

ність експресії маркерів MMP-1, MMP-3 і MMP-9 при відсутності експресії TIMP-1, знижується площа експресії E-cadherin і збільшується площа експресії  $\beta$ -catenin в поєднанні з атипичною локалізацією даних маркерів. Вивчені маркери можуть бути незалежними факторами прогнозу метастазування і прогресії ембріонального раку яєчка.

**Ключевые слова:** ембріональний рак яєчка, екстрацелюлярний матрикс, міжклітинна адгезія, імуногістохімічне дослідження.

### STATE OF EXTRACELLULAR MATRIX AND CELL ADHESION IN TESTICULAR EMBRYONAL CARCINOMA

Potapov S. M., Halata D. I., Pliten O. M., Sidorenko R. V., Andreev A. V.

**Abstract.** Testicular tumors is the most common oncological pathology and the main cause of oncological mortality in young men. Testicular germ cell tumors (TGCT) account more than 90% of all neoplasia with this localization. After seminoma, embryonal carcinoma (EC) is the most common TGCT.

In recent years the molecular and biological properties of tumors have been actively studied to estimate the risks of further disease progression. Matrix metalloproteinases (MMP) and intercellular adhesion molecules E-cadherin and  $\beta$ -catenin are considered as markers of unfavorable prognosis of malignant neoplasms.

*The purpose of study.* To determine the state of extracellular matrix (ECM) and cell adhesion in testicular EC.

*Object and methods.* The study was performed on the material of 13 removed testicles affected by EC (including 7 cases when EC was a component of mixed TGCT) as well as medical histories of patients who have been examined and treated at the Kharkiv Regional Clinical Center of Urology and Nephrology named after V.I. Shapoval for the period covering 1998-2017.

According to the pathological pTNM classification, all observations of the EC were divided into: tumors of group «1» corresponded to stages  $T_1N_0S_{0-2}$ , group «2» –  $T_2N_{1-3}S_{0-2}$ , group «4» –  $T_{2-3}N_{0-3}S_{0-2}$  with distant metastasis.

For studying of state of ECM and cell adhesion in EC expression of the following immunohistochemical markers were investigated: MMP-1, MMP-3 and MMP-9 with their tissue inhibitor TIMP-1 as well as E-cadherin and  $\beta$ -catenin. For the analysis of digital images was investigated technique that allowed to perform processing of images and receive accurate quantitative data of area (S) and intensity (L) of marker expression. Statistical data processing was performed using the statistical package «STATISTICA 13.3 EN trial version».

*Results.* The study of MMP-1, MMP-3, and MMP-9 in EC revealed an increase of these markers synthesis at tumorous progression. It was found that MMP-1, MMP-3 and especially MMP-9 are involved in the carcinogenesis of EC starting from early stages of tumorous progression. At that significant expression of MMP in the EC point to the tendency of this tumor to aggressive course.

S of E-cadherin expression was increasing and S of  $\beta$ -catenin on the contrary was decreasing during transition from the initial to the late stages of tumorous progression of EC. Besides, «heterogeneities» presented by foci of immunonegative and immunopositive cells with cytoplasmic and/or nuclear staining are indicating loss of intercellular adhesion.

*Conclusion.* In EC at transition from the initial to the late stages of tumorous progression a significant increasing of S and L of MMP expression, as well as a complete absence of TIMP-1 expression were detected. At the progression of EC there is a decrease of S of E-cadherin expression up to its complete reduction and, conversely, an increase of S of  $\beta$ -catenin expression in combination with atypical localization of these markers, reflecting the loss of intercellular adhesion. MMP, their inhibitor TIMP-1, as well as E-cadherin and  $\beta$ -catenin may be independent factors of prognosis of the metastasis and progression in patients with EC.

**Key words:** testicular embryonal carcinoma, extracellular matrix, intercellular adhesion, immunohistochemical investigation.

Рецензент – проф. Старченко І. І.  
Стаття надійшла 04.10.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-254-257

УДК 616.832-006-055.2

Совгіря С. М.

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЛІОБЛАСТОМИ У ЖІНКИ 36-ТИ РОКІВ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

sovhyria@i.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Української медичної стоматологічної академії «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», державний реєстраційний № 0118U004457.

**Вступ.** Гліобластома є однією з найпоширеніших пухлин центральної нервової системи, що складає до

62% всіх астроцитарних пухлин [1], характеризується надзвичайним тканинним і клітинним поліморфізмом із ділянками судинної проліферації та некрозу, вираженим перитуморозним набряком.

Незважаючи на те, що гліобластома є найчастішою первинною пухлиною мозку (до 52% первинних пухлин мозку і до 20% усіх внутрішньочерепних пухлин), за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на 100 тис. населення Європи і Північної Америки реєструється всього 3-4 випадки захворю-

вання [2,3]. Гліобластоми характеризуються інфільтративним ростом і швидким розвитком клінічної симптоматики. Пік захворюваності припадає на 45-55 років, чоловіки хворіють частіше (співвідношення 3:2) [1,3]. Пухлина може локалізуватися в будь-якому відділі півкуль, однак найчастіше – у лобовій і скроневій частках. У мозочку, стовбурові головного мозку і спинному мозку гліобластоми спостерігаються рідко. Може розвиватися із низькостадійних або анапластичних астроцитом (вторинні гліобластоми), але частіше виявляють первинні гліобластоми [4,5,6].

При цьому пухлини головного мозку знаходяться на 3-му місці за темпами зростання захворюваності серед усіх онкологічних новоутворів [7,8]. Незважаючи на всі досягнення сучасної медицини, прогноз для пацієнтів із гліальними пухлинами головного мозку залишається вкрай несприятливим.

Нині у більшості випадків загальноприйнятою є тактика комбінованого лікування, що включає хірургічне втручання і подальшу хіміо- та променевою терапію [6,8]. При проведенні всіх видів лікування показник виживання хворих після 5 років не перевищує 10%, а після 2 років він становить лише 15%. Особливістю перебігу злоскісних гліом є висока схильність до розвитку рецидивів і метастазів. У 60-90% хворих виникають рецидиви (часто на відстані до 2 см від первинної пухлини) [1,8], у 5% можлива поява численних вогнищ після проведеного лікування [8]. Метастазами гліобластоми називають повторно виниклі пухлини поза місцем первинної локалізації, генетично схожі з тканиною первинного вогнища. Вони можуть розміщуватися як у тій самій, так і в другій півкулі; бути екстра- та інтракраніальними (перші зустрічаються значно рідше).

Головний мозок містить велику кількість асоціативних, комісуральних і проєкційних волокон, уздовж кожного з яких можливе поширення пухлини. При розвитку рецидиву гліобластоми середній термін виживання пацієнта становить 30 тижнів. Стандартного підходу до лікування хворих на рецидив злоскісної гліоми не існує. Методами лікування при цьому є: системна хіміотерапія, повторне опромінення і паліативна терапія.

Зважаючи на можливі індивідуальні особливості перебігу даної патології, швидке прогресування та потенційне утворення метастазів, необхідно ретельно вивчати кожен окремий випадок розвитку гліобластом.

**Мета дослідження.** Провести аналіз клінічного перебігу і визначити морфологічні особливості гліоми лобової ділянки лівої півкулі головного мозку у пацієнтки Є., 36 років.

**Об'єкт і методи дослідження.** Із метою реалізації поставленого завдання було проведено ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнтки Є., 36 років; вивчалися анамнестичні дані, результати об'єктивного, лабораторних та інструментальних методів обстеження. Для встановлення морфологічних особливостей гліобластоми посмертно проведено трепанацію черепа з макроскопічним оглядом та забором матеріалу для гістологічного дослідження. Мікропрепарати забарвлювали гематоксилін-еозином.

Виконане дослідження відповідає морально-етичним принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної

асоціації (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законами України.

Робота виконана відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи», затвердженої наказом МОЗ України №6 від 17.01.1995 року та типовим положенням про комісії з питань етики, затвердженого наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 року.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведений ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнтки Є., 36 років показав, що захворювання маніфестувало періодичним головним болем. Після проведеного комплексного медичного обстеження із застосуванням магнітно-резонансної терапії головного мозку та магнітно-резонансної терапії головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням, онкоскринінгу, була направлена до нейрохірургічного відділення. 12.12.2017 проведена операція кістково-пластичної трепанації черепа з тотальним видаленням об'ємного новоутвору лівої лобової частки головного мозку. Гістологічно діагностована гліобластома. Після оперативного лікування хворій була проведена променева та хіміотерапія.

У листопаді 2018 року стан хворої різко погіршився, наростав головний біль, відмічались стійке підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Виявлено рецидив об'ємного новоутвору лівої лобової частки головного мозку. 05.12.2018 року виконано операцію з видалення рецидивного об'ємного новоутвору лівої лобової частки. У післяопераційному періоді діагностовано утворення дефекту твердої мозкової оболони з формуванням підпапоневротичної лікворної кісти, вторинний менінгоенцефаліт. Із цього приводу 28.12.2018 виконано хірургічну операцію видалення післяопераційного кісткового клаптя та усунення післяопераційної лікворної нориці.

У подальшому у пацієнтки розвинувся вторинний менінгоенцефаліт, абсцес лобової частки головного мозку, арезорбтивна внутрішня гідроцефалія. Були проведені наступні хірургічні втручання: 28.02.2019 року – ревізія післяопераційної рани лобової ділянки, видалення абсцесу лобової частки головного мозку, усунення лікворної нориці, вентрикулостомія переднього рогу правого бокового шлуночку; 07.03.2019 року – вентрикуло-перитонеальне шунтування. У зв'язку з приєднанням супутньої легеневої патології, 19.03.2019 року проведено транскутанну пункційно-ділятаційну трахеотомію, а 04.05.19 – дренування правої плевральної порожнини.

07.05.19 у зв'язку з черговим погіршенням стану повторно госпіталізована до блока анестезіології та інтенсивної терапії нейрохірургічного відділення, де раніше неодноразово знаходилась на лікуванні для стабілізації стану. Діагностовано *prolongatio morbi*. Виражений набряк головного мозку. Повнокров'я та паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів.

У стаціонарі обстежена клінічно, лабораторно та інструментально. Показники загального аналізу крові: еритроцити –  $3,49 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін – 103 г/л, кольоровий показник – 0,92, лейкоцити –  $5,9 \times 10^9/л$ , еозинофіли – 2%, паличко ядерні нейтрофіли – 17%,

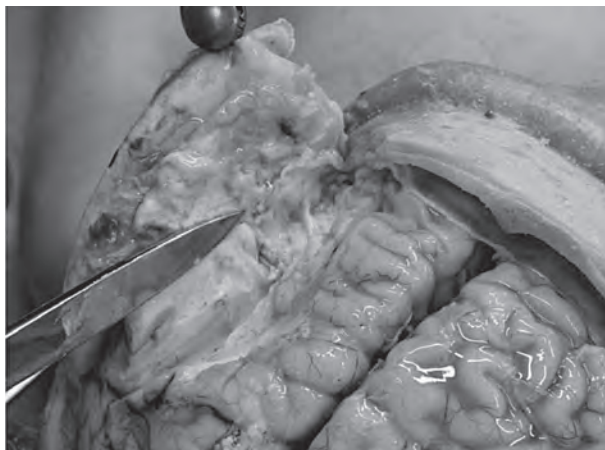


Рисунок 1 – Рецидив новоутвору лівої лобової ділянки з ознаками розпаду. Виразений набряк головного мозку.

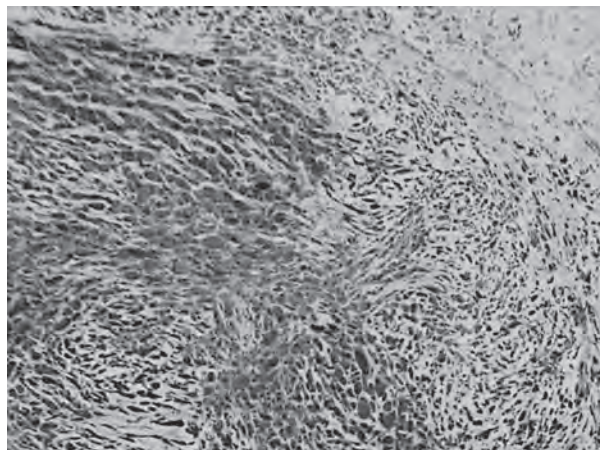


Рисунок 2 – Гліобластома, мультиформна форма. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. ×100.

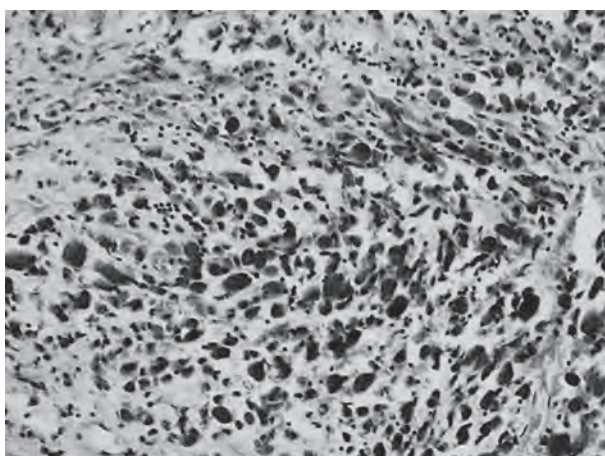


Рисунок 3 – Гліобластома, мультиформна форма. Забарвлення гематоксилін-еозин. 36. ×400.

сегментоядерні нейтрофіли – 42%, лімфоцити – 26%, моноцити – 12%.

Біохімічний аналіз крові: сечовина – 5,2 ммоль/л, креатинин – 54 мкмоль/л, загальний білок – 53,7 г/л, білірубін (загальний, прямий, непрямий) – 5,4/2,1/3,3 мкмоль/л.

Хвора отримувала комплексну терапію, але стан здоров'я прогресивно погіршувався. 09.05.19 була констатована біологічна смерть.

При проведенні патанатомічного розтину після розкриття черепної коробки виявлено новоутвір

лівої лобової частки головного мозку із проростанням у тверду мозкову оболону та стінку лівого бокового шлуночка (рис. 1).

Із боку внутрішніх органів виявлено повнокров'я та ознаки паренхіматозної дистрофії, в легенях явища правобічної нижньодольової пневмонії.

Гістологічне дослідження головного мозку виявило периваскулярний та перичелюлярний набряк, повнокров'я судин, ділянки розростання гліобластоми, по периферії з розростанням великої кількості судин, некрози, крововиливи, наявність гемосидерофагів, дифузну лімфолейкоцитарну інфільтрацію (рис. 2, 3).

Проведений аналіз свідчить про швидке прогресування гліобластоми головного мозку у даної пацієнтки. Тривалість її життя, після встановлення діагнозу, склала 1,5 року. Смерть настала через 6 місяців після виявлення рецидиву пухлини. Ці терміни відповідають середньостатистичним і свідчать про несприятливий прогноз даної патології [1,5].

**Висновок.** Таким чином, гліобластома головного мозку є злоякісною пухлиною, здатною до швидкого прогресування та розвитку рецидивів, характеризується тяжким перебігом, виникненням ускладнень та несприятливим прогнозом для життя пацієнта.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше вивчення індивідуальних особливостей перебігу та структури гліобластоми головного мозку у профільних пацієнтів.

### Література

1. Horiainov SA, Potapov AA, Yhnatenko MA, Zhukov Vlu, Protskyi SV, Zakharova NA, i dr. Metastazy hlyoblastom: retrospektyvnyi analiz seryy yz shesty klynycheskykh nabliudenyi. Voprosy neirokhyrurhy. 2015;2:33-43. [in Russian].
2. Brierley BB. Fighting tumour with humour. The lancet Oncology. 2015;16(8):895-6.
3. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Glioblastoma multiforme: Effect of hypoxia and hypoxia inducible factors on therapeutic approaches. Oncol Lett. 2016;12(4):2283-8.
4. Anvari K, Seilanian TM, Shahidsales S, Motlagh F. Treatment Outcomes and Prognostic Factors in Adult Astrocytoma: In North East of Iran. Iran J. Cancer Prev. 2016;9:4.
5. Bent MJ, Taal W. Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy in glioblastomas? The lancet Oncology. 2014;15(11):473-4.
6. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25(3):93-101.
7. Granovetter M. Potential treatment for a subtype of glioblastoma tumours. The lancet Oncology. 2016;17(5):1467-9.
8. Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective. Discov Med. 2013;15(83):221-30.

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГЛІОБЛАСТОМИ У ЖІНКИ 36-ТИ РОКІВ

Совгіря С. М.

**Резюме.** На основі ретроспективного аналізу історії хвороби жінки 36 років та за результатами патологоанатомічного і гістологічного досліджень вивчалися особливості перебігу та структури гліобластоми



лобової частки головного мозку в даної пацієнтки. Дані патологоанатомічного та гістологічного досліджень свідчать про розвиток у пацієнтки рецидивної гліобластоми лівої лобової частки головного мозку із проростанням у тверду мозкову оболону та стінку лівого бокового шлуночка, яка супроводжується периваскулярним та перицелюлярним набряком, повнокров'ям судин, некрозами, крововиливами, дифузною лімфолейкоцитарною інфільтрацією навколишньої мозкової тканини.

Клінічний випадок підтверджує, що гліобластома головного мозку є злоякісною пухлиною, здатною до швидкого прогресування та розвитку рецидивів, характеризується тяжким перебігом, виникненням ускладнень та несприятливим прогнозом для життя пацієнта.

**Ключові слова:** гліобластома головного мозку, гістологія, патологічна анатомія.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ У ЖЕНЩИНЫ 36-ТИ ЛЕТ

**Совгиря С. Н.**

**Резюме.** На основании ретроспективного анализа истории болезни женщины 36 лет и результатов патологоанатомического и гистологического исследований изучались особенности течения и структуры глиобластомы лобной доли головного мозга у данной пациентки. Данные патологоанатомического и гистологического исследований свидетельствуют о развитии у пациентки рецидивной глиобластомы левой лобной доли головного мозга с прорастанием в твердую мозговую оболочку и стенку левого бокового желудочка, которая сопровождается периваскулярным и перицеллюлярным отеком, полнокровием сосудов, некрозами, кровоизлияниями, диффузной лимфолейкоцитарной инфильтрацией окружающей мозговой ткани.

Клинический случай свидетельствует, что глиобластома головного мозга является злокачественной опухолью, способной к быстрому прогрессированию и развитию рецидивов, характеризуется тяжелым течением, осложнениями и неблагоприятным прогнозом для жизни пациента.

**Ключевые слова:** глиобластома головного мозга, гистология, патологическая анатомия.

### CLINICAL CASE OF GLIOBLASTOMA IN A 36-YEAR-OLD WOMAN

**Sovhyria S. M.**

**Abstract.** Glioblastoma is one of the most common tumors of the central nervous system, accounting for up to 62% of all astrocytic tumors.

Glioblastomas are characterized by infiltrative growth and rapid development of clinical symptoms; incidence in men is higher (3:2 ratio). The tumor can be localized in any portion of the hemispheres, but most often in the frontal and temporal lobes.

Notably, brain tumors rated third in the rise of morbidity among all cancer tumors. Despite all the advances introduced in contemporary medicine, the prognosis for patients with glial brain tumors remains extremely unfavorable.

A high tendency to develop recurrences and metastases is a specific feature of the clinical course of malignant gliomas. 60-90% of patients experience recurrences (often at a distance of up to 2 cm from the primary tumor) and appearance of numerous foci after the treatment is possible in 5% of patients.

Given the possible individual features of the disease, rapid progression and potential formation of metastases, each individual case of glioblastoma development should be carefully studied.

**Purpose.** The paper is aimed at the analysis of the clinical course and morphological features of the left frontal glioma of the 36 year-old patient E.

**Object and methods.** To gain the objectives of the research a retrospective analysis of the 36 year-old patient E. case history was made during which past medical history, findings of physical, laboratory and instrumental examinations were studied. To determine the morphological features of glioblastoma, postmortem craniotomy was performed and subsequent macroscopic analysis and sampling of material for histological study was carried out.

**Results and Discussion.** Findings of the retrospective analysis of the 36 year-old patient E. case history showed that the disease was manifested by a recurrent headache. After a comprehensive medical examination, involving the brain magnetic resonance therapy and brain MRI with contrast, oncoscreening, she was referred to the Neurosurgical Department. On December 12, 2017, craniotomy was performed with total removal of the massive neoplasm of the left frontal lobe of the brain. The diagnosis of glioblastoma was histologically confirmed.

Subsequently, the patient developed secondary meningoencephalitis, abscess of the frontal lobe of the brain, and resorptive internal hydrocephalus. The diagnosis was made: *Prolongatio morbid.* Pronounced cerebral edema was. Plethora and parenchymal degeneration of the internal organs.

Postmortem craniotomy revealed a neoplasm of the left frontal lobe of the brain with proliferation into the *dura mater* and the wall of the left lateral ventricle.

Histological examination of the brain revealed perivascular and pericellular edema, plethora of blood vessels, areas of glioblastoma peripheral proliferation with large number of vessels, necrosis, hemorrhage, presence of hemosiderophages, diffuse lymphocytic infiltration.

The findings of the analysis showed rapid progression of brain glioblastoma in the patient. After the final diagnosis was made her life expectancy was estimated in 1.5 year. The patient died within 6 months following the tumor recurrence. These terms correspond to the average ones and indicate unfavorable prognosis of this pathology.

**Key words:** cerebral glioblastoma, histology, pathological anatomy.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.  
Стаття надійшла 24.09.2019 року*