

УДК: 612.6.054 : 616-006.484.04

Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Рыскельдиев (к.м.н),
Р.Ж. Ауэзова, А.О. Кожахметова, Б.А. Исаханова

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГЛИОБЛАСТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МУТАЦИИ ГЕНА IDH-1

Введение. Глиобластома – это наиболее частая и высоко-злокачественная опухоль головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой. Глиобластомы с мутацией гена IDH-1, возникающей на ранних стадиях дифференцировки опухолевой клетки, имеют более благоприятные показатели общей выживаемости.

Цель исследования. Выявить патоморфологические различия глиобластом с мутацией гена IDH-1 и без мутации данного гена.

Материалы и методы. Патоморфологическому исследованию подверглось 37 случаев глиобластом. Иммуногистохимическое исследование было проведено с антителом Anti-Human IDH-1 (Dianova clone: H09, разведение 1:20).

Результаты. Патоморфологическое исследование глиобластом позволило, в зависимости от клеточного строения, выделить следующие ее виды: мультиформная глиобластома – 23 случая, гигантоклеточная глиобластома – 7 случаев, глиосаркома – 7 случаев.

В IDH-1 позитивных глиобластомах некрозы были очаговыми, с хорошо выраженными псевдопалисадами, фигуры митозов колебались от 9 до 21 в 10 полях зрения, количество пролиферирующих сосудов составило от 5 до 10 в 10 полях зрения. В IDH-1 негативных глиобластомах некрозы были обширными, занимали более 1/2 поля зрения, чаще без псевдопалисадов, количество митозов насчитывалось от 20 до 28 в 10 полях зрения.

Заключение. Исследование показало наличие различий в патоморфологической картине глиобластом с мутацией гена IDH-1 и без нее, а именно в некрозах, фигурах митотической активности и микроваскулярной пролиферации.

Ключевые слова: глиобластома, IDH-1 мутация, патоморфология

Введение

Глиобластома – это наиболее частая и высоко-злокачественная опухоль головного мозга с преимущественно астроцитарной дифференцировкой [6]. Глиобластома составляет до 52% первичных опухолей головного мозга и до 20% всех внутричерепных опухолей, поражает в основном взрослых людей с пиком заболеваемости между 45 и 75 годами, характеризуется низкими показателями выживаемости [1, 2, 3, 4]. Патоморфологическая диагностика глиобластом не сложна, так как данная опухоль имеет свою типичную морфологическую структуру. В тех случаях, когда стоит вопрос дифференциальной диагностики глиобластом с другими мелко-круглоклеточными опухолями (лимфома, нейробластома, метастазы низкодифференцированной карциномы и пр.) применяется иммуногистохимическое исследование [9].

Выделяют первичную глиобластому и вторичную. Вторичная глиобластома развивается из диффузной (grade II) и анапластической (grade III) астроцитомы и имеет более благоприятное течение в отличие от первичной глиобластомы [1, 4, 8, 9]. Поворотным моментом в исследовании глиобластом и создании молекулярной классификации явилось открытие в глиобластомах мутаций гена IDH-1 [12]. Глиобластомы с мутацией гена IDH-1 имеют более благоприятные показатели общей выживаемости, возникают на ранних стадиях дифференцировки опухолевой клетки [5, 7]. Точковые мутации гена IDH-1 в кодоне 132, возникающие в глиобластомах,

являются гетерозиготными и соматическими, и характеризуются заменой пары оснований гуанина на аденин в результате замены аминокислоты аргинина (R) в позиции 132 на гистидин (H) (R132H) [10, 11].

Глиобластомы классифицируются также в зависимости от особенностей их гистологического строения. В последней редакции классификации опухолей ЦНС в качестве отдельных вариантов внесены гигантоклеточная глиобластома и глиосаркома. Обязательными признаками глиобластомы являются: клеточный атипизм, наличие митозов, выраженная сосудистая пролиферация, некрозы [5, 9].

Клиническое течение глиобластом нередко обнаруживает сходство с воспалительными заболеваниями головного мозга типа энцефалита или менингоэнцефалита, а также гемморагическим инсультом. Такое течение опухоли связано с неблагоприятными воздействиями на головной мозг токсических веществ, вырабатываемых в процессе роста и распада опухоли, кровоизлияниями в опухоль [8].

Цель исследования

Выявить патоморфологические различия глиобластом с мутацией гена IDH-1 и без мутации данного гена.

Материалы и методы

Исследование выполнено на архивном и текущем биопсийном материале. Патоморфологическому исследованию подверглось 37 случаев глиобластом, в 18 из которых иммуногистохимически выявлена IDH-1 мутация, что составило 48,6% (рис. 1). Патогистоло-

гическое исследование осуществлялось при помощи микроскопа Axioskop 40, CarlZeiss, Germany, при общем увеличении X100, X200 и X400. Иммуногистохимическое исследование было проведено с антителом Anti-Human IDH1 (Dianova clone: H09, разведение 1:20). Негативный контроль осуществлялся на ткани щитовидной железы.

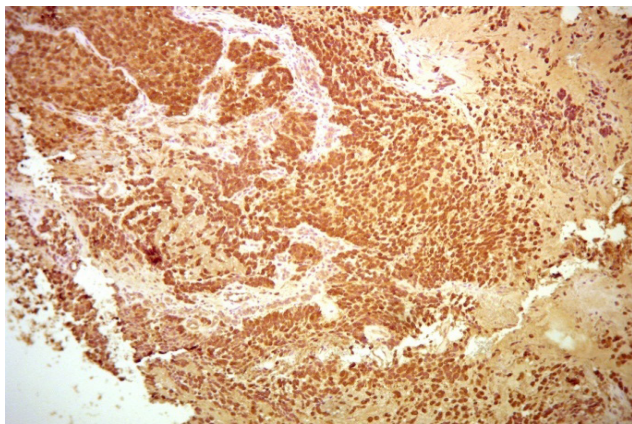


Рисунок 1 – IDH-1-позитивная глиобластома. X 100. ИГХ с антителом Anti-Human IDH1, Dianova clone: H09

Результаты и их обсуждения

Патоморфологическое исследование глиобластом позволило, в зависимости от клеточного строения, выделить следующие ее виды: мультиформная глиобластома – 23 случая, гигантоклеточная глиобластома – 7 случаев, глиосаркома – 7 случаев. При микроскопическом исследовании биопсийного материала была выявлена глиобластома с наличием выраженной ядерной атипии, клеточного полиморфизма, высокой митотической активности, тромбозов сосудов, микроваскулярной пролиферации и некрозов с псевдопалисадными структурами.

Некрозы в глиобластомах выявлялись в 100% случаях. В IDH-1 позитивных глиобластомах некрозы были очаговыми, с хорошо выраженными псевдопалисадами (рис. 2), тогда когда в IDH-1 негативных глиобластомах некрозы были обширные, занимали 1/2 и более поля зрения (рис. 3).

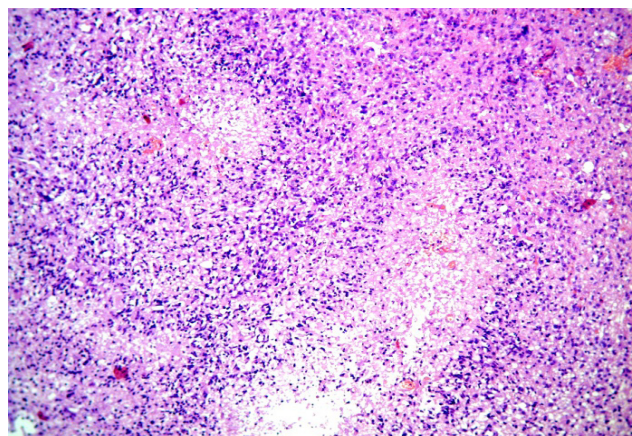


Рисунок 2 – Четко сформированные некрозы с псевдопалисадами. X 100. Окраска гематоксилином и эозином.

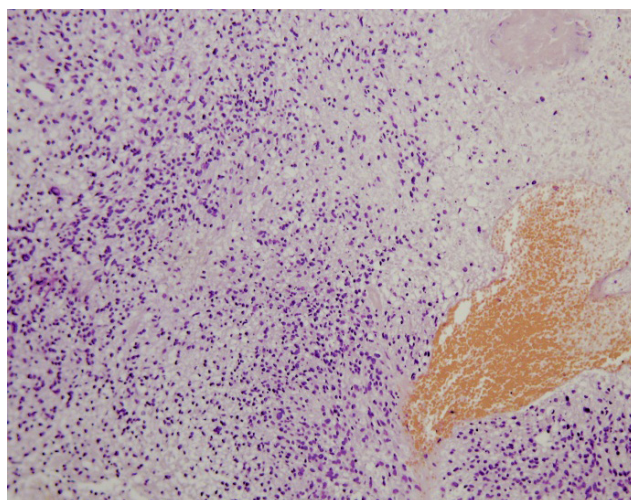


Рисунок 3 – Обширные некрозы, занимающие более 1/2 поля зрения, без псевдопалисадов. X 100. Окраска гематоксилином и эозином.

Количество митозов в IDH-1 позитивных глиобластомах колебалось от 9 до 21 и от 20 до 28 фигур в IDH-1 негативных. Фигуры митоза подсчитывались в 10 полях зрения.

При изучении количества сосудов в IDH-1 позитивных глиобластомах было отмечено, что пролиферирующие сосуды встречались в 100% опухолей и составили от 5 до 10 в 10 полях зрения. Отмечалось увеличение числа новообразованных тонкостенных кровеносных сосудов, образование «сосудистых клубков» представляющих собой конгломераты крупных эндотелиальных клеток и перicyтов зачастую без просвета (рис. 4). В IDH-1 негативных глиобластомах зачастую сосудов определить не представлялось возможным из-за обширных некрозов, в сохранившихся участках определялись гирляндоподобные разрастания пролиферирующих сосудов (рис. 5). Во всех исследуемых глиобластомах в стенке сосудов отмечалось наличие скудной воспалительной инфильтрации.

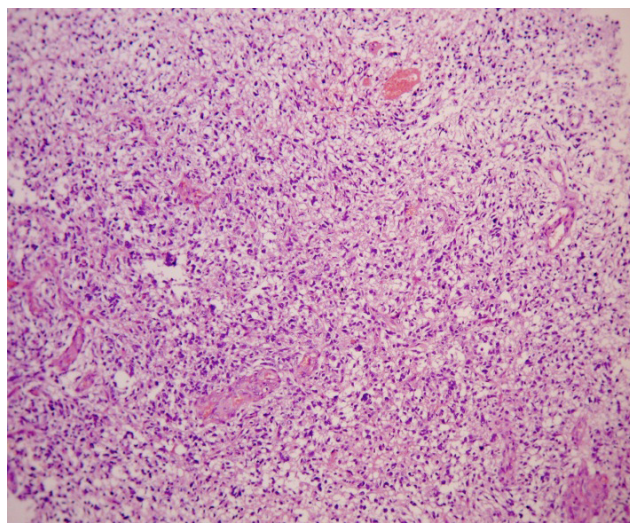


Рисунок 4 – Сформированные сосуды и сосудистые клубочки в глиобластомах. X 100. Окраска гематоксилином и эозином.

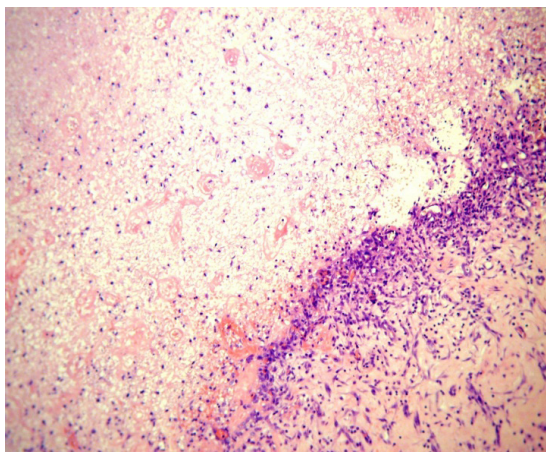


Рисунок 5 – Тени сосудов в некрозе, гирляндоподобные разрастания сосудов по периферии некроза глиобластомы.

X 100. Окраска гематоксилином и эозином.

Заключение

Исследование показало наличие различий в патоморфологической картине глиобластом с мутаций гена IDH-1 и без нее, а именно в некрозах, фигурах митотической активности и микроваскулярной пролиферации. В IDH-1 позитивных глиобластомах некрозы были очаговыми, с хорошо вы-

Таким образом, наше исследование показало наличие различий в патоморфологической картине глиобластом с мутаций гена IDH1 и без нее (см. таблицу 1).

Таблица 1

Патоморфологические признаки глиобластом с наличием и отсутствием мутации гена IDH1

№	Морфологический признак	Глиобlastома с мутацией гена IDH-1	Глиобlastома без мутации гена IDH-1
1	Клеточный атипизм	Выражен	Выражен
2	Некрозы	Очаговые с хорошо выраженными псевдопалисадами	Обширные, более ½ поля зрения, чаще без псевдопалисадов
3	Митозы в 10 полях зрения	От 9 до 20	От 20 до 28
4	Сосудистая пролиферация	В виде сосудистых клубочков	В виде гирляндоподобных разрастаний

раженными псевдопалисадами, фигуры митозов колебались от 9 до 21 в 10 полях зрения, количество пролиферирующих сосудов составило от 5 до 10 в 10 полях зрения. В IDH-1 негативных глиобластомах некрозы были обширными, занимали более ½ поля зрения, чаще без псевдопалисадов, количество митозов насчитывалось от 20 до 28 в 10 полях зрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- David N. Louis et al. WHO Classification of tumors of the Central Nervous System. Lyon. 2007.
- Louis D.N., et al. World Health Organization classification of tumors of the CNS. Lyon: IARC; 2007: 33-50.
- Peter C. Burger, MD et al. Diagnostic pathology, Neuropathology. 2012.
- Zhao S., et al. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 α . Science. 2009 April 10; 324(5924): 261-265.
- Capper D., et al. Characterization of R132H Mutation-specific IDH1 Antibody Binding in Brain Tumors. Brain Pathol. 2010 Jan; 20(1): 245-54.
- Cohen A.L. and Colman H. Glioma Biology and Molecular Markers. Cancer Treat Res. 2015;163:15-30.
- Cheng H.B., et al. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. Tumor Biol. (2013) 34:3555-3559.
- Жукова Т.В., Недзьведь М.К. Клинико-морфологические признаки глиобластомы, контаминированных вирусом простого герпеса. Здоровоохранение: научно-практический ежемесячный журнал. 2007 (N8): 34-39.
- Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. СПб 2015г.
- Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2012г.
- Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2004г.
- Parsons D.W. et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. Science. 2008 September 26; 321(5897): 1807.

ТҮЙІНДЕМЕ

Б.Б. Жетписбаев, Н.А. Рыскельдиев (м.ғ.к.), Р.Ж. Ауэзова, А.О. Кожакметова, Б.А. Исаханова

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

IDH-1 ГЕНІ МУТАЦИЯСЫНЫҢ БАР БОЛУЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ГЛИОБЛАСТОМАЛАРДЫҢ ПАТОМОРФОЛОГИЯСЫ

Кіріспе. Глиобластома – көбінесе астроцитарлық жетілуі болатын бас миының ең жиі кездесетін және қатерлілігі жоғары ісігі. Ісік жасушасы жетілуінің әр түрлі сатыларында пайда болатын IDH-1 генінің мутациясы бар глиобластомалар жалпы өміршеңдіктің қолайлы көрсеткіштеріне ие.

Зерттеу мақсаты. IDH-1 генінің мутациясы бар және осы геннің мутациясы жоқ глиобластомалардағы патоморфологиялық айырмашылықты айқындау.

Материалдар мен әдістер. Патоморфологиялық зерттеуден 37 глиобластома жағдайы зерттелді. Иммуногистохимиялық зерттеу Anti-Human IDH-1 қарсы денесімен (Dianova clone: H09, 1:20 ерітіндісі) жүргізілді.

Нәтижелері. Глиобластомаларды патоморфологиялық зерттеу жасушалық құрылымына қарай олардың мына түрлерін айқындауға мүмкіндік берді: мультинысанды глиобластома – 23 жағдай, алып жасушалы глиобластома – 7 жағдай, глиосаркома – 7 жағдай.

IDH-1 оң глиобластомаларда некроздар ошақты болды, жақсы айқындалған псевдоқоршаулары бар, митоз пішіндерінің саны 10 көру шегінде 9-дан 21-ге дейін, пролиферацияланушы тамырлардың саны 10 көру шегінде 5-тен 10-ға дейін болды. IDH-1 теріс глиобластомаларда некроздар көлемді болды, көру шегінің ½ алып жатты, көбінесе псевдоқоршаулары жоқ, митоздардың саны 10 көру шегінде 20-дан 28-ге дейін.

Қорытындысы. Зерттеу IDH-1 генінің мутациясы бар және мутациясы жоқ глиобластомалардың патоморфологиялық көрінісіндегі айырмашылықтарды, атап айтқанда некроздардағы, митоздық белсенділік пішіндеріндегі және микроваскулярлық пролиферациядағы айырмашылықтарды көрсетті.

Негізгі сөздер: Глиобластома, IDH-1 мутациясы, патоморфология.

SUMMARY

B.B. Zhetpisbayev, N.A. Ryskeldiyev (Cand.Med.Sci.), R.Zh. Auezova, A.O. Kozhakhmetova, B.A. Isakhanova

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan

PATHOLOGY OF GLIOBLASTOMA DEPENDING ON THE PRESENCE IDH-1 GENE MUTATION

Introduction. Glioblastoma is the most common high-grade brain tumor with predominantly astrocytic differentiation. Glioblastoma with IDH-1 gene mutation, that occurs during the early stages of differentiation of tumor cells, have a more favorable overall survival.

Objective. Identification of the pathological differences between glioblastomas with IDH-1 gene mutation and without it.

Materials and methods. 37 cases of glioblastoma were subjected to pathological examination. Immunohistochemical study was performed with the antibody Anti-Human IDH-1 (Dianova clone: H09, 1:20 dilution).

Results. Depending on the cellular structure, pathological examination of glioblastomas allowed to differentiate the following types of glioblastoma:

glioblastoma multiforme – 23 cases, giant cell glioblastoma – 7 cases, gliosarcoma – 7 cases.

There were focal necrosis with pronounced pseudopalisades in the IDH-1 positive glioblastomas, mitotic figures ranged from 9 to 21 in 10 fields of view, the number of proliferating vessels ranged from 5 to 10 in 10 fields of view. In the IDH-1 negative glioblastomas necrosis were extensive and occupied more than ½ of the field of view, often without pseudopalisades, number of mitosis ranged from 20 to 28 in 10 fields of view.

Conclusion. The study revealed the existence of differences in the pathological picture of glioblastomas with mutations of the gene IDH-1, and without it, specifically in necrosis, mitotic activity figures and microvascular proliferation.

Key words: Glioblastoma, IDH-1 mutation, pathomorphology.