на 21,2%. Содержание ДГЭА-S у пациентов 1 группы в возрасте 70-75 лет превышало таковой у пациентов 50-59 лет – на 67,8% ($p<0,05$), во 2 группе – на 58,0% ($p<0,05$). Концентрация тестостерона снижалась и достигла своего максимума в возрасте 70-75 лет. Так, у пациентов с ДГПЖ разница в среднем составила 32,1% ($p<0,05$), с ДГПЖ и НС – 53,8% ($p<0,05$). По данным опросника AMS, симптомы старения мужчины в группах исследования были средней выраженности. С возрастом выраженность симптомов усиливалась. В отношении шкалы IPSS следует отметить, что у пациентов 1 и 2 группы выявлялась умеренная степень выраженности клинических проявлений. У пациентов с ДГПЖ (1 группа) отмечалась умеренная достоверная прямая корреляционная взаимосвязь ЛГ с AMS ($r=0,355$, $p=0,017$), слабая положительная корреляционная связь ЛГ с ДГЭА-S ($r=0,268$, $p=0,075$) и слабая отрицательная связь с тестостероном ($r=-0,229$, $p=0,131$), умеренная корреляция тестостерона с ДГЭА-S ($r=-0,308$, $p=0,05$) и средняя с AMS ($r=-0,555$, $p=0,01$) и IPSS ($r=-0,469$, $p=0,01$). Во 2 группе достоверные корреляционные связи тестостерона отмечались с AMS ($r=-0,313$, $p=0,024$) и IPSS ($r=-0,319$, $p=0,021$). В группе больных с ДГПЖ (1 группа) выявлялась умеренная прямая корреляция ДГЭА-S с AMS ($r=0,430$, $p=0,003$) и IPSS ($r=0,362$, $p=0,015$).

Заключение. Таким образом, у пациентов с сочетанной патологией определялись максимальные величины ЛГ и ДГЭА-S и минимальный уровень тестостерона. Прослеживалась положительная возрастная динамика ЛГ и ДГЭА-S и отрицательная возрастная динамика тестостерона. По данным опросников IPSS и AMS, у пациентов обеих групп определялась средняя выраженность симптомов. Отмечалась выраженность возрастного андрогенного дефицита, как с возрастом, так и наличием сочетанной патологии. Лютеинизирующий гормон и ДГЭА-S достоверно положительно, а тестостерон отрицательно коррелировали с симптомами стареющего мужчины. Отмечалась выраженность ВАД, как с возрастом, так и наличием коморбидного состояния, т.е. сочетания НС с ДГПЖ.

Федорина Т.А., Полетаева С.В., Кожевников И.А., Дедюхина Ю.И.
Первичные лимфомы головного мозга: клинко-морфологическая характеристика

*ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет
(Россия, Самара)*

doi:10.18411/sciencepublic-15-07-2019-02

idsp: sciencepublic-15-07-2019-02

Аннотация

В данной статье рассмотрены проблемы морфологической диагностики первичных лимфом головного мозга. Проанализированы характерные особенности лучевой визуализации и гистологической картины данной патологии. Обоснована необходимость использования иммуногистохимического метода для верификации диагноза первичной лимфомы центральной нервной системы. Определены опухоли, требующие проведения дифференциальной диагностики с лимфомами головного мозга.

Ключевые слова: иммуногистохимический метод, первичная лимфома головного мозга, первичные опухоли головного мозга, CD20.

Введение

Первичные лимфомы головного мозга составляют 2,4-3% всех новообразований головного мозга и 4-6% всех экстракраниальных лимфом. Лимфомы могут быть представлены одиночными и множественными очагами, могут имитировать опухоли другого гистогенеза, например, злокачественные глиомы, в случае выраженной инфильтративной границы, или метастазы – при наличии четкой границы. При этом перитуморальный отек головного мозга при лимфомах, как правило, меньше. Затрудняет диагностику также диффузный характер роста в гистологических микропрепаратах, характерный для многих опухолей иного происхождения. Размеры клеток варьируют от крупных, атипичных, до мелких, мономорфных. Для дифференциальной диагностики необходимо использование иммуногистохимического метода. В основе исследования лежит цель повысить точность морфологической диагностики первичных лимфом головного мозга. Морфологическое исследование новообразований головного мозга ответственным этапом диагностического процесса, так как помогает выделить опухоли, чувствительные к лучевой терапии и химиотерапии. ИГХ-исследование является вспомогательным методом, позволяющим установить гистогенез и помочь в оценке степени злокачественности опухоли головного мозга.

Методы и принципы исследования

Нами был проведен анализ клинических данных, результатов данных КТ и МРТ, исследовано 72 микропрепарата, окрашенных гематоксилином и эозином, и 80 – окрашенных иммуногистохимически, от 15 пациентов ГБУЗ СОКОД, за 2006-17 гг. В исследование не включали наблюдения вторичного поражения ЦНС при наличии системного заболевания.

Основные результаты

В работе ставились следующие задачи:

Осуществить гистогенетическую диагностику первичных лимфом головного мозга;

Определить прогноз опухолевого заболевания;

Установить частоту встречаемости первичных лимфом головного мозга по полу, возрасту и локализации новообразований у пациентов ГБУЗ СОКОД за 2006-2017 годы.

Выделить гистологический ряд опухолей головного мозга для дифференциальной диагностики.

Распределение пациентов по полу: мужчин – 9, женщин – 6, медиана возраста 63,5 года. В структуре наблюдений преобладали лимфомы супратенториальной локализации (13), инфратенториальные лимфомы (мозжечка) – 2 набл. В 9 наблюдениях было выявлено поражение паравентрикулярной зоны, в 4 – поражение лобных долей. У 8 пациентов диагностирован солитарный очаг, у 7 – множественные очаги. 3 пациента имели положительный ВИЧ-статус. До иммунофенотипирования лимфомы (в консультативных наблюдениях) ошибочно интерпретировали как герминогенные опухоли, медулло-бластомы, нейробластомы, мелкоклеточные глиобластомы, олигодендроглиомы, метастазы мелкоклеточной карциномы.

Клиническое наблюдение №1

Женщина, 1986 г.р., Жалобы: на периодические головные боли, головокружение, тошноту, шаткость походки, неустойчивое равновесие, усталость, похудание на 4 кг за 2 недели. На МРТ в левой гемисфере мозжечка определяется зона изменённого уровня

МР-сигнала, размерами 24.5х18 мм. В правой гемисфере мозжечка определяется зона патологически изменённого уровня МР-сигнала, размерами до 9х7.5 мм.

Патогистологическое заключение после исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином: «Гистологическая картина эмбриональной нейроэпителиальной опухоли. Схожее гистологическое строение имеют: полушарная нейробластома и медуллобластома. С учетом локализации опухоли, можно думать о десмопластической медуллобластоме мозжечка. Для постановки диагноза необходимо ИГХ-исследование».

При ИГХ исследовании использовали антитела к маркерам: CD20, CD5, CD3, Циклин D1, CD 45, BCL-2, BCL-6, Ki 67, GFAP, Vimentin, S-100, CD 34, Melan A, Синаптофизин, панцитокератин, цитокератин 18, ЕМА, PLAP. При окрашивании с антителами CD-20 выявлена диффузная мембранная экспрессия неопластическими клетками. В части клеток определяется экспрессия при окрашивании с антителами к EBV. Элементы опухоли диффузно экспрессируют виментин, и негативны при реакции с антителами к CD3 и CD5 (внутренний контроль – реактивные лимфоциты), S100 (внутренний контроль - реактивные гистиоциты), GFAP, (внутренний контроль - глиальные клетки), Synaptophysin, ЕМА, Melan A. Ядерная экспрессия Ki 67 выявлена более чем в 80% клеток.

Заключение: при исключении системного поражения - гистологическое строение и иммунофенотип первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы головного мозга, CD20(+) более 80% клеток.

Клиническое наблюдение №2

Женщина, 1946 г.р., Жалобы: на образование в лобной области слева.

На МРТ В левой лобной области, с распространением на чешую лобной кости, в наружные мягкие ткани и частично интракраниально, определяется патологическое образование с размерами 34х29 мм. Оно инфильтрирует кость на протяжении 30 мм.

Патогистологическое заключение после исследования препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином: мелкокруглоклеточная опухоль. Для дифференциальной диагностики (анapластическая менингиома\лимфома\метастаз мелкоклеточной карциномы) необходимо - ИГХ-исследование.

При ИГХ исследовании использовали антитела к маркерам: CD20, CD5, CD3, Циклин D1, CD 45, BCL-2, BCL-6, Ki 67, GFAP, Vimentin, S-100, CD 34, Melan A, Синаптофизин, пан-цитокератин, цитокератин 18, ЕМА, PLAP

Элементы опухоли диффузно экспрессируют виментин. При окрашивании с антителами CD-20 выявлена диффузная мембранная экспрессия неопластическими клетками. Выявлена негативная реакция с антителами к CD3 и CD5 (внутренний контроль – реактивные лимфоциты), S100 (внутренний контроль - реактивные гистиоциты), GFAP(внутренний контроль - глиальные клетки), Synaptophysin, ЕМА, Melan A. Ядерная экспрессия Ki 67 выявлена более чем в 80% клеток.

Заключение: при исключении системного поражения - гистологическое строение и иммунофенотип первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы головного мозга, CD20(+) более 80% клеток.

При ИГХ исследовании во всех наблюдениях диагностирован CD20-позитивный фенотип. Наблюдалась положительная экспрессия других маркеров: BCL-6 (12), MUM1 (11), CD138 (2), BCL2 (13), CD10 (4). Индекс Ki67 превышал 70% в 5 наблюдениях, 80% – в 10 набл. Маркер EBV, свидетельствующий об участии в патогенезе лимфомы вируса Эпштейн-Барр, выявлен в 5 наблюдениях лимфом, в т.ч. в 3 у ВИЧ-

инфицированных пациентов в стадии СПИД. Во всех наблюдениях сделано заключение о первичной диффузной В-крупноклеточной лимфоме головного мозга.

Заключение

Морфологическая диагностика первичных лимфом может быть затруднена сходством со многими опухолями и требует обязательного применения иммуногистохимического метода для дифференциальной диагностики. Мелкоклеточные опухоли представляют собой гетерогенную группу, включающую как первичные опухоли головного мозга (лимфома, вариант рабдомиосаркомы, эмбриональные опухоли, в т.ч. атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, гемангиоперицитома, герминогенноклеточная опухоль, мелкоклеточные варианты глиальных опухолей), так и метастатические (мелкоклеточная карцинома легкого, мелкоклеточные нейроэндокринные карциномы других первичных локализаций, медуллярная карцинома щитовидной железы, меланома, саркома Юинга, мелкоклеточные типы сарком и др.). При назначении кортикостероидной терапии, индуцирующей быстрый апоптоз клеток, или при попадании в биоптат участка распада опухоли с массивной зоной некроза, существует риск ошибочной интерпретации смешанного Т- и В-клеточного инфильтрата как воспалительного. При выявлении в неопластическом инфильтрате большого количества реактивных перивасальных CD3-позитивных Т-лимфоцитов необходимо указывать в заключении в связи с благоприятным прогностическим значением.

1. Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). – СПб., 1998, с. 132-145
2. Коршунов А.Г. Иммуногистохимия в дифференциальной диагностике первичных и метастатических опухолей головного мозга // Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. – Казань, 2014. – С.171-175.
3. Мацко Д. Е., Соколова И.А. Роль иммуногистохимии в современной нейроонкологии / Мат. конф. «Поленовские чтения». – СПб, 2006. - С. 202- 204.
4. Мацко Д.Е., Ковальский Г.Б. Инструкция по принципам унифицированной диагностики и регистрации опухолей центральной нервной системы. – СПб., 2010.
5. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Сафаров Б.И., Мацко Д.Е. Метастатические опухоли головного мозга. – СПб. 2010.
6. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шуваев В.А., Шмидт А.В., Фоминых М.С., Потихонова Н.А., Губарина Н.К., Абдулкадыров К.М. Первичная диффузная В-клеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. Вестник гематологии. 2011;7(3):22-34.
7. Губкин А.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Криволапов Ю.А., Пересторонина Т.Н., Капланская И.Б., Лошаков В.А., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Кравченко С.К. Первичные лимфопролиферативные заболевания центральной нервной системы. Клиническая онкогематология. 2008;1(4):323-333
8. Волошин С.В., Криволапов Ю.А., Шуваев В.А., Шмидт А.В., Фоминых М.С., Потихонова Н.А., Губарина Н.К., Абдулкадыров К.М. Первичная диффузная В-клеточная лимфома центральной нервной системы: современные представления о патогенезе, диагностике и принципах лечения. Вестник гематологии. 2011;7(3):22-34.
9. Ковалева АЗ, Симонян В.А., Евтушенко С.К. и др. Первичная лимфома головного мозга (случай из практики). Международный неврологический журнал. 2010; 3: 33.
10. Григорьев Д.Г., Черстой Е.Д., Герасимович А.И. Опухоли и опухолеподобные процессы центральной нервной системы (классификация, частота, определение степени злокачественности, патоморфологическая диагностика): Учеб.-метод. пособие.
11. Шакунов А.Н. Морфологическая диагностика опухолей ЦНС: авто-реф. дис. . канд. мед. наук / А.Н. Шакунов. Ростов-н/Д, 1990. - 28 с.