

ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов	5	5.1.5. Осложнения транскраниального удаления краниофарингиом	67
Предисловие	7	5.1.6. Эндоскопическая ассистенция в транскраниальной хирургии краниофарингиом	69
Список сокращений и условных обозначений	9	5.2. Эндоназальная трансфеноидальная хирургия краниофарингиом	73
Глава 1. Этапы развития хирургического лечения краниофарингиом	10	Глава 6. Интенсивная терапия в послеоперационный период у пациентов с краниофарингиомами	92
Глава 2. Гистогенетические особенности	14	6.1. Интенсивная терапия раннего послеоперационного периода у пациентов с краниофарингиомами при неосложненном течении послеоперационного периода	92
2.1. Эмбриогенез гипофиза	14	6.1.1. Общие принципы интенсивной терапии	92
2.2. Терминология	16	6.2. Интенсивная терапия при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с краниофарингиомой	94
2.3. Гистологические особенности краниофарингиом	18	6.2.1. Коррекция надпочечниковой недостаточности	94
2.3.1. Адамантиномоподобные краниофарингиомы	18	6.2.2. Коррекция вторичного гипотиреоза при осложненном течении послеоперационного периода	95
2.3.2. Папилломатозные краниофарингиомы	20	6.2.3. Водно-электролитные нарушения	95
2.3.3. Особенности иммуноморфологии краниофарингиом	22	6.2.4. Неврологическая симптоматика при осложненном течении послеоперационного периода у пациентов с краниофарингиомой	98
2.4. Топографо-анатомическая классификация краниофарингиом	23	6.2.5. Дыхательные нарушения у пациентов после удаления краниофарингиомы	99
2.5. Гипоталамус. Современные представления о пространственной и функциональной организации	29	6.2.6. Нарушения системной гемодинамики у пациентов после удаления краниофарингиомы	99
Глава 3. Клинические проявления краниофарингиом	34	6.2.7. Нарушения терморегуляции у пациентов после удаления краниофарингиомы	99
3.1. Нейроофтальмологические синдромы	34	6.2.8. Назальная ликворея	99
3.2. Эндокринные проявления краниофарингиом	36	6.2.9. Менингит	100
3.3. Гипертензионный синдром	42	Глава 7. Особенности нарушения кровообращения мозга у больных с краниофарингиомой	104
3.4. Краниобазальные симптомы	42	Глава 8. Рецидивирующие краниофарингиомы	109
3.5. Психозомоциональные и психические проявления краниофарингиом	43		
Глава 4. Особенности рентгенологической диагностики краниофарингиом	45		
Глава 5. Хирургическое лечение краниофарингиом	50		
5.1. Микрохирургическое транскраниальное удаление	50		
5.1.1. Удаление эндосупраселлярных краниофарингиом	51		
5.1.2. Удаление стебельных краниофарингиом	53		
5.1.3. Удаление гигантских кистозных краниофарингиом	56		
5.1.4. Удаление краниофарингиомы III желудочка	61		

Глава 9. Паллиативные методы лечения краниофарингиомы.	116	10.7. Радиохирургия.	129
9.1. Дренажирование кистозных полостей.	116	10.8. Гипофракционирование	130
9.2. Внутрикистозная брахитерапия.	119	10.9. Токсичность	130
9.3. Ликворошунтирующие операции при краниофарингиоме.	121	10.9.1. Зрительные нарушения.	130
Глава 10. Лучевая терапия и радиохирургия при краниофарингиомах	124	10.9.2. Эндокринные нарушения.	131
10.1. Введение	124	10.9.3. Когнитивные и нейропсихологические нарушения.	131
10.2. Лучевая терапия	124	10.9.4. Собственный опыт.	131
10.3. Стереотаксическое облучение при патологии головного мозга	125	10.10. Клинические примеры	132
10.4. Этапы стереотаксического лучевого лечения	125	10.11. Заключение.	136
10.5. Методики облучения.	127	10.12. Практические рекомендации	137
10.6. Стандартное фракционирование	128	Глава 11. Результаты лечения краниофарингиомы.	140
		Заключение	142
		Предметный указатель.	144

ПРЕДИСЛОВИЕ

Краниофарингиомы — опухоли хиазмально-селлярной области, развивающиеся из эмбрионального эпителия, — более столетия вызывают особый интерес нейрохирургов. В связи с доброкачественной природой и локализацией в наиболее сложной анатомической области удаление этих опухолей представляет увлекательную и одновременно очень сложную и рискованную задачу.

До того как для удаления краниофарингиом стали использоваться хирургический микроскоп и соответствующий инструментарий, результаты попыток их радикального удаления были разочаровывающими из-за высокой смертности и частоты тяжелых осложнений. Даже знаменитый Кушинг, один из первых, кто стал удалять краниофарингиомы и имел наибольший опыт их лечения, называл краниофарингиомы «the most formidable intracranial tumors» (наиболее «неприступные» интракраниальные опухоли). В его понимании проблема лечения краниофарингиом — это вызов для нейрохирурга.

С использованием микрохирургической, а затем и эндоскопической техники для удаления краниофарингиом, совершенствованием диагностики, разработкой принципов интенсивной терапии и ряда других новаций результаты лечения этих опухолей существенно улучшились. В то же время остается еще много пока не решенных проблем, особенно при рецидивах опухоли.

Ситуация радикально изменилась, когда при удалении труднодоступных опухолей стали применяться микроскоп и соответствующий инструментарий.

Микрохирургическое удаление краниофарингиом стало той проблемой, которая глубоко заинтересовала меня полвека назад и продолжает интересовать в настоящее время.

За этот период мне «посчастливилось» прооперировать не менее 1500 больных с краниофарингиомами, как первичных, так и при возникновении рецидивов. Первоначально мной руководила убежденность, что радикальное микрохирургическое удаление краниофарингиом — ключ к решению проблемы. Однако накопленный за многие десятилетия опыт оказался далеко не однозначным. Удовлетворение и даже энтузиазм, вызванные успешным удалением, казалось бы, неоперабельных опухолей, сменялись разочарованием и чувством бессилия после неудач, серьезных осложнений и даже смерти больных.

С годами пришло убеждение, что хирургия, даже самая совершенная, не может решить всех проблем лечения больных с краниофарингиомами. К подобному убеждению пришло большинство хирургов, занимавшихся хирургическим лечением краниофарингиом.

К счастью, одновременно с совершенствованием диагностики, хирургической техники, методов послеоперационного лечения и коррекции нарушенных эндокринных функций стал успешно развиваться метод эффективного лечения не полностью удаленных или рецидивировавших опухолей с помощью стереотаксически ориентированного фокусированного облучения.

В 2005 г. в институте впервые в стране был создан центр радиохирургии и лучевой терапии, в котором для облучения опухолей стали использовать наиболее совершенные установки «Гамма-нож» и «Кибернож», электронный ускоритель «Новалис». И за короткий период был накоплен впечатляющий опыт лечения 700 больных, убедительно доказавший, что результаты, полученные после облучения не полностью удаленной опухоли, равнозначны тотальному удалению.

Следующим важным шагом в совершенствовании результатов лечения краниофарингиом было использование трассфеноидального метода их удаления, сначала микрохирургического, а затем и эндоскопического.

С годами в институте накопился уникальный опыт лечения пациентов с краниофарингиомами, как детей, так и взрослых (около 4000 наблюдений), существенно превышающий опыт других клиник, занимающихся лечением пациентов с краниофарингиомами.

В разные периоды производился анализ лечения больших групп больных, леченных разными методами. Так, в 1992 г. В.И. Матвеев на материале 346 наблюдений оценил преимущества микрохирургического удаления краниофарингиом, в результате которого более чем в 2 раза увеличилась радикальность удаления и существенно снизилось число рецидивов.

В 2000 г. Ж.Б. Семенова проанализировала эффективность транскраниального микрохирургического удаления краниофарингиом (у детей и взрослых) за период 1987–2000 гг. (512 наблюдений).

В 2010 г. были подытожены результаты комбинированного лечения детей с краниофарингиомами (300 наблюдений) с использованием сфокусированного облучения.

В 2023 г. подвели итоги результатов трансфеноидального эндоскопического удаления краниофарингиом (320 пациентов). В 2024 г. представлены результаты лечения краниофарингиом (398 пациентов) у взрослых с использованием разных методов.

В настоящем издании собраны данные об эффективности разных методов лечения краниофарингиом. Некоторые из них со временем потеряли свою ценность, тем не менее мы считаем важным упомянуть и о них, поскольку проявление краниофарингиом крайне разнообразно, нередко возникают необычайно сложные клинические ситуации, особенно у больных с рецидивирующими краниофарингиомами, и знание о всех возможных способах помочь пациенту может оказаться необходимым.

Одна из наиболее значимых особенностей краниофарингиом — сочетание доброкачественной природы опухоли с невозможностью ее тотального удаления при инфильтрации опухолью жизненно важных структур (гипоталамус, зрительные пути, сосуды).

Больные с не полностью удаленными опухолями могут продолжать жить на протяжении десятилетий. Медленное неуклонное прогрессирование заболевания сопровождается неизбежными осложнениями, требующими хирургической коррекции.

Неправильно выбранный метод лечения в самом начале болезни может стать причиной разнообразных, порой неожиданных осложнений.

В связи с этим мы считали важным не только поделиться достижениями, но и рассказать о неудачах и даже трагических исходах недостаточно продуманного лечения.

Мы надеемся, что это руководство, написанное коллективом сотрудников НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, заинтересует не только нейрохирургов, но и неврологов, эндокринологов, специалистов интенсивной терапии и других специалистов.

В написании издания принимали участие большое количество сотрудников разных отделений и лабораторий института (центра). Особое место в ней занимают ссылки на классическую, в моем понимании, работу В.В. Грехова (докторскую диссертацию), посвященную изучению анатомических и гистологических вариантов краниофарингиом. К сожалению, эти результаты не были своевременно опубликованы, в связи с чем мы посчитали оправданными многочисленные ссылки на собранный автором уникальный материал.

Коновалов Александр Николаевич,

д-р мед. наук, профессор,
академик РАН, нейрохирург,
почетный президент ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Глава 2

Гистогенетические особенности

Коршунов А.Г., Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Семенова Ж.Б., Коновалов А.Н., Кутин М.А.

2.1. ЭМБРИОГЕНЕЗ ГИПОФИЗА

Гипофиз формируется из двух отдельных эктодермальных закладок, которые позднее объединяются (рис. 2.1). В 1838 г. Rathke доказал, что в период эмбриогенеза из первичной ротовой трубки образуется мешкообразное выпячивание (впоследствии названное карманом Ратке), из которого в дальнейшем развиваются передняя доля гипофиза и железистые клетки, расположенные вдоль щели гипофиза [1].

Карман Ратке возникает как эктодермальный вырост стомодеального углубления (первичной ротовой полости), располагается вдоль средней линии и растет по направлению ко дну промежуточного мозга (рис. 2.2).

Первые признаки формирования кармана Ратке появляются на 21-й день эмбрионального развития. Другая закладка гипофиза представляет собой углубление воронки, которая образуется в дне промежуточного мозга. Эта ткань также имеет эктодермальное происхождение, но ее гистологическое строение вследствие возникновения из нервной трубки отличается от строения ее эпителиальной части, образующейся из выстилки кармана Ратке. Из нейрального выбухания стенки III желудочка развиваются воронка, стебель и задняя доля гипофиза.

В дальнейшем карман Ратке удлиняется, и его конец очень близко подходит к инфундибулярному отростку. Гипофизарный ход, соединяющий карман Ратке с ротоглоткой, подвергается редукции, из эпителия, образующего карман Ратке, формируется передняя доля гипофиза [2].

Между передней и задней долей формируется межзачаточная доля гипофиза. У детей межзачаточная доля гипофиза представляет собой полость щелевидной формы, выстланную однослойным, реже многослойным, кубическим или цилиндрическим, иногда мерцательным эпителием. У взрослых эта щель превращена в отдельные небольшие рудиментарные кисты

со стенками той же структуры. Между кистами располагаются отдельные клетки железистого эпителия передней доли гипофиза.

Полость кармана Ратке в постнатальный период остается в виде узкой щели, проникающей в ножку гипофиза. Часть клеток кармана Ратке сохраняется в эмбриональном состоянии на всем протяжении гипофизарного хода либо в самом гипофизе.

В норме комплексы эмбрионального эпителия встречаются в инфундибуло-гипофизарной области в 30–34% случаев [2–5]. Каждое отщепление состоит из скоплений 5–15 крупных эпителиальных клеток полигональной формы. В типичных случаях оно округлой формы, окружено ободком из клеток, расположенных в виде палисада, в других случаях оно состоит из скоплений однородных клеток и в третьих — из плоского эпителия.

Кроме того, Kiyono и Carmicheal [3] была отмечена неоднородность клеточного состава этих скоплений в зависимости от локализации. На месте редуцированного гипофизарного хода скопления эмбрионального эпителия состоят из плоского чешуйчатого эпителия, тогда как в инфундибулярной области они сохраняют сходство с эмбриональным эпителием первичной ротовой полости. Комплексы эмбрионального эпителия в норме могут оставаться в «спокойном» состоянии до глубокой старости, но именно они, по мнению большинства авторов, являются источником возникновения КФ [4, 5].

Этим клеточным скоплениям не придавалось большого значения, пока J. Erdheim (1904) впервые не установил их связь с эмбриогенезом гипофиза [6] и не предположил, что именно из клеток кармана Ратке, не подвергшихся обратному развитию, возникают КФ.

В настоящее время общепринята теория возникновения адамантиномоподобных краниофарингиом (АКФ), составляющих основную массу всех КФ (85%), из не подвергшихся обратному развитию кле-

ток кармана Ратке. АКФ могут возникать вдоль всего гипофизарно-гипоталамического хода: в турецком седле, в стебле гипофиза и инфундибулярной части III желудочка (в редких случаях ниже седла) [4–8].

Схемы, взятые из работ Cigis, позволяют понять возникновение АКФ, разных топографических групп АКФ в зависимости от формирования мягкой мозговой оболочки, покрывающей воронку и ножку гипофиза.

Схожие данные были обнаружены и другими исследователями. Так, Frazier и Alpers (1932) [7] указывают, что в период эмбриогенеза остатки гипофизарного хода могут подвергаться значительному смещению. Erdheim обнаружил дистопированные комплексы эмбрионального эпителия в мягких мозговых оболочках инфундибулярной области [6], а позже, в 1965 г., аналогичные скопления в мягких мозговых оболочках были описаны В.В. Греховым [4].

Забегая вперед, обратим внимание на данную особенность, поскольку именно из этих скоплений эмбрионального эпителия могут формироваться гигантские кистозные КФ, первично возникающие в субарахноидальном пространстве и распространяющиеся по нему в различных направлениях.

Скопления комплексов многослойного плоского эмбрионального эпителия в туберо-гипофизарной и в верхней инфундибуло-гипофизарной области были впервые описаны Luschka в 1860 г. По его описанию, эти скопления состоят из крупных клеток полигональной формы с зернистой цитоплазмой и хорошо очерченным ядром. Предполагается, что в результате метаплазии многослойного плоского эпителия инфундибуло-гипофизарной области у больных преимущественно взрослого возраста возникают папилломатозные КФ (ПКФ) (составляющие около 15% всех КФ).

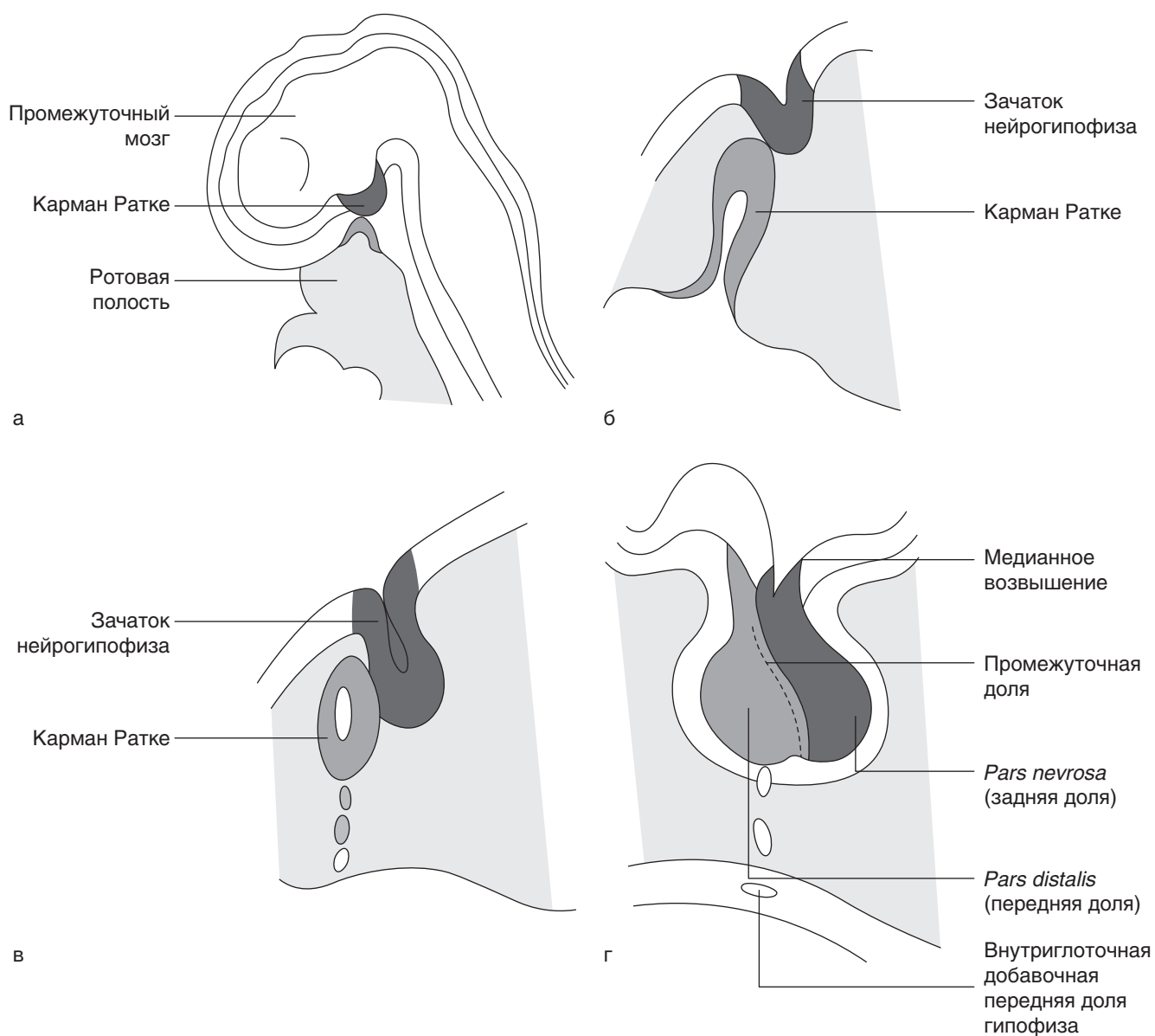


Рис. 2.1. Схема эмбрионального развития гипофиза человека по Srotoretti-Schefer: а — 24 дня; б — 6 нед; в — 8 нед; г — поздние сроки

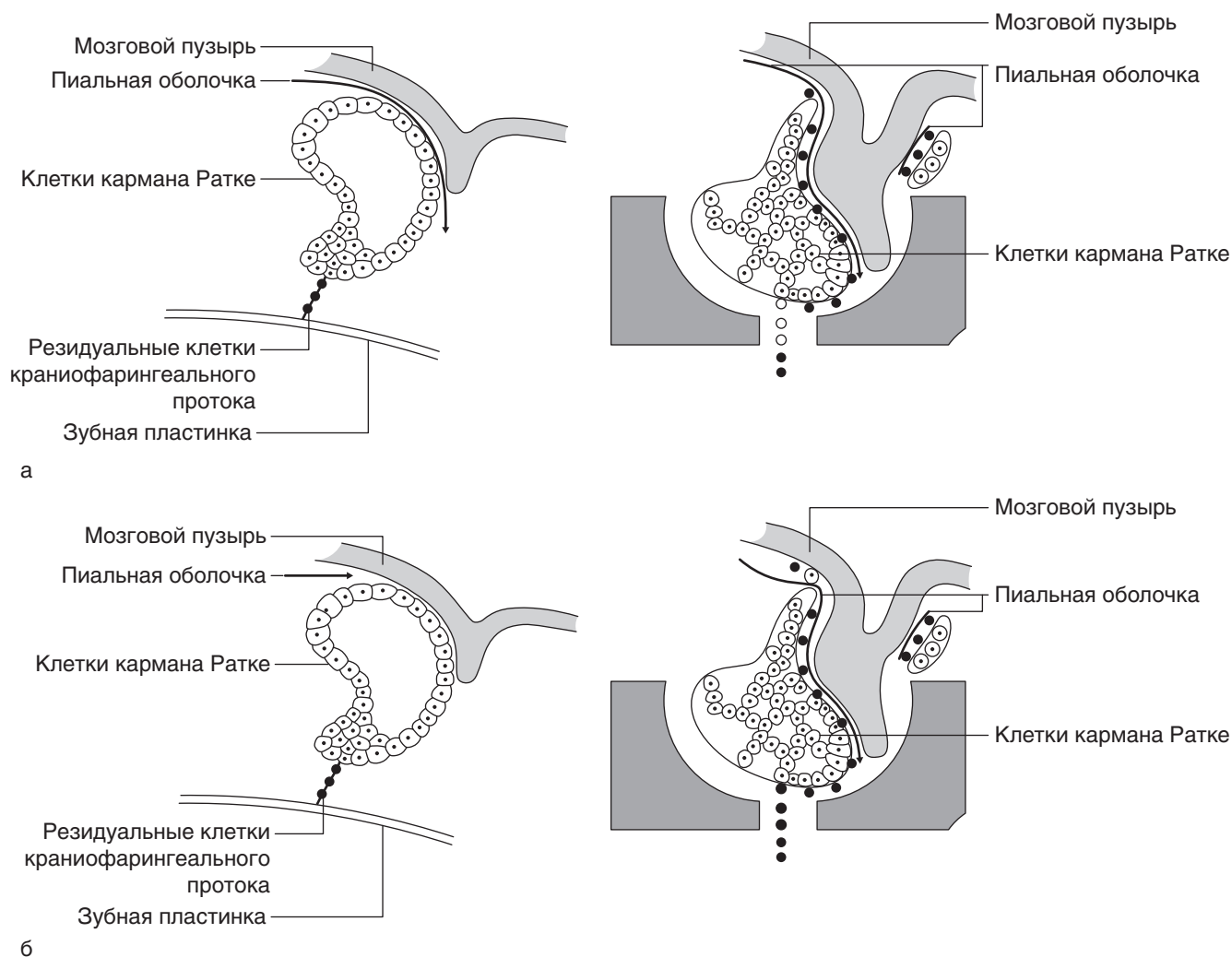


Рис. 2.2. Мягкая мозговая оболочка ограничивает мозговой пузырь, из которого формируются воронка и стебель, от эмбриональных клеток кармана Ратке, не подвергшихся обратному развитию (обозначены на левой стороне рисунка черными точками). В этих случаях краниофарингиома возникает в седле или супраселлярно-экстрааксиально (вне структур, ограниченных пиальной оболочкой, — в субарахноидальном пространстве) (а). При отставании формирования мягкой мозговой оболочки эмбриональные клетки кармана Ратке непосредственно прилежат к мозговому пузырю и проникают в него, что может привести к возникновению адамантиномоподобной краниофарингиомы в области стебля гипофиза и воронке (б)

2.2. ТЕРМИНОЛОГИЯ

В 1932 г. Cushing опубликовал результаты хирургического лечения 2000 опухолей мозга [9], из которых в 92 случаях были новообразования, которые он предпочел назвать КФ. Cushing не был первым, кто стал употреблять это название, но, несмотря на «громоздкость» термина (cumbersome), он считал, что он лучше, чем другие названия, отражает природу и «калейдоскопический» характер опухолей, резко различающихся по структуре, топографии и клиническим проявлениям. С этого момента термин «КФ» стал общепринятым.

Первым КФ в самостоятельную группу опухолей выделил Erdheim (1904), назвав их «опухолями гипофизарного ряда» [6].

Сопоставив свои наблюдения с уже ранее опубликованными, Erdheim обнаружил, что КФ (по его

терминологии — «опухоли гипофизарного ряда») были ранее описаны под другими названиями. Так, он установил, что КФ впервые описал Engel в 1839 г., который рассматривал ее как «мягкую саркому мозга».

После работ Erdheim большинство авторов пришли к согласию, что основной причиной возникновения большинства КФ являются остатки эмбрионального эпителия гипофизарного хода, но оставались сомнения в том, чем объяснить очень большое разнообразие в гистологической структуре КФ.

Некоторые исследователи [7, 10, 11 и др.] полагали, что речь идет о группе близких по расположению и эпителиальной природе опухолей (кисты кармана Ратке, КФ, опухоли гипофизарного хода и др.).

Другая группа авторов (Маньковский Б.Н., 1930; Клементьев А.М., 1929; Грехов В.В., 1965) объясняла гистологическое разнообразие КФ разными стадия-

ми метаплазии эмбрионального эпителия, из которого возникла опухоль.

Так, В.В. Грехов полагал, что в результате метаплазии эмбрионального эпителия ротоглотки, из которого формируется карман Ратке, могут возникнуть гистологические структуры, сходные с эмалевым органом зуба, сосочками языка, эпидермоидами, адамантиномами, плоскоклеточным ороговевающим раком [4].

Некоторые авторы [11, 12], обращая внимание на гистологическое сходство с кальцифицированными одонтогенными опухолями — адамантиномами, отнесли КФ к этой группе опухолей.

В настоящее время ясно, что это разные опухоли, хотя есть ряд гистологических особенностей, которые сближают эти новообразования и делают оправданным название основной группы КФ — «адамантиномоподобные краниофарингиомы». О сходстве этих опухолей, возникающих из эпителия ротоглотки, говорят редкие наблюдения наличия в структуре КФ зубных формаций [13].

В одном из наших наблюдений в типичной структуре КФ были обнаружены более 50 зачатков и нормально сформированных зубов (рис. 2.3).

О дизэмбриогенетической природе КФ говорят наблюдения причудливого сочетания в одной опухоли амелобластомы (новообразование, включавшее зубные зачатки) и аденомы гипофиза, в клетках которой при иммуногистохимическом исследовании была выявлена экспрессия шести гипофизарных гор-

монов. Yamada и соавт. (1995) [14] охарактеризовали опухоль как «эмбриональную КФ». В литературе также описаны единичные наблюдения бифракционного строения опухоли [15–17].

Среди наших наблюдений сочетание КФ с опухолью гипофиза было обнаружено в шести наблюдениях (рис. 2.4), и еще в одной опухоли состояла из трех компонентов: КФ, аденомы гипофиза и хордомы.

Все вышесказанное главным образом относится к основной группе — АКФ [18].

Второй гистологический вариант — ПКФ — встречается реже (приблизительно 15%) и, как правило, у взрослых [19]. В настоящее время принято считать, что ПКФ возникают путем метаплазии сквамозного эпителия, из которого сформирована передняя доля гипофиза.

При патологоанатомическом исследовании скопления клеток сквамозного эпителия часто обнаруживаются у взрослых и очень редко в детском возрасте [20, 21]. Это клетки, аналогичные гормон-секретирующим эпителиальным клеткам передней доли гипофиза, поскольку в них обнаруживаются секреторные гранулы, содержащие гонадотропин и адренокортикотропный гормон [22, 23].

Выявлены также существенные генетические различия между АКФ и ПКФ [24, 25]. Для АКФ характерна мутация в гене *CTNNB*, который кодирует β -катенин, влияя на его стабильность. Для ПКФ характерна соматическая мутация BRAFV600E [26–27].

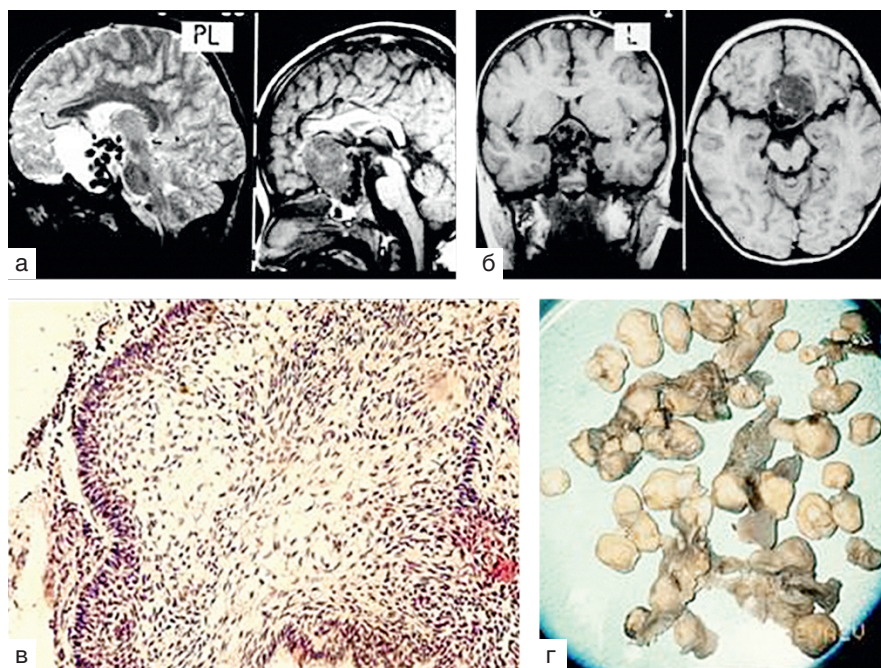


Рис. 2.3. Пример сочетания краниофарингиомы с тератомой. Опухоль представлена плотной соединительной тканью серо-желтого цвета, в которую были включены зубы различной степени зрелости — от небольших зачатков до полностью сформированных зубов, покрытых эмалью. На магнитно-резонансных томограммах (а, б) в сагиттальной и фронтальной проекциях выявляется гигантская опухоль с гетерогенным сигналом, исходящая из полости турецкого седла и занимающая проекцию III желудочка. В толще опухоли определяются множественные очаги пониженной плотности, соответствующие зубным формациям. Гистологический препарат — адамантиномоподобная краниофарингиома (в). Зубные формации, обнаруженные при удалении опухоли (г)

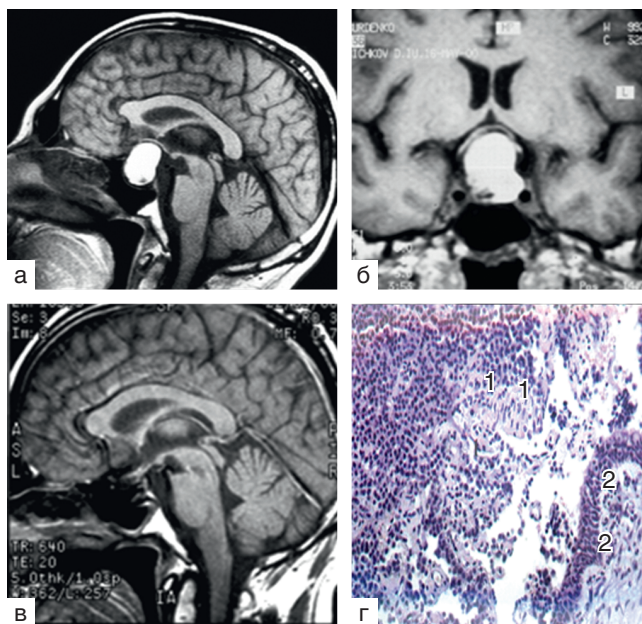


Рис. 2.4. Пример сочетания краниофарингиомы с аденомой гипофиза. На магнитно-резонансных томограммах в режиме T1 в сагиттальной (а) и фронтальной (б) проекциях визуализируется эндосупраселлярная опухоль с гиперинтенсивным сигналом. На магнитно-резонансной томограмме после операции остатков опухоли нет (в). Гистологический препарат, демонстрирующий бифракционное строение (1 — аденома гипофиза, 2 — краниофарингиома) (г)

2.3. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРАНИОФАРИНГИОМ

2.3.1. Адамантиномоподобные краниофарингиомы

АКФ составляют основную долю КФ — 85%. В большинстве своем это опухоли детского возраста [28–30].

Для данного гистологического варианта характерны следующие признаки:

- полиморфизм патоморфологического строения;
- инвазивный характер роста;
- отсутствие четких границ между опухолью и тканью мозга;
- наличие «глиальной» капсулы.

АКФ чаще имеют смешанное строение (~60%) или, реже, преимущественно кистозное (~30%). Компактная, или паренхиматозная, часть представлена петрификатами различных размеров, между которыми располагаются участки ткани серо-желтого цвета (**рис. 2.5**).

Соотношение этих частей различно. Компактная часть может состоять из одного или нескольких петрификатов либо из мягкой серой ткани губчатого строения с отдельными вкраплениями кальция.

Следует отметить, что петрификаты встречаются практически во всех наблюдениях (80–90%), при этом в трети из них это глыбчатые отложения извести, прочно спаянные с тканью мозга.

Кистозная часть опухоли обычно представлена множественными кистами. Стенки кист неравномерной толщины: в одних случаях они имеют вид полупрозрачной пленки, в других — это плотные пластины кожного вида толщиной от 0,2 до 3,0 мм с множественными мелкими петрификатами. Содержимое весьма вариабельно: в небольших кистах это буро-зеленая кашицеобразная масса, в больших же кистах чаще — опалесцирующая ксантохромная жидкость с большим количеством кристаллов холестерина. Кисты могут достигать гигантских размеров (**рис. 2.6**).

Светооптическая характеристика адамантиномоподобных краниофарингиом

Гистологическая структура представлена разрастаниями эпителиальных клеток, формирующих тяжи, балки и округлые комплексы (**рис. 2.7**). Клетки

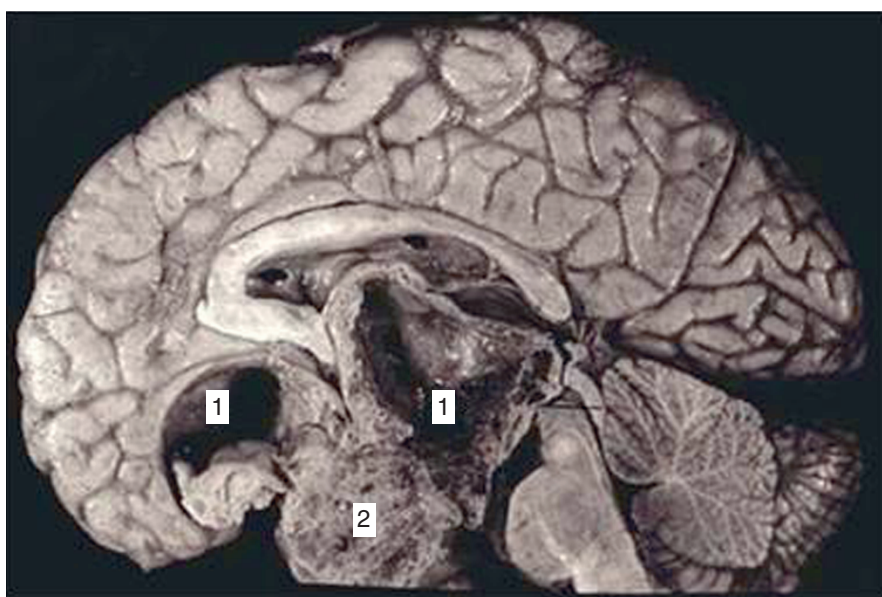


Рис. 2.5. Адамантиномоподобная краниофарингиома смешанного строения: 1 — кистозные полости; 2 — солидная часть

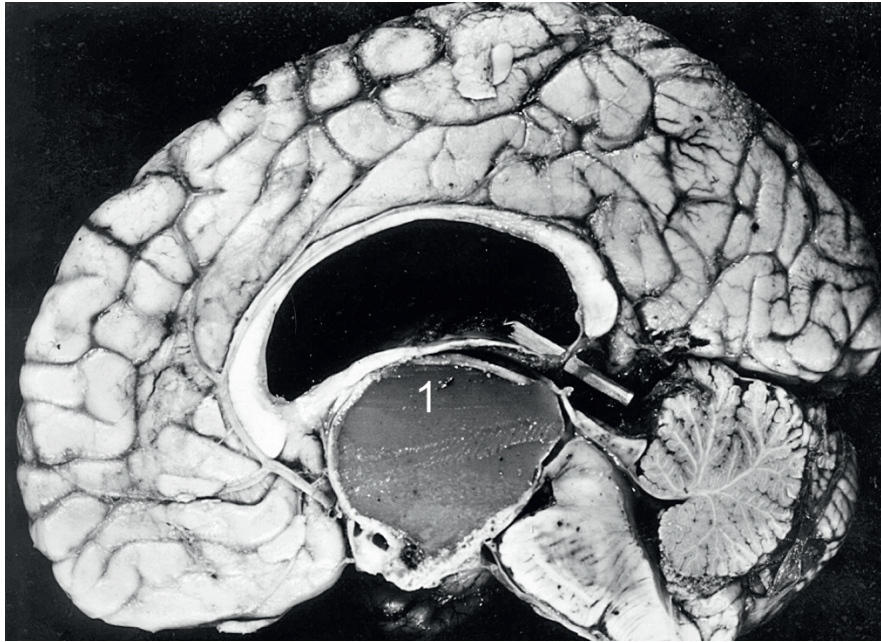


Рис. 2.6. Пример монокистозного строения экстра-интравентрикулярной краниофарингиомы: 1 — киста опухоли

имеют различное строение в зависимости от их локализации в конкретном слое эпителиального пласта: базальный слой, непосредственно прилежащий к соединительнотканной строме, образован клетками вытянутой формы, расположенными в один ряд. По мере удаления от базального слоя следуют несколько рядов тесно расположенных эпителиальных клеток (промежуточный слой), которые по мере приближения к центру эпителиального пласта опухоли принимают звездчатую форму, распределяются менее компактно и формируют светлоклеточные ретикулярные структуры, напоминающие эмалевый орган [4, 10, 29].

В АКФ всегда имеется кератоидная дегенерация с образованием кератогиалиновых капель и более крупных слоистых роговых масс с последующим образованием гигантоклеточных гранул типа гранулемы инородных тел [4, 10, 31] (**рис. 2.8**).

Процесс обызвествления опухоли можно охарактеризовать следующим образом — в цитоплазме опухолевых клеток, формирующих ретикулярные структуры, наблюдается пылевидное скопление мелких гранул солей кальция. В последующем происходит полное обызвествление клеток, которые, сливаясь между собой, формируют слоистые петрификаты различных размеров [4].

Кистообразование также лежит в природе самого опухолевого процесса, при этом могут образовываться как истинные кисты, так и псевдокистозные полости.

На основании собственных исследований и данных литературы можно предположить несколько независимых механизмов формирования кистозных полостей [4, 29, 32].

Первый — это хорошо известный процесс дегенеративных изменений, протекающий в строме опухоли. Строма имеет неоднородное строение, по-

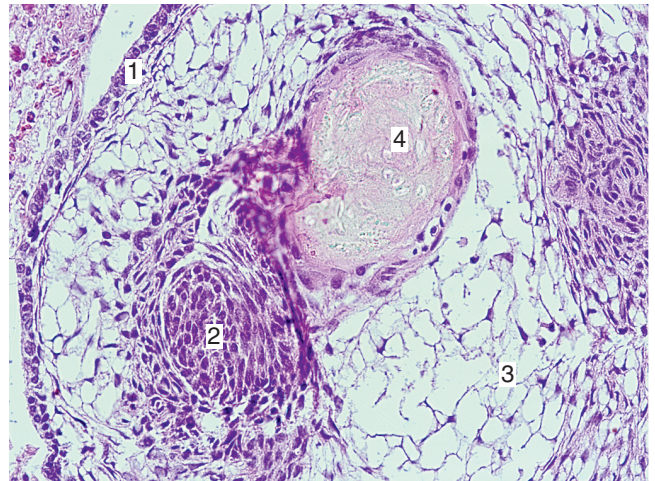


Рис. 2.7. Адамантиноподобная краниофарингиома (окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$): 1 — капсула кисты; 2 — скопление эпителиальных опухолевых клеток; 3 — звездчатый ретикулум; 4 — скопления орогового эпителия

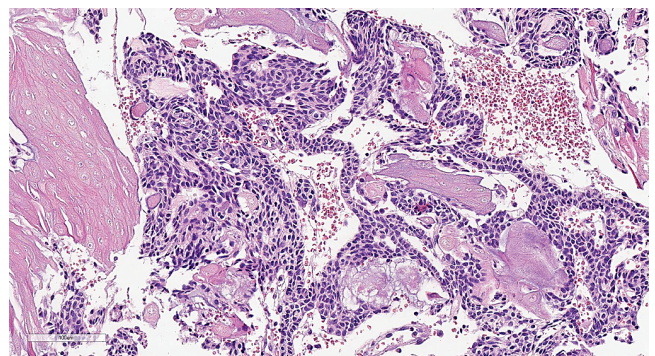


Рис. 2.8. Кератоидная дегенерация в виде слоистых кератиновых масс в адамантиноподобной краниофарингиоме

скольким местами она представлена соединительной тканью с рыхлым расположением волокон и скоплениями тонкостенных сосудов, тогда как в других местах волокна стромы расположены более компактно и не содержат сосудов. В строме наблюдаются выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация, гранулематозная реакция и скопление кристаллов холестерина [4].

Согласно В.В. Грехову, происходит расширение межклеточных пространств, удлинение протоплазматических отростков с приобретением клетками звездчатой формы, а всей ткани — ретикулярного строения; затем отростки звездчатых клеток разрываются, нарушаются их связи с последующим полным цитоллизом и возникновением полостей, заполненных белковой коллоидной массой. Сохранившиеся клетки принимают полигонально-вытянутую форму и оттесняются к эпителиальной кайме.

Кистозные полости также возникают вследствие колликвационного некроза стромы, который вызывается сочетанием токсического воздействия продуктов распада эпителия и нарушением кровоснабжения опухоли. При слиянии отдельных кист образуются большие полости, в содержимом которых, помимо дегенерирующего эпителия, встречаются обрывки гибнущих сосудов, отдельные коллагеновые волокна, форменные элементы крови, зерна гемосидерина и кристаллы холестерина.

Второй механизм кистообразования в опухоли — это наличие железистоподобных структур, обладающих секреторной способностью [33].

Кисты КФ могут резко различаться по своей структуре, размеру, локализации. Они могут быть единичными, множественными и многокамерными (полости, сообщающиеся друг с другом). Особый интерес представляют гигантские тонкостенные кисты, преимущественно развивающиеся у детей младшего возраста. Возникшие из эмбрионального эпителия, расположенного в субарахноидальном пространстве, опухолевые клетки беспрепятственно распространяются в нем, формируя гигантские полости [29]. Такие кисты могут быстро восстанавливаться после их пункционного опорожнения и увеличиваться в своем объеме. Наиболее вероятная причина такого увеличения — фильтрация плазмы крови в кистозную полость через фенестрированные стенки сосудов капсулы¹. Логично предположить, что очень тонкая стенка гигантских кист может обладать свойствами полупроницаемой мембраны и вследствие осмотического градиента абсорбировать воду из окружающего ее ликвора.

¹ Предполагают, что формирование кист в ткани КФ связано с выраженностью экспрессии **VEGF** (vascular endothelial growth factor). Экспрессия VEGF в КФ преимущественно кистозного строения значительно выше, чем в опухолях, преимущественно солидных или содержащих немногочисленные мелкие кисты, где экспрессия VEGF может вообще отсутствовать.

«Глиальная капсула»

АКФ имеют тенденцию к инфильтративному росту. Еще Erdheim отмечал, что эпителиальные комплексы могут прорасти мозговую ткань. Эти комплексы опухолевых клеток вызывают со стороны глиальной ткани реактивные изменения в виде скоплений пролиферирующих астроцитов и компактно расположенных глиальных волокон, содержащих большое количество волокон Розенталя (рис. 2.9). В толще «глиальной капсулы» выявляются многочисленные скопления тонкостенных сосудов. Это находит свое подтверждение при электронно-микроскопическом и ультраструктурном исследовании биоптатов.

2.3.2. Папилломатозные краниофарингиомы

ПКФ чаще встречаются у взрослых пациентов. Средний возраст больных — 35–40 лет, составляет около 15% общего числа КФ [18, 29, 30].

Общие патологоанатомические характеристики ПКФ заключаются в следующем:

- интра-экстравентрикулярная локализация;
- преимущественно компактное строение, реже однокамерные небольшие кисты с плотными стенками;
- редкие петрификаты;
- экспансивный характер роста с наличием четкой границы между опухолью и нервной тканью [29].

ПКФ отличается узловым характером роста (рис. 2.10). Опухоль спаяна с окружающими структурами мозга соединительнотканью трабекулами. В отдельных случаях наблюдаются очень плотные сращения с хиазмой, дном III желудочка, его стенками, однако всегда сохраняется четкая граница между капсулой опухоли и тканью мозга.

Кистозные опухоли представлены однокамерными кистами с небольшим компактным узелком

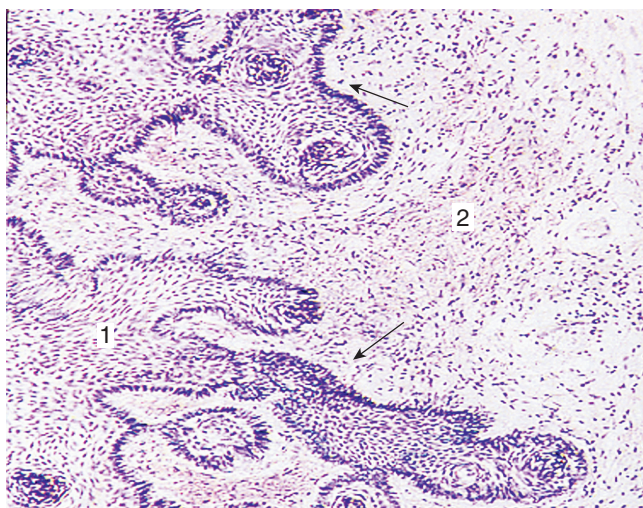


Рис. 2.9. Глиальная капсула с инвазией комплексов опухолевых клеток: 1 — опухоль; 2 — глиальная капсула

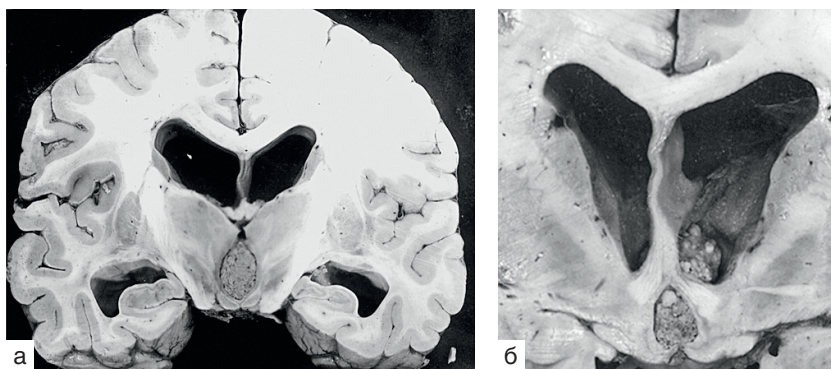


Рис. 2.10. Редкий пример истинной интравентрикулярной папилломатозной краниофарингиомы. Два фронтальных разреза на уровне отверстий Монро (а) и зрительных бугров (б). Опухоль расположена в полости III желудочка, дно III желудочка анатомически сохранно, отверстия Монро с обеих сторон окклюзированы опухолью



Рис. 2.11. Кистозная папилломатозная краниофарингиома. В центре кисты небольших размеров опухоль, напоминающая по форме цветную капусту

на базальной поверхности, вдающимся в полость кисты и напоминающим макроскопически по строению тутовую ягоду или цветную капусту (рис. 2.11). Содержимое кист с большим количеством холестерина, детрита и жиров. Имеют зеленовато-бурый оттенок и густую консистенцию. В случаях со смешанным строением опухоли большую часть составляет солидный компонент, а небольшие кисты расположены в его толще.

Светооптическая характеристика папилломатозных краниофарингиом

ПКФ гистологически имеют вид зрелого эпидермиса с очагами ороговения и сосочковой стромой. При микроскопическом исследовании ПКФ построена из пластов многослойного плоского неороговевающего эпителия, разделенных рыхловолокнистой стромой, содержащей сосуды. Взаиморасположение стромы и эпителиального компонента создает картину псевдососочков (рис. 2.12). Стенки кист выстла-

ны многослойным плоским эпителием. В единичных случаях могут выявляться мелкие слоистые петрификаты, однако пылевидное петрифицирование цитоплазмы отсутствует (рис. 2.13).

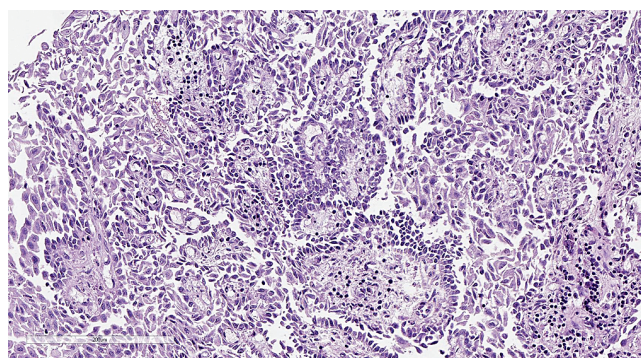


Рис. 2.12. Гистоструктура папилломатозной краниофарингиомы: пласты многослойного плоского неороговевающего эпителия в виде папиллярных структур

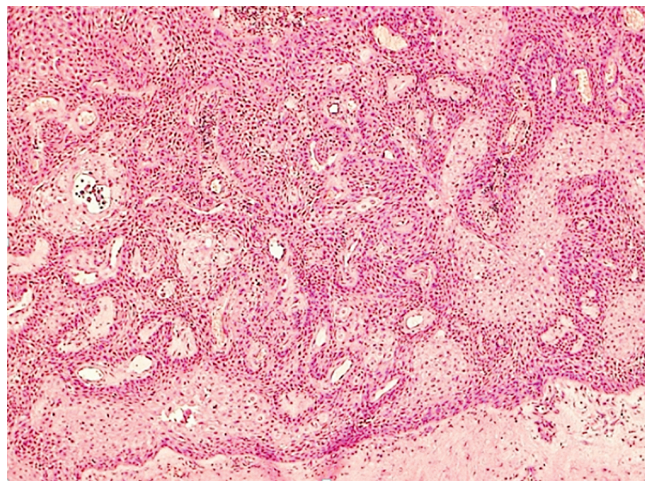


Рис. 2.13. Пласты плоского, многослойного эпителия (четкая граница с прилежащей мозговой тканью (слева внизу). Стенки кист выстланы многослойным плоским эпителием. В единичных случаях могут выявляться мелкие слоистые петрификации, однако пылевидное петрифицирование цитоплазмы отсутствует

2.3.3. Особенности иммуноморфологии краниофарингиом

Основной характеристикой, отражающей биологическую активность опухоли, является пролиферативный потенциал, который оценивается результатами цитокинетических исследований.

В АКФ процессы пролиферации имеют место в клетках всех слоев эпителиального пласта, тогда как специфическая дифференцировка выявляется преимущественно в базальных отделах [29].

В ПКФ выявляется противоположная ситуация, поскольку пролиферирующие клетки локализуются исключительно в базальных отделах опухолевого пласта, а экспрессия эпителиальных антигенов выявляется во всех без исключения опухолевых клетках [18, 29, 34].

Проллиферативный потенциал АКФ значительно превышает таковые показатели фракции роста в ПКФ — 25 и 5% соответственно. В свою очередь, в пределах каждого гистологического варианта показатели значительно варьируют [29].

В настоящее время хорошо известно, что различные аспекты биологии новообразований, в частности чувствительность опухоли к различным видам терапии, во многом определяются интенсивностью процесса «запрограммированной смерти», или апоптоза, в ее клеточной популяции.

В АКФ клетки в состоянии апоптоза выявляются только в зонах формирующейся кератогиалиновой дегенерации. В клетках базального слоя процессы пролиферации и дифференцировки идут параллельно, тогда как в ретикулярном слое они утрачивают способность к дифференцировке, но сохраняют высокие пролиферативные свойства [35–37].

В ПКФ апоптозные ядра обнаруживаются в клетках базального слоя эпителиального пласта [29].

Различаются и биологические процессы, определяющие опухолевый рост КФ. Так, маркер p63 экспрессируется во всех слоях эпителия АКФ; высокомолекулярные цитokerатины СК5/6 и цитokerатины низко- и среднемoleкулярные (СК7, СК17 и СК19) экспрессируются во всех типах КФ [37].

В ПКФ экспрессия p63 выявляется во всех слоях эпителия. Обнаруживается также экспрессия цитokerатинов с высокой молекулярной массой (СК5/6) и цитokerатинов с низкой и средней молекулярной массой (СК7, СК17 и СК19) [38]. Экспрессия СК7 ограничена поверхностным эпителиальным слоем.

Пролиферация

Индекс пролиферации Ki-67 чаще обнаруживается в палисадных областях и отсутствует в эпителиальных завитках, отличается вариабельностью и не дает надежной прогностической информации.

Наши исследования с изучением прогностической значимости показателя индекса мечения Ki-S1 также отличались широким диапазоном значений и распределялись от 0,3 до 12%. Наибольшие показатели (>1%) выявлялись в группе рецидивировавших больных и указывали на агрессивный рост опухоли [28, 29].

Мутационный статус

АКФ имеют активирующие мутации в STNNB1, кодирующем белок β-катенин. Мутация является клональной и обнаруживается в опухолевом эпителии.

Хотя КФ биологически соответствует, по определению Всемирной организации здравоохранения, 1-й степени злокачественности, прогноз может быть неблагоприятным, и это связано с инфильтративным ростом опухоли, особенно при вовлечении в опухолевый процесс гипоталамуса [18]. Опухоли с мутациями STNNB1 p.T41 или фокальными делециями Xq28 имеют высокий риск неблагоприятного исхода. Для ПКФ, в отличие от АКФ, характерна мутация BRAFH.V600E [40–42].

Прогноз

Прогноз лечения ПКФ более благоприятен, чем АКФ, отчасти из-за более четких границ и возможности радикального удаления. Для ПКФ характерна высокая безрецидивная выживаемость (БРВ) после тотального удаления опухоли. Общая выживаемость составляет 54–96% в течение 5 лет, 40–93% в течение 10 лет и 66–85% в течение 20 лет [18, 29].

В литературе есть указания на эффективность применения таргетного лечения пациентов с ПКФ. КФ с мутацией BRAF p.V600E чувствительны к ингибиторам BRAF и/или MEK вемурафенибу и кобиметинибу [44].