma (Variant)	9571/0	I
<b>ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ ОБОЛОЧКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА</b>	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST)	9540/3	IV
Эпителиоидная	Epithelioid (Variant)	9540/3	IV
с мезенхимальной и/или эпители- альной дифференцировкой	MPNST with Divergent Mesenchymal and/or Epithelial Differentiation (Variant)	9540/3	IV
Меланинсодержащая	Melanotic (Variant)	9540/3	IV
Меланинсодержащая псаммоматозная	Melanotic Psammomatous (Variant)	9540/3	IV

## Продолжение таблицы

Нозологическая единица Тип опухоли	Номенклатурное название типа опухоли (оригинал)	Код ICD-O и SNOMED МКБ-10	Степень злокачест- венности
<b>ОПУХОЛИ ОБОЛОЧЕК МОЗГА</b> Опухоли из менинготелия			
<b>Менингиома</b>	Meningioma	9530/0	I
Менинготелиальная	Meningothelial (Variant)	9531/0	I
Фиброзная (фибробластическая)	Fibrous (Fibroblastic) (Variant)	9532/0	I
Смешанная (переходная)	Transitional (Mixed) (Variant)	9537/0	I
Псаммоматозная	Psammomatous (Variant)	9533/0	I
Ангиоматозная	Angiomatous (Variant)	9534/0	I
Микрокистозная	Microcystic (Variant)	9530/0	I
Секреторная	Secretory (Variant)	9530/0	I
Менингиома с лимфоплазмочитар- ной инфильтрацией	Lymphoplasmacyte-Rich (Variant)	9530/0	I
Метапластическая	Metaplastic (Variant)	9530/0	I
Светлоклеточная	Clear Cell (Variant)	9538/1	II
Хордоидная	Chordoid (Variant)	9538/1	II
Атипичная	Atypical (Variant)	9539/1	II
Папиллярная	Papillary (Variant)	9538/3	IV
Рабдоидная	Rhabdoid (Variant)	9538/3	IV
Анапластическая менингиома	Anaplastic	9530/3	IV
<b>Мезенхимальные не менинготелиальные опухоли</b>			
<b>Липома</b>	Lipoma	8850/0	I
<b>Ангиолипома</b>	Angiolipoma	8861/0	I
<b>Гибернома</b>	Hibernoma	8880/0	I
<b>Липосаркома (внутричерепная)</b>	Liposarcoma (Intracranial)	8850/3	IV
<b>Фиброма (солитарная)</b>	Solitary Fibrous Tumor	8815/0	I
<b>Фибросаркома</b>	Fibrosarcoma	8810/3	IV
<b>Злокачественная фиброзная гистиоцитома</b>	Malignant Fibrous Histiocytoma	8830/3	IV
<b>Лейомиома</b>	Leiomyoma	8890/0	I
<b>Лейомиосаркома</b>	Leiomyosarcoma	8890/3	IV
<b>Рабдомиома</b>	Rhabdomyoma	8900/0	I
<b>Рабдомиосаркома</b>	Rhabdomyosarcoma	8900/3	IV
<b>Хондрома</b>	Chondroma	9220/0	I
<b>Хондросаркома</b>	Chondrosarcoma	9220/3	IV
<b>Остеома</b>	Osteoma	9180/0	I
<b>Остеосаркома</b>	Osteosarcoma	9180/3	IV
<b>Остеохондрома</b>	Osteochondroma	9210/0	I
<b>Гемангиома</b>	Haemangioma	9120/0	I
<b>Эпителиоидная гемангиоэндотелиома</b>	Epithelioid Haemangi endothelioma	9133/1	II
<b>Гемангиоперицитома</b>	Haemangiopericytoma	9150/1	II
<b>Ангиосаркома</b>	Angiosarcoma	9120/3	IV
<b>Саркома Капоши</b>	Kaposi Sarcoma	9140/3	IV
<b>Первичные меланоцитарные поражения</b>			
<b>Диффузный меланоцитоз</b>	Diffuse Melanocytosis	8728/0	I
<b>Меланоцитома</b>	Melanocytoma	8728/1	II
<b>Злокачественная меланома</b>	Malignant Melanoma	8720/3	IV
<b>Меланоматоз оболочек</b>	Meningeal Melanomatosis	8728/3	IV

Продолжение таблицы

Нозологическая единица Тип опухоли	Номенклатурное название типа опухоли (оригинал)	Код ICD-O и SNOMED МКБ-10	Степень злокачест- венности
<b>Опухоли неясного гистогенеза</b>			
<b>ГЕАНГИОБЛАСТОМА (АНГИОРЕТИКУЛОМА)</b>	Haemangioblastoma	9161/1	II
<b>Лимфомы и опухоли кроветворной ткани</b>			
<b>ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЛИМФОМЫ</b>	Malignant Lymphomas	9590/3	IV
<b>ПЛАЗМОЦИТОМА</b>	Plasmocytoma	9731/3	IV
<b>ГРАНУЛЦЕЛЮКЛЕТОЧНАЯ САРКОМА</b>	Granulocytic Sarcoma	9930/3	IV
<b>Герминативноклеточные опухоли (опухоли из зародышевых клеток)</b>			
<b>ГЕРМИНОМА</b>	Germinoma	9064/3	IV
<b>ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ РАК</b>	Embryonal Carcinoma	9070/3	IV
<b>ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА</b>	Yolk Sac Tumor	9071/3	IV
<b>ХОРИОКАРЦИНОМА</b>	Choriocarcinoma	9100/3	IV
<b>ТЕРАТОМА</b>	Teratoma	9080/1	II
Зрелая	Mature (Variant)	9080/0	I
Незрелая	Immature (Variant)	9080/3	IV
С озлокачествлением	Teratoma with Malignant Transformation (Variant)	9080/3	IV
<b>СМЕШАННЫЕ ГЕРМИНАТИВНОКЛЕТОЧНЫЕ ОПУХОЛИ</b>	Mixed Germ Cell Tumors	9085/3	IV
<b>Опухоли области турецкого седла (селлярной области)</b>			
<b>КРАНИОФАРИНГИОМА</b>	Craniopharyngioma	9350/1	II
Адамантиноподобная	Adamantinomatous (Variant)	9351/1	II
Папиллярная	Papillary (Variant)	9352/1	II
<b>ГРАНУЛЦЕЛЮКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ</b>	Granular Cell Tumor	9582/0	I
<b>МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ</b>			

(\* ) Код морфологии Международной классификации болезней для онкологии (ICD-O) и систематизируемой медицинской терминологии (SNOMED).

Режим — кодированный: /0 — для доброкачественных опухолей с благоприятным прогнозом;  
/1 — для доброкачественных (высокодифференцированных) или сомнительных (возможно, потенциально озлокачествляющихся);  
/2 — для повреждений in situ;  
/3 — для злокачественных опухолей.

(\*\*) выделенные нозологии — временные коды, предложенные для третьего издания ICD-O. Они должны быть включены в следующее издание ICD-O, но требуют уточнения.

Считаем необходимым остановиться на трактовке отдельных терминов, а также определении степени злокачественности опухолей, по данным обсуждаемой [67] и предложенной нами ранее [7] классификации.

В группе нейроэпителиальных опухолей лишь две нозологические единицы — **пиллоидная (пилоцитарная) и субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы** — отнесены к анаплазии II степени (/1), остальные варианты глиом в настоящее время отнесены к IV степени (/3), что является **принципиальным отличием** от предшествовавших классификаций [35, 66]. Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома, как правило, однако не всегда сочетается с наследственным синдромом Бурневилля (тубе-

розный склероз) [19, 42]. Диффузные астроцитомы являются подгруппой глиом, имеющих тенденцию к трансформации в быстро растущие (прогрессирующие) опухоли [50, 53, 75]. Полное удаление их практически невозможно в силу инфильтративного характера роста и поражения функционально важных зон мозга [72]. В этой же рубрике выделена новая нозологическая форма — **плеоморфная ксантоастроцитома**, представляющая собой редко выявляемую опухоль. Обычно она растет медленно, имеет относительно четкие границы, однако отличается злокачественным прогрессированием и плохим прогнозом [51, 66].

В клетках различных вариантов диффузных астроцитом экспрессируются виментин и GFAP

[54], отмечена положительная реакция нестина [52, 87]. В некоторых астроцитомах определяется «аберрантная» экспрессия цитокератинов [85]. Все астроцитомы при иммуногистохимическом исследовании дают положительное окрашивание на молекулы клеточной адгезии — N-CAM [84]. Клетки астроцитом реагируют с мкАТ Мос-51 и Мос-172, которые некоторые авторы считают дифференцировочными маркерами опухолей нейроэктодермального происхождения [73, 88]. При выявлении рецептора фактора роста нервов (NGFR) в большинстве астроцитом определяют характерное окрашивание отростков клеток опухоли [85]. Однако достоверное прогностическое значение имеют обнаружение в клетках астроцитом таких маркеров, как белок p53, bcl-2, PCNA [33, 46, 61, 70, 94] и антигена CD44 [93].

Продолжительность безрецидивной жизни больных при анапластическом варианте астроцитом в среднем 2–3 года, часто происходит их трансформация в глиобластомы [32, 33, 38, 59]. Структурными особенностями опухолей являются: повышение плотности клеток, наличие митозов, более высокая пролиферативная активность, начальные признаки активации эндотелия сосудов [23, 32, 34, 42].

В **анапластических астроцитомах IV** (/3) также выявлены молекулярные изменения, наиболее общей аномалией признаны изменения комплекса поломок в p16, циклинзависимых киназ (cdk4), циклина D1 и гена ретинобластомы (Rb) [86]. Хромосомные нарушения в 9p выявляют приблизительно в 50% анапластических астроцитом и глиобластом, в локусе CDKN2/p16 гена (или MTS1), который кодирует белок p16 [60]. Частота делеций 9p возрастает при переходе не только астроцитом в анапластические формы, но и анапластических астроцитом и глиобластомы [90].

По нашему мнению, именно биологические особенности диффузных астроцитом (дифференцированных), их способность к инфильтративному росту обусловили эти коррективы.

Глиобластомы (ГБ) IV (/3), имея некоторую общность клинических признаков, биологии и структуры, являются гетерогенной группой [30–32, 34, 38, 42, 59, 61, 65, 72, 86, 92]. Наиболее часто они локализуются в лобной и височных долях, при этом в 48,9% наблюдений в одной доле, в 51,1% — более чем в одной доле [4, 17], чаще развиваются из астроцитарной глии [42].

Относительно ГБ продолжается терминологическая дискуссия. Многие авторы пытались систематизировать разные структурно-биологические типы и классификации ГБ [2, 4, 16, 17, 22, 23]. Еще в 60–70-е годы прошлого века киевскими нейропатоморфологами на основании

анализа особенностей строения и гистохимических показателей были выделены: ГБ изоморфноклеточные (по Б.С. Хоминскому), ГБ с умеренным полиморфизмом, наличием тучных астроцитов, ГБ со значительным полиморфизмом и изменениями ядерно-цитоплазматического и ядерно-ядрышковых отношений [2]. Я.В. Пишель [16, 17], при клинико-морфологических сопоставлениях также выделял три основных варианта глиобластом: полиморфноклеточные, с умеренным полиморфизмом (веретенноклеточные) и изоморфноклеточные. Некоторые исследователи считают, что при наличии гигантоклеточных ГБ — мультиформных (МГБ) прогноз более благоприятен, чем при ГБ из изоморфных низкодифференцированных клеток, обладающих более высокой инвазивностью и способностью к метастазированию по ликворным путям [42, 57, 72, 77]. Нет единства в суждениях об оценке скорости роста (пролиферативного потенциала) ГБ и его корреляции с прогнозом заболевания [4, 42]. В последние годы предложены и молекулярно-генетические классификации ГБ: А. Von Deimling [90], выделил два типа; а Leenstra [34] — четыре, А.Г. Коршунов — распределяет их на изоморфноклеточные, мультиформные, гемистоцитарные; глиосаркомы, смешанные, включающие, помимо астроцитарного, олигодендроглиальный компонент [11]; А.В. Голанов — на три варианта: изоморфноклеточные (ИГБ), полиморфноклеточные (ПГБ) и гемистоцитарные (ТГБ) [4]. Р. Kleihues, W.K. Cavenee в последней редакции классификации выделяют такие варианты ГБ: гигантоклеточную ГБ и глиосаркому [66]. В этой редакции ГБ перенесены в рубрику астроцитарных опухолей, так как доказано их происхождение из макроглии; ранее они описывались в разделе малодифференцированных и эмбриональных опухолей [10, 18, 35, 67].

Общепринятым считают разделение ГБ на “первичные” (de novo) и “вторичные”. Вторичные ГБ возникают вследствие злокачественной трансформации диффузных астроцитом. V.P. Collins рассматривает ГБ с позиций генетических поломок, ведущих к их возникновению и прогрессированию [42]. Автор полагает, что в ГБ “de novo” значимым является генетическое событие, когда амплификация 12q14 региона, окружающего гены CDK4 и MDM2, обуславливает их надэкспрессию. В спорадических ГБ “de novo” также выявляют сложные типы мутаций с потерей одних аллелей каждого из TP53 и RB1 и мутацией сохранившихся аллелей [42]. В “первичных ГБ” почти всегда обнаруживают нарушения CDKN2/p16 [60, 86] и мутации с делециями аллелей хромосомы 9p [89, 90]. “Вторичные” ГБ, как правило, не содержат диких типов p53 за счет потери одной аллели

и мутаций сохранившихся. Кроме того, в них выявлена и амплификация EGFR. Автор на основании обобщения результатов современного этапа молекулярно-генетических исследований утверждает, что есть другие генетические изменения в других регионах генома [42]. Критериями позволяющими отличить ГБ от других разновидностей астроцитом, является наличие в опухоли очагов некроза и выраженной “блестящей” пролиферации эндотелия сосудов [2, 17, 22, 23, 35, 67]. Мультиформные ГБ, чаще “вторичны”, развиваются из гемистоцитарного варианта астроцитом. Приведены данные экспериментальных исследований векторной терапии ГБ с использованием антител к белку тенасцину, синтез которого ограничен только в клетках опухоли [40, 41, 55]. Это обуславливает необходимость иммуногистохимической идентификации этого онкоассоциативного белка в ткани ГБ каждого больного.

Наши данные подтверждают гетерогенность ГБ. Мы нередко диагностируем ГБ олигодендроглиального происхождения, реже — эпендимарного. Они могут развиваться из астроцитарной, олигодендроглиальной глии и клеток эпендимы (будучи макроглиальными новообразованиями) [6]. При анализе результатов лечения больных с ГБ, большинство авторов выделяют лишь два прогностически значимых критерия: возраст больного и радикальность оперативного вмешательства [21, 35, 77].

Наше мнение [7] о необходимости выделения группы бидермальных опухолей, к которым относится **глиосаркома**, получило официальное подтверждение, хотя она представлена как “вариант” ГБ [66].

**Олигодендроглиомы (ОДГ) и анапластические ОДГ** по новой классификации так же, как и астроцитомы, имеют IV (/3) степень злокачественности. Некоторые авторы прогностически значимыми для ОДГ считают всего два показателя: p27 (универсальный маркер ингибции клеточного цикла, коррелирующий с показателями общей и безрецидивной выживаемости) и KiS1 (ДНК-топоизомераза II-альфа-маркер пролиферативного потенциала). На основании анализа результатов этих исследований предложена клинико-морфологическая классификация ОДГ: 1) ОДГ с индексом мечения (ИМ) p27 20% и более, 2) ОДГ с ИМ p27 менее 20%, 3) анапластическая ОДГ с ИМ KiS1 менее 10%, 4) анапластическая ОДГ с ИМ KiS1 10% и более [24].

Считаем необходимым подчеркнуть гетерогенность этой группы опухолей и более благоприятное течение ОДГ типичной структуры, в отличие от анапластических. Наши данные согласуются с данными других исследователей.

Продолжительность выживания при наличии дифференцированных ОДГ составляет в среднем до 10 лет [72], при анапластических формах — не более 5 лет [24, 37].

Среди **эпендимом** со степенью злокачественности IV (/3) описаны и выделены как отдельные варианты “новые” типы: **клеточная (cellular)**, светлоклеточная и **удлиненноклеточная (tanycytic** — термин происходит от греческого слова “tanyos” — “вытягивание”, “удлинение”) [66]. Миксопапиллярная и субэпендимарная астроцитомы менее «агрессивны», степень их злокачественности II (/1). Клетки папиллярной IV (/3) и миксопапиллярной II (/1) эпендимом содержат GFAP и нестин, дают отрицательную реакцию при выявлении различных типов нейрофиламентов и синаптофизина [39, 45, 54, 68, 82]. При иммуногистохимическом исследовании клетки эпендимомы взаимодействуют с антителами к NGFR, молекулами адгезии — N-CAM, мкАТ Мос-51, Мос-171, Мос-172, иногда — с мкАТ к цитокератинам и ЕМА [78, 88, 91].

В группе **опухолей сосудистого сплетения** выделены **папиллома сосудистого сплетения** и **карцинома (рак) сосудистого сплетения**. Однако папилломы могут иметь некоторые признаки анаплазии, сохраняя при этом высокую дифференцировку. В варианте классификации Д.Е. Мацко, и А.Г. Коршунова [11] описана и анапластическая папиллома, по нашему мнению, это рационально. Термин хориоидпапиллома, хотя и акцентирует внимание на генезе опухоли, но является громоздким и вызывает некоторую стилистическую путаницу. Вероятно, формулировка “папиллома” и “карцинома” сосудистого сплетения наиболее близка пониманию клиницистов.

В рубрику **глиальных опухолей неясного происхождения** включены **астробластома**, ранее считавшаяся разновидностью астроцитарных новообразований, глиоматозом мозга, отнесенным по старой классификации к малодифференцированным опухолям, и **хордоидная глиома III желудочка**. Это редко выявляемая опухоль, в качестве отдельной нозологической единицы выделена лишь в 1998 г. Возникает у лиц в возрасте от 30 до 70 лет, чаще у женщин. Растет медленно, имеет относительно четкие границы, локализуется в передних отделах III желудочка.

В разделе, посвященном нейрональным и смешанным нейронально-глиальным опухолям, дана характеристика новых нозологических форм, которых не было в прежней классификации: **диспластической ганглиоцитомы мозжечка** (синдром Lhermitte-Duclos), десмопластической инфантильной **астроцитомы**

**(ганглиоглиомы, дисэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, центральной нейроцитомы).** Центральные **нейроцитомы** стали выявлять чаще [11, 34]. Они, как правило, расположены в полости боковых желудочков и обильно васкуляризованы. Дифференциальную диагностику следует проводить в первую очередь с ОДГ и эпендимомы.

Группа **эмбриональных опухолей** представляет разновидность новообразований головного мозга у детей, в диагностике и лечении которых достигнут значительный прогресс, но представления об их гистогенезе разноречивы, поэтому часть из них предложено рассматривать под объединяющим термином **“примитивные нейроэктодермальные опухоли” (ПНЭО/PNET)** [49]. К ним относятся **эпендимобластома, медуллобластома и супратенториальные ПНЭО/PNET.** В рубрике **супратенториальных ПНЭО/PNET** приведены **нейробластомы и ганглионейробластомы** [66]. Степень их злокачественности IV (/3) Две другие разновидности эмбриональных опухолей — **медуллоэпителиома и атипичная тератоид-рабдоидная опухоль** — рассматриваются отдельно, поскольку они имеют структурные и генетические различия [30, 49, 59]. PNET в настоящее время являются широко распространенными новообразованиями самой различной локализации, например, саркома Юинга [18, 42]. На молекулярно-генетическом уровне эти опухоли отличаются от иных: 1) они продуцируют мембранный протеин, кодируемый псевдоаутосомальным геном M1С2 и выявляемый с помощью моноклональных антител НВА-71; 2) их клетки несут специфические цитогенетические аберрации — реципрокную транслокацию между длинными плечами хромосом 11 и 22 и делецию длинного плеча хромосомы 22. В головном мозге эти опухоли возникают редко. Они, как правило, локализуются в полушариях большого мозга и супраселлярной области, состоят из недифференцированных или мало дифференцированных нейроэпителиальных клеток, способных к дивергентной дифференцировке в направлении нейрональных, астроцитарных, эпендимальных, мышечных или меланоцитарных клеток. Рабдоидные опухоли выявляют у детей они состоят из клеток, напоминающих опухолевые рабдомиобласты, с наличием (или отсутствием) фокусов, имеющих сходство с PNET, эпителиальной тканью и мезенхимой опухоли [58]. В 90% этих новообразований отмечены моносомия или делеция в 22-й хромосоме, или потеря гетерозиготности. В таких опухолях амплификации MYCN являются наиболее прогностически значимым маркером. Исследования опухолей этой категории в настоящее время сосредоточены на идентификации предпола-

гаемого опухолевого гена-супрессора, расположенного в хромосоме 1р36, делецию короткого плеча которой обнаруживают в значительной части нейробластом, что свидетельствует об агрессивности новообразования [66, 73].

Среди медуллобластом, наряду с ранее выделенными вариантами (десмопластическим и медулломиобластомой), рассматривают две “новые” формы — **крупноклеточную и меланотическую медуллобластомы** [66, 67]. Значительные различия показателей выживания больных с медуллобластомами, обладающими полипотентными свойствами, при применении аналогичных схем лечения свидетельствуют о биологической гетерогенности этих опухолей. В этой группе крайне злокачественных опухолей, по данным литературы последних лет, инвазивные свойства и потенциальную способность к метастазированию можно прогнозировать путем определения уровня тенастина. Этот белок выявлен в нейроэктодермальных опухолях [36, 69, 79].

Среди опухолей черепных и периферических нервов, наряду с существующими нозологическими формами новообразований (шваннома, нейрофиброма), выделена редко встречающаяся доброкачественная опухоль **перинейрома.** Нами она описана у больных с нейрофиброматозом [14]. Злокачественные опухоли этой локализации обозначаются термином **“злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов”**, ранее их называли нейрогенной саркомой, нейрофибросаркомой, злокачественной шванномой [66].

В рубрике **менингиом** обращает на себя внимание частое обнаружение в них генетического маркера — мутации в гене NF2 с последующими генетическими нарушениями на разных стадиях прогрессирования.

Выделены варианты менингиом с разной степенью дифференцировки и, соответственно, разной рубрификацией степени злокачественности. Высокодифференцированными (/0) являются **менинготелиальная, фибробластическая, смешанная, псаммоматозная, ангиоматозная, микрокистозная, секреторная, с лимфоцитарной инфильтрацией, метапластическая менингиомы.** Варианты **светлоклеточной, хордоидной, атипической менингиомы** имеют II (/1) степень злокачественности. К “агрессивным” низкодифференцированным новообразованиям оболочек мозга отнесены **папиллярная, рабдоидная и анапластическая менингиомы** (IV (/3)) [66]. Актуальным является определение гормоноактивности и гормонозависимости этих новообразований. По данным морфологических исследований установлены индексы (ИМ) прогестеронположительных рецепторов, что

существенно влияет на выбор лечебной тактики. Этот маркер (ИРП) является прогностически значимым [6, 8].

Актуальна проблема **первичных лимфом** головного мозга. Частота этих новообразований увеличилась в последние два десятилетия [18, 25, 66]. Частично это можно объяснить тем, что у 10% больных СПИДом в терминальной стадии заболевания образуются злокачественные В-клеточные лимфомы головного мозга, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр. Первичные злокачественные лимфомы головного мозга были выделены в классификации ВОЗ в 1979 г., а затем и в последующих классификациях. Фенотипирование лимфом — прерогатива онкогематологов, что отражено в классификациях, представленных Д.Ф. Глузманом на семинарах по гематопатологии (Киев, 2001–2003) [3]. В группе лимфопролиферативных процессов выделены **плазмоцитома и гранулоцитарная саркома** [66].

Современный прогресс в исследовании молекулярных основ наследственных синдромов способствовал пониманию общих механизмов онкогенеза. В настоящее время идентифицированы и секвенированы все гены, ответственные за наследственные опухолевые синдромы, ассоциированные с опухолями ЦНС [42, 73]. Это **нейрофиброматоз 1, при котором образуются:** нейрофибромы, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, оптические глиомы, астроцитомы; **нейрофиброматоз 2:** билатеральные акустические шванномы, периферические шванномы, менигиомы, менингиоангиоматоз, спинальные эпендимомы, астроцитомы, глиальные гемартомы, церебральный кальциноз; синдром Hippel–Lindau — гемангиобластомы; туберозный склероз (синдром Бурневилля): субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы; синдром Li–Fraumeni: астроцитомы, PNET; синдром Cowden: диспластическая ганглиоцитома мозжечка (Lhermitte–Duclos), макроцефалия; синдром Turcot: медуллобластома, глиобластома; невусный базальноклеточный раковый синдром Gorlin протекает с образованием медуллобластом [42].

В разделе опухолей **селлярной области** описываются лишь краниофарингиомы. Подчеркнута необходимость выделять среди них две клинико-анатомические разновидности: адамантинозную и папиллярную, которые различаются характером роста и прогнозом. В этой области, хотя и редко, диагностируют **зернистоклеточную опухоль**, возникающая из клеток нейрогипофиза.

Аденомы гипофиза изъяты из последней редакции опухолей ЦНС, так как они являются эпителиальными (онкоцитомы, апудомы) [15,

19]. В последние годы в связи с расширением молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований существенно изменились представления о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза, в том числе о роли генетических нарушений в его онкогенезе. С учетом существующих представлений о путях цитодифференцирования гипофиза и клинических, иммуногистохимических, ультраструктурных особенностях опухолей гипофиза в настоящее время используют клинко-патологическую классификацию, предложенная S. Asa и S. Ezzat [26, 27].

Существенным отличием от ранее существовавших классификаций является расширение группы мезенхимальных неменинготелиальных опухолей. В нее объединены все новообразования “мягкотканого” происхождения: жировой, сосудистой, фиброзной, мышечной, хрящевой, костной ткани. Этот подход позволил устранить необходимость выделения рубрик опухолей, “врастающих в полость черепа” [5, 10, 18]. В последней классификации ВОЗ исключены кисты и опухолеподобные поражения, клинически сопровождающиеся “масс-эффектом”, поскольку они по своей природе не являются опухолями (пролиферативный процесс) [66].

Таким образом, прогноз заболевания при опухолях ЦНС зависит не только от структурных особенностей и степени злокачественности, но и от локализации и возможности их радикального удаления.

В настоящее время для клиницистов наиболее актуальны вопросы о прогностических маркерах, выявляемых иммуногистохимическими методами, свидетельствующих о потенциальном ответе опухоли на лечебное воздействие. Перспективной и важной является разработка методов “молекулярной диагностики”, фенотипирование опухолей, определения кинетики опухолевой ткани [30, 45, 59, 62, 63, 68].

Генетические отличия клеток опухоли составляют основу современной диагностической методологии — молекулярно-генетической онкодиагностики. Достижения в нейрорадиологии и стереотаксической хирургии, обеспечивающие возможность проведения пункционной биопсии, расширяют возможности верификации объемного поражения ЦНС [49, 51, 64]. Часто нейропатоморфологу приходится ставить диагноз на основании анализа материалов небольшой и фрагментарной биопсии. При этом очень важны клинические характеристики наблюдения. Такая информация должна быть максимально полной и включать данные анамнеза, особенности клиники (включая семейный анамнез) и результаты всестороннего комплексного клинического обследования. Максимально

достоверная диагностика может быть обеспечена лишь при сопоставлении данных морфологического исследования с диагностической и клинической информацией (мультидисциплинарная оценка).

Надеемся, что это сообщение будет способствовать более полному взаимопониманию нейропатоморфологов и нейрохирургов.

### Список литературы

- Белецкий В.К. Основные принципы классификации опухолей нервной системы // Материалы ко 2-му Всесоюз. съезду невропатологов и психиатров. — М., 1936. — С.120–126.
- Бродская И.А. Характеристика степени злокачественности глиальных опухолей головного мозга (морфолого – гистохимическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — К., 1970. — 34 с.
- Глузман Д.Ф., Скляренко Л.Д., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. — К., Моррион, 2003. — 156 с.
- Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. — М., 1999. — 44 с.
- Григорьев Д.Г., Черствой Е.Д., Герасимович А.И. Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы (классификация, частота, определение степени злокачественности, патоморфологическая диагностика): Учеб.-метод. пособие. — М.: МГМИ, 2001. — 72 с.
- Зозуля Ю.А., Кваша М.С. Рецепторы стероидных гормонов, пролиферативная активность и клинико-морфологические особенности менингиом головного мозга // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №2. — С.81–86.
- Зозуля Ю.А., Верхоглядова Т.П., Шамаев, М.И., Малышева Т.А. Гистобиологические припципы классификации опухолей нервной системы и ее клиническое значение // Укр. нейрохірург. журн. — 2001. — №1. — С.32–41.
- Зозуля Ю.А., Кваша М.С., Шамаев М.И. Малышева Т.А. Патогенетический подход к лечению гормонозависимых менингиом головного мозга // Укр. нейрохірург. журн. — 2003. — №2. — С.33–42.
- Классификация опухолей нервной системы / Ярцев В.В., Коршунов А.Г., Непомнящий В.П. и др. // Вопр. нейрохирургии. — 1998. — №1. — С.13–15.
- Мацко Д.Е. О новой классификации опухолей нервной системы ВОЗ // Нейрохирургия и неврология детского возраста. — Спб, 2003. — №1. — С.76–79.
- Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы. — СПб, 1998. — 197 с.
- Международная классификация онкологических болезней (МКБ-0). — 2-е изд. — Женева, 1972. — .112 с.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. — 10-й пересмотр 1987 г. — Женева, 1995. — Т.1, ч.2. — С.557–559.
- Носов А.Т., Малышева Т.А., Квасницкий Н.В. Структурная характеристика нейрофибром при НФ 1-го типа // Укр. мед. альманах. — 2004. — Т.7. — №1. — С.93–96.
- Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство. В 2-х т. / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смолыникова, Д.С. Саркисова. — М.: Медицина, 1993. — Т.1. — С.4–158; Т.2. — С.600–620.
- Пишель Я.В. К вопросу о различиях в степени злокачественности глиобластом головного мозга // Глиомы мозга. — К.: Здоровье. — 1968. — С.5–7.
- Пишель Я.В., Бродская И.А., Клинико – морфологическая характеристика глиобластом головного мозга в отдаленные сроки после оперативного вмешательства // Проблемы нейрохирургии — К., 1967. — С.205–209.
- Пожарисский К.М. Патология и генетика опухолей нервной системы // Арх. Патологии. — 2002. — №1. — С.57–58.
- Роздільський Б.І., Зозуля І.С., Сандуляк Л.І. Основи клініко-морфологічної невропатології. — К.: Здоров'я, 1992. — 240 с.
- Смирнов Л.И. Гистогенез, гистология и топография опухолей мозга. — М.: Медицина., 1959. — 618 с.
- Современные аспекты диагностики и лечения глиом больших полушарий головного мозга. Клинико-морфологический подход к классификации / Голанов А.В., Коршунов А.Г., Лошаков В.А. и др. // Второй съезд нейрохирургов РФ (Нижегород, 16–19 июня. 1998 г.): Материалы съезда. — СПб, 1998. — С.107.
- Хоминский Б.С. Гистологическая диагностика опухолей центральной нервной системы. — М., 1969. — 240 с.
- Хоминский Б.С. Опухоли центральной нервной системы: Многотомное руководство по патологической анатомии. Т.2. Патологическая анатомия нервной системы / Под ред. Б.С. Хоминского. — М., 1962. — С.376–559.
- Яковлев Ю.Л. Клиническая и гистобиологическая характеристика олигодендроглиом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 27 с.
- Ярцев В.В., Коршунов А.Г., Непомнящий В.П. Некоторые аспекты эпидемиологии и классификации опухолей нервной системы // Вопр. нейрохирургии. — 1997. — №3. — С.9–13.
- Asa S.L. Tumors of the pituitary gland / Atlas of Tumor Pathology, Third Series / Fascicle 22 / Eds. Rosai, L.H. Sobin. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology. — 324 p.
- Asa S., Ezzat Sh. Molecular determinants of pituitary cytodifferentiation. Pituitary. — 1999. — V.1. — P.159–168.
- Bailey P., Cushing H. A Classification of the tumors of the glioma group. — Philadelphia, 1926.
- Berardo M.D., Elledge R.M., de Moor C. et al. bcl-2 and apoptosis in lymph node positive breast carcinoma // Cancer. — 1998. — V.82. — P.1296–1302.
- Bigner S.H. Cytogenetics of human brain tumors // Cancer. Genet. Cytogenet. — 1990. — V.47. — P.141–154.
- Bigner S.H., Mark J., Bullard D. et al. Chromosomal evolution in malignant human gliomas starts with specific and usually numerical deviations // Cancer Genet. Cytogenet. — 1986. — V.22. — P.121–135.

32. Bigner S.H., Burger P.S., Wong A.J. et al. Gene amplification in malignant human gliomas: clinical and histopathologic aspects // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1988. — V.47. — P.191–205.
33. Burgart L.J., Robinson R.A., Haddad S.F., Moore S.A. Oncogene abnormalities in astrocytomas: EGFR gene alone appears to be more frequently amplified and rearranged compared with other protooncogenes // *Mod. Pathol.* — 1991.V. 4. — P.183–186.
34. Burger P.C., Scheithauer B.W Atlas of pathology tumors of the central nervous system. — Bethesda: Maryland, 1994. — 680 p.
35. Burger P.C, Dubois P.J, Schold S.C. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme // *J. Neurosurg.* — 1983. — V.58. — P.159–169.
36. Caitellani P. Dorcaratto A., Sin A. et al. Tenascin distribution in human brain tumours // *Acta Neurochir. (Wien).* — 1995. — V.136. — P.44–50.
37. Caroni P., Schwab M.E. Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro // *J. Neurosci.* — 1988. — V.8. — P. 381–2393.
38. Caspar L.E., Fisher B.J., MacDonald D.R. et al. Supratentorial malignant glioma: Patterns of recurrence and implications for external beam local treatment // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1992. — V.24. — P.55–57.
39. Chaffanet M., Chauvin C., Laine M. et al. EGF receptor amplification and expression in human brain tumors// *Europ. J. Cancer.* — 1992. — V.28. — P.11–17.
40. Charles S.M., Kenneth H.C. Glutathione S-transferases and drug resistance // *Cancer. Cells.* — 1990. — V.2. — P.15–22.
41. Chiquel-Ehrismann R. Tenascin and other adhesion modulating proteins in cancers // *Seminars Cancer Biol.* — 1993. — V.4. — P.301–310.
42. Collins V.P. Brain Tumours: Classification & Genes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 2004. — V.75. — P.112–131.
43. Dumas-Duport C. Histopathological grading of gliomas // *Curer. Opin. Neurosurg.* — 1992. — V.5. — P.924–931.
44. Dumas-Duport C., Scheithauer B., O'Fallon J. et al. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method // *Cancer.* — 1988. — V.62. — P.2152–2165.
45. Domagala W., Osborn M. Immunocytochemistry // *Aspiration biopsy. Cytologic interpretation and histologic bases* / Ed. by L.G. Koss, S. Woyke, W. Olszewski. — New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1992. — 55 p.
46. Ehrmann J.Jr., Kolyar Z., Voytesek B. et al. Prognostic factors in astrocytomas: relationship of p53, MDM-2, BCL-2 and PCNA immunohistochemical expression to tumor grade and overall patient survival / *Neoplasma.* — 1997. — V.44. — P.299.
47. Ehrmann J., Jr., Rihakova P., Hlobilkova A. et al. The expression of apoptosis-related proteins and the apoptotic rate in glial tumors of the brain // *Neoplasma.* — 2000. — V.47. — P.151–155.
48. Fearon E.R., Cho K.R., Nigro J.M. et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers // *Science.* — 1990.—V.247. — P.49–56.
49. Fuller G.N. Central nervous system tumors // *Pediatric neoplasia. Morphology and biology* / Ed. D.M. Parham. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven, 1996. — P.153–204.
50. Fuller G.N., Bigner S.H. Amplified cellular oncogenes in neoplasms of the human central nervous system // *Mutation Res.* — 1992. — V.276. — P.299–306.
51. Gown AM. Пособие по диагностической иммуногистохимии. — Сизтл: PhenoPath, 1999. — 92 p.
52. Harsh G.R., Wilson C.B. Neuroepithelial tumors of the adult brain // *Neurological surgery* / Ed. J.R. Youmans. — Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1990. — V.5. — P.3040–3136.
53. Herfarth K.K., Gutwein S., Debus J. Postoperative radiotherapy of astrocytomas // *Seminars Surg. Oncol.* — 2001. — V.20. — P.13–23.
54. Herpers M.J.H., Ramaekers P.C.S., Aldeweireldt J. Co-expression of glial fibrillary acidic protein- and vimentin-type intermediate filaments in human astrocytomas // *Acta Neuropathol.* — 1986. — V.70. — P.333.
55. Higuchi M., 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.
56. Hortega P. Bau und Einteilung der Gliome und Paragliome // *Arch. Espan.de oncol.* — 1932. — №1. — P.411–678.
57. Hsu E., Keene D., Ventureyra E. et al. Bone marrow metastasis in astrocytic glioma // *J. Neurooncol.* — 1998. — V.37. — P.285–293.
58. International Germ Cell Concensus Classification of Malignant Tumors. — 5th ed. — N. Y.: Wiley-Liss, 1997.
59. James C.D., Cariborn E., Dumanski J.P. et al. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages // *Cancer Res.* — 1988. — V.48. — P.5546–5551.
60. Jen J., Harper W., Bigner S.H., et al. Deletion of p16 and p15 in brain tumors // *Cancer Res.* — 1994. — V.54. — P.6353.
61. Jenkins R.B., Kimmel D.W., Moertel C.A. et al. A cytogenetic study of 53 human gliomas // *Cancer Genet Cytogenet.* — 1989. — V.39. — P.253–279.
62. Kantor R.R., Ggardina S.L., Bartolazzi A. et al. Monoclonal antibodies to glutathione S-transferase pi-immunohistochemical analysis of human tissues and cancers // *Int. J. Cancer.* — 1991. — V.47. — P.193–201.
63. Kaufmann A.M., Lichtner R.B., Schimmacher V. et al. Induction of apoptosis by EGF receptor in rat mammary adenocarcinoma cells coincides with enhanced spontaneous tumour metastasis // *Oncogene.* — 1996. — V.13. — P.2349–2358.
64. Kelly P.J., Dumas-Duport C., Kispert D.B. et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms // *J. Neurosurg.* — 1987. — V.66. — P.865–874.
65. Kernohan J.W. et al. Symposium on new and simplified concept of gliomas, simplified classification of gliomas // *Proc. Mayo Clin.* — 1949. — V.24. — P.71–75.
66. Kleihues P., Cavenee W.K. World Health Organization Classification of Tumors of the Nervous System Pathology and genetics of tumours of the nervous

- systemic // World Health Organization classification of tumours. — Lyon, France: IARC Press, 2000.
67. Kleihues P., Burger P.C., Scheithauer B.W. Histological typing of tumours of the central nervous system. — Berlin: Springer-Verlag, 1993.
  68. Komaki R., Fujii T., Perkins P. et al. Apoptosis and mitosis as prognostic factors in pathologically staged N1 nonsmall cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — V.36. — P.601–605.
  69. Korhunov 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.
  70. Krayewski M., Ehrmann J. et al. Immunohistochemical analysis of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1 and Bax in tumors of central and peripheral nervous system origin // *Amer. J. Pathol.* — 1997. — V.150. — P.805.
  71. Lasko D., Cavenee W., Nordenskjold. Loss of constitutional heterozygosity in human cancer // *Ann. Rev. Genet.* — 1991. — V.25. — P.281–314.
  72. Leighton C. et al. Supratentorial low-grade gliomas in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — V.15. — P.1294–1301.
  73. Leon S.P., Zhu B.S., Black P.M. Genetic aberrations in human brain tumors // *Neurosurgery.* — 1994. — V.34, N.4. — P.708–722.
  74. Liberman T.A., Nusbaum H.R., Razon N. et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumors of glial origin // *Nature.* — 1985. — V.313. — P.144–147.
  75. MacDonald D.R. Low-grade gliomas, mixed gliomas and oligodendrogliomas // *Seminars Surg. Oncol.* — 1994. — V.21. — P.236–248.
  76. Matsuda H., Strebel F.R., Kaneko T. et al. Apoptosis and necrosis occurring during different stages of primary and metastatic tumor growth of a rat mammary adenocarcinoma // *Anticancer. Res.* — 1996. — V.16. — P.1117–1121.
  77. Matsukado Y., MacCarty C.S., Kernohan J.W. The growth of glioblastoma multiforme in neurosurgical practice // *J. Neurosurg.* — 1961. — V.18. — P.636–644.
  78. Molenaar W.M., Rorke L.B., Trojanowski J.Q. Neural tumors // *Diagnostic immunopathology* / Ed. R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey / 2-nd ed. — N. Y.: Raven Press, 1995. — 651 p.
  79. Nomura K., Karim A.B.M.F. Нейроэпителиальные опухоли мозга // *Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / Под ред. В.Е. Кратенка.* — Мн.: Белорус. центр науч. мед. информации, 2000. — С.294–300.
  80. Osterlag B. Die Onkotopik der Hirngewachse // *J.Nerv. Ment.Dis.* — 1952. — V.116. — P.726–738.
  81. Penfield W. Classification of gliomas and neuroglia cell types // *Arch. Neurol. Psych.* — 1931. — V.26. — P.745–753.
  82. Ransom D.T., Ritland S.R., Kimmel D.W. et al. Cytogenetic and loss of heterozygosity studies in ependymomas, pilocytic astrocytomas and oligodendrogliomas // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1992. — V.5. — P.348–356.
  83. Russell D.S., Rubinstein L.J. Pathology of tumors of the nervous system. — London, 1989. — 5th ed. — 448 p.
  84. Sasaki H., Yoshida K., Ikeda E. et al. Expression of the neural cell adhesion molecule in astrocyte tumors. An inverse correlation with malignancy // *Cancer.* — 1998. — V.82. — P.1921.
  85. Schachenmayr W., Osborn M. et al. Unexpected immunoreactivities of intermediate filament antibodies in human brain and brain tumors // *Amer. J. Pathol.* — 1991. — V.139. — P.67.
  86. Schmidt E.E., Ichimura K., Reifenberger G., Collins V.P. CDKN2 (p16/MTS1) gene deletion or CDK4 amplification occurs in the majority of glioblastomas // *Cancer Res.*, 1994. — V.54. — P.6321.
  87. Tohyama T., Lee V.M., Rorke L.B., et al. Nestin expression in embryonic human neuroepithelium and in human neuroepithelial tumor cells // *Lab. Invest.* — 1992. — V.66. — P.303.
  88. Trojanowski J.Q. Cytoskeletal proteins and neuronal tumors // *Diagnostic immunopathology* / Ed. R.B. Colvin, A.K. Bhan, R.T. McCluskey / N. Y.: Raven Press, 1988. — 225 p.
  89. Ueki K., Rubio M.P., Ramesh V. et al. MTS1/CDKN2 gene mutations are rare in primary human astrocytomas with allelic loss of chromosome 9p. // *Hum. Molec. Genet.* — 1994. — V.3. — P.1841.
  90. von Deimling A., Bender B., Jahnke R. et al. Loci associated with malignant progression in astrocytomas: a candidate on chromosome 19q // *Cancer Res.* — 1994. — V.54. — P.1397.
  91. Weremowicz S., Kupsky W.J., Morton C., Fletcher J.A. Cytogenetic evidence for a chromosome 22 tumor suppressor gene in ependymoma // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 1992. — V.61. — P.193–196.
  92. Yazdi H.M., Dardick I. Diagnostic immunocytochemistry and electron microscopy. — New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1992. — 248 p.
  93. Ylagan LR, Quinn B. CD44 expression in astrocytic tumors // *Mod. Pathol.* — 1997. — V.10. — P.1239
  94. Zhang G.J., Kimijima I., Watanabe T. et al. Corellation between apoptotic index, bcl-2 proteins expression and progression and prognosis in breast carcinoma (in Japanese) // *Gan To Kagaku Ryoho* 25. — 1998. — V.3. — P.415–421.
  95. Zulch K.J. Principles of the new World Health Organization (WHO) classification of brain tumors // *Neuroradiology.* — 1980. — V.19. — P.59–66.

**Сучасні підходи до класифікації пухлин  
центральної нервової системи  
Шамаєв М.І., Малышева Т.А.**

Наведена остання міжнародна класифікація (ВООЗ) пухлин центральної нервової системи з відповідними коментарями.

**The modern approaches to classification of  
the central nervous system tumours  
Shamaev M., Malysheva T.**

The last international classification (WHO) of tumors of the central nervous system with corresponding comments is presented.