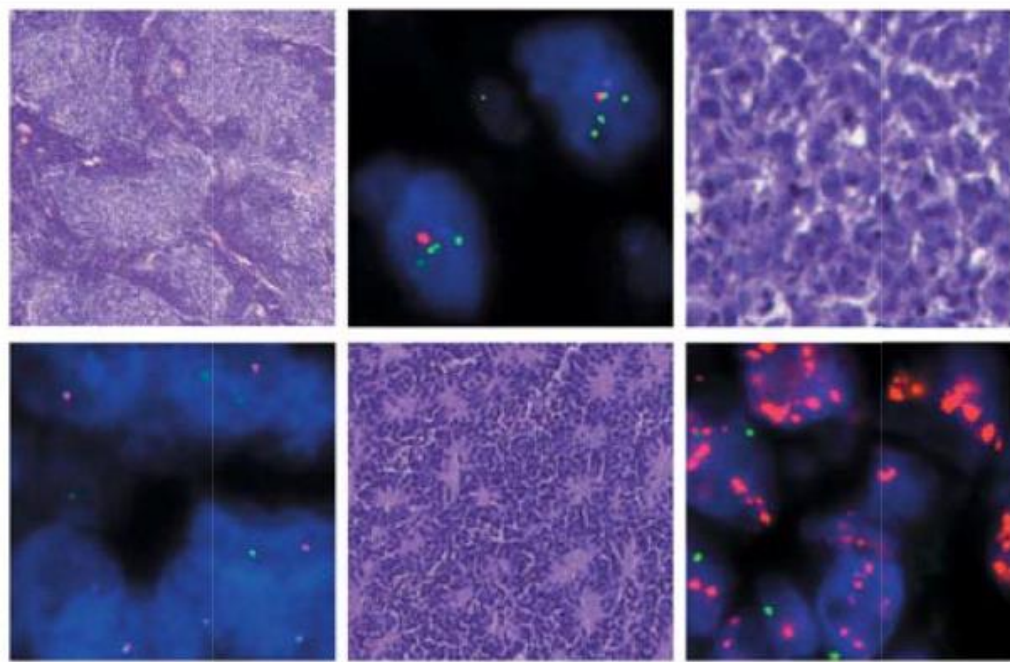


ЖУРНАЛ
**ВОПРОСЫ
НЕЙРОХИРУРГИИ**
ИМЕНИ Н. Н. БУРДЕНКО

№1 * 2013 * ТОМ 77
Основан в 1937 г.



НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
РАМН

«Вопросы нейрохирургии имени
Н.Н. Бурденко» — научно-
практический рецензируемый
медицинский журнал.
Выходит 6 раз в год.
Основан в 1937 году.

«Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni
N N Burdenko» (N.N. Burdenko Journal
of Neurosurgery) is a bimonthly
peer-reviewed medical journal published
by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1937.

Журнал представлен в следующих
международных базах данных и
информационно-справочных изданиях:
РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), PubMed/Medline, Index
Medicus, Scopus/EMBASE, Ulrich's
Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

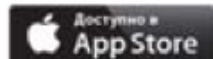
Адрес редакции:

125047, Москва
4-я Тверская-Ямская, д.16
НИИ нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко
Тел.: 8 (499) 972-8566
E-mail: vopr@nsi.ru

Зав. редакцией
В.К. Иванникова

Оригинал-макет изготовлен
издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, М.Л. Калужнин,
С.В. Олефир

Корректоры: В.Ю. Глазунова,
И.В. Корягина, Е.А. Папоян



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71434 — для индивидуальных подписчиков
71435 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; тираж 1000 экз.
Усл.печ.л. 9. Заказ 233
Отпечатано в ООО «Типография Мосполиграф»

Журнал ВОПРОСЫ НЕЙРОХИРУРГИИ имени Н.Н. Бурденко

Том 77

1'2013

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Н. Коновалов
Зам. главного редактора О.Н. Древалъ
Ответственный секретарь А.В. Козлов
Научный редактор Б.А. Кадашев

С.К. Горельшев
А.О. Гуца
Г.Л. Кобяков
Н.А. Коновалов
В.Н. Корниенко
А.Г. Коршунов
В.В. Крылов
Л.Б. Лихтерман
А.Ю. Лубнин
А.Г. Меликян
А.Л. Парфенов

А.А. Потапов
А.С. Сарибекян
С.В. Танышин
Т.П. Тиссен
Д.Ю. Усачев
Ю.М. Филатов
В.А. Черкаев
В.А. Шабалов
А.Р. Шахнович
И.Н. Шевелев
Ш.Ш. Элиава

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.П. Берснев (Санкт-Петербург)	А.А. Луцки (Новокузнецк)
О.А. Гаджиева (Москва)	Д.Е. Мацко (Санкт-Петербург)
Б.В. Гайдар (Санкт-Петербург)	В.Е. Олюшин (Санкт-Петербург)
В.Н. Добжанский (Москва)	Е.Г. Педаченко (Киев)
Г.Ф. Добровольский (Москва)	И.Н. Пронин (Москва)
Т.А. Доброхотова (Москва)	Н.К. Серова (Москва)
С.Г. Зограбян (Ереван)	Ш.М. Сафин (Уфа)
Ю.А. Зозуля (Киев)	А.Ф. Смянович (Минск)
Д.Н. Капитанов (Москва)	А.П. Фраерман (Нижний Новгород)
В.Б. Карахан (Москва)	В.А. Хачатрян (Санкт-Петербург)
А.Н. Кондратьев (Санкт-Петербург)	В.А. Хилько (Санкт-Петербург)
Е.Н. Кондаков (Санкт-Петербург)	В.И. Цымбалюк (Киев)
В.А. Лазарев (Москва)	С.Б. Яковлев (Москва)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва • MEDIA SPHERA Publishing GROUP Moscow

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рыжова М.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Шишкина Л.В., Панина Т.Н., Горельшнев С.К., Хухлаева Е.А., Мазеркина Н.А., Матуев К.Б., Медведева О.А., Тарасова Е.М., Холодов Б.В., Капитульская О.Ю.
Особенности медуллобластомы у детей младше трех лет

Коновалов А.Н., Козлов А.В., Черкаев В.А., Шиманский В.Н., Тяняшин С.В., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Гольбин Д.А., Галкин М.В., Бочаров А.А., Ласунин Н.В.

Проблема менингиом: анализ 80-летнего материала Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и перспективы

Ротин Д.Л., Паклина О.В., Кобяков Г.Л., Шишкина Л.В., Кравченко Э.В., Степанян М.А.
Клинико-морфологические факторы прогноза при метастазах рака легкого в головной мозг

Черкаев В.А., Кушель Ю.В., Шкарубо А.Н., Мухаметжанов Д.Ж., Степанян М.А., Ротин Д.Л., Ветлова Е.Р.

Саркома Юинга основания черепа — первичные и метастатические опухоли: описание случаев, сравнительный анализ

Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А., Бельх Е.Г.

Анализ результатов переднего шейного спондилодеза с использованием гибридного кейджа РСВ Evolution за двухлетний период

ИЗ ПРАКТИКИ

Мирсадыков Д.А., Абдумажитова М.М., Арифжанов И.А.

Клиническое наблюдение «вероятной» амилоидной ангиопатии головного мозга

ОБЗОР

Кутин М.А., Ротин Д.Л., Шишкина Л.В., Кадашев Б.А.
Биология краниофарингиом

Стр. 53-61.

ОРГАНИЗАЦИЯ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Ишматов Р.Ф.

Опухоли головного мозга: анализ эпидемиологических показателей и состояния нейроонкологической службы в Ульяновской области

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

Иванова Н.Е.

Международная научно-практическая конференция по нейрореабилитации в нейрохирургии

Календарь научных и образовательных мероприятий на 2013 г.

ЮБИЛЕЙ

Шалва Шалвович Элиава (к 60-летию со дня рождения)

Биология краниофарингиом

к.м.н. М.А. Кутин*, к.м.н. Д.Л. Ротин, к.м.н. Л.В. Шишкина, проф. Б.А. Кадашев

ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (дир. — акад. РАН и РАМН А.Н. Коновалов) РАМН, Москва

Current opinion on the craniopharyngioma biology

M.A. Kutin, D.L. Rotin, L.V. Shishkina, B.A. Kadashev

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, Russia

Краниофарингиомы — доброкачественные эпителиальные опухоли, развивающиеся из остатков клеток кармана Ратке. Предполагается также, что краниофарингиомы могут развиваться в результате метаплазии эпителиальных клеток в хиазмально-селлярной области. Опухоли могут формироваться в любом месте по ходу ножки гипофиза от турецкого седла до гипоталамуса. Различают два основных гистологических варианта краниофарингиом — адамантиномоподобные и папилломатозные. По сути своей это две разные опухоли, различающиеся как по гистологической, так и по рентгенологической картине. За последние годы в мире проведено значительное количество различных морфологических исследований краниофарингиом. Исследовано уже более 35 факторов, способных в той или иной мере быть связанными с ростом краниофарингиом (Ki-67, p53, beta-catenin, p63, Retinoid acid receptors, Galectin-3, MIF, MVD, CK и др). К сожалению, при подобном многообразии, за исключением Ki-67, не определены факторы, патогномоничные для каждого конкретного варианта краниофарингиом и однозначно коррелирующие с рисками рецидива опухоли после ее удаления. Возможно, причина в том, что большинство исследований было посвящено очень небольшому числу факторов и выполнялось на немногочисленных группах пациентов. Наибольшее число публикаций посвящено Ki-67, beta-catenin, p53. При этом самое большое число наблюдений, найденное нами, — 67. Нами проведена попытка систематизации и анализа накопленных в современной мировой литературе сведений о биологии краниофарингиом и определения дальнейших направлений исследования этих опухолей с целью получения данных, способных повлиять на выбор и результаты лечения этого сложного заболевания.

Ключевые слова: краниофарингиома, биология, факторы роста, Ki-67.

In the recent years a considerable number of different studies devoted to craniopharyngioma morphology were performed. There are more than 35 factors known up to date that could be related to the craniopharyngioma growth (Ki-67, p53, beta-catenin, p63, Retinoid acid receptors, Galectin-3, MIF, MVD, CK et al.). Despite the such a variety of factors, none of them, except for the Ki-67, strongly correlates with the risk of tumour recurrence and none can be associated with a particular tumour type. Most studies, by the way, focused on a very small number of factors and were performed in relatively small groups of patients. Most publications are devoted to the Ki-67, beta-catenin and p53 studies, and the highest number of patients enrolled to the study was 67. This survey made an attempt to review the literature on the craniopharyngioma biology and to identify further areas of research to obtain data that could affect the choice of treatment and outcome in this complex disease.

Key words: craniopharyngioma, biology, growth factors, Ki-67.

Список основных сокращений, использованных в тексте

КФ — краниофарингиомы

АКФ — адамантиномоподобные краниофарингиомы

ПКФ — папилломатозные краниофарингиомы

МСП/MVD — микрососудистая плотность/microvascular density

VEGF (vascular endothelial growth factor) — сосудистый фактор роста

MIF (Macrophage-inhibiting factor) фактор ингибирования макрофагов

WNT (аббревиатура, образованная из комбинации названий гена мушки дрозофилы Wg (wingless) и гомологичного гена позвоночных Int) — название сложного каскада большого числа протеинов, образующих так называемый сигнальный путь, участвующих в эмбриогенезе, дифференцировке тканей и канцерогенезе

Ki-67 — маркер клеточной пролиферации

MIB-1 — клон антител для выявления Ki-67

Краниофарингиомы (КФ) — доброкачественные эпителиальные опухоли, формирующиеся из остатков эпителия неполноценно сформировавшегося гипофиза или остатков краниофарингиального протока [30]. КФ способны формироваться в любом сегменте краниофарингиального хода — от турецкого седла до гипоталамуса и могут встречаться в соседних областях от носоглотки до желудочковой системы [5, 10, 20, 22, 23, 42].

Несмотря на гистологическую доброкачественность, при макроскопически радикальном удалении КФ имеют высокий риск рецидива, достигающий от 30% (за 10 лет после операции [12]) до 59% (за 5 лет после операции [60]). Хирургическое удаление до сих пор считается основным методом лечения КФ. Вероятность радикального удаления, по разным данным [7, 36, 52, 61, 62, 69], составляет 50–80%. В настоящее время имеются противоречивые данные об эффективности послеоперационного облучения — от достижения безрецидивной выживаемости 95% [59] до полной неэффективности [60].

КФ составляют 2–5% всех интракраниальных опухолей у взрослых и 5,6–13% — у детей [46, 53]. Пики встречаемости КФ приходятся на две возрастные группы 5–14 лет и 50–74 года [6].

Представления о строении и механизмах формирования КФ

1. Гипотезы формирования КФ

Механизмы формирования КФ на сегодняшний день точно неизвестны, понятно лишь одно — это врожденные и, скорее всего, ненаследуемые опухоли. Причины активации их роста в различных возрастных группах неизвестны. В настоящее время обсуждается ряд возможных и взаимосвязанных процессов:

- пролиферация клеток в результате нарушения апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) — активация антиапоптотических механизмов и/или нарушение чувствительности к факторам роста;
- развитие клеточной анаплазии;
- приобретение клетками опухоли свойств, обуславливающих местный инвазивный рост;
- неоангиогенез — новообразование опухолевых сосудов, обуславливающее рост опухоли.

Существуют две основные признанные теории образования КФ — эмбриогенетическая и метапластическая. Согласно первой теории, предполагается, что остатки фарингеального эпителия и/или кармана Ратке претерпевают опухолевую трансформацию в процессе развития передней доли гипофиза (аденогипофиза). Предположительно, именно такой механизм способствует формированию адамантиноподобных краниофарингиом (АКФ), чаще встречающихся в детском возрасте. Вторая теория подразумевает развитие метаплазии остатков многослойного плоского эпителия, что

приводит к формированию папилломатозных краниофарингиом (ПКФ) у взрослых [6, 34, 39, 66].

2. Морфологические характеристики КФ

Только 10% КФ имеют полностью солидное строение. Для остальных 90% опухолей характерно формирование различных по объему кист. У 60% КФ кистозный компонент является преобладающим по объему [2].

Гистологическая структура КФ представлена двумя вариантами: адамантиноподобными и папилломатозными КФ, имеющими значительные различия в биологическом и клиническом поведении.

АКФ встречаются преимущественно у детей и лиц молодого возраста, редко у пожилых людей. Гистологическая картина представлена разрастаниями эпителиальных клеток, формирующих тяжи балки и округлые комплексы. Эпителий различается по виду в зависимости от расположения: базальный слой, прилежащий к соединительной ткани, образован клетками вытянутой формы, лежащими в один слой, далее менее упорядоченное расположение эпителиальных клеток, которые по мере приближения к центру комплекса приобретают синцитиальное строение (звездчатая форма клеток) и формируют ретикулярные структуры, имеющие сходство с эмалевым органом. При этом варианте КФ часто развивается кератоидная дегенерация с образованием слоистых роговых масс, образованием гигантоклеточных гранул инородных тел. Характерны явления обызвествления и оссификации [24].

ПКФ в отличие от АКФ встречаются у взрослых, имеют более компактное солидное строение, реже содержат кисты и петрификаты. ПКФ построены из хорошо дифференцированного эпителия. Пласты многослойного плоского неороговевающего эпителия разделены рыхлой соединительнотканной стромой с большим количеством сосудов. Взаиморасположение стромы и эпителиальных пластов образует папиллярные структуры, морфологически имеющие сходство с плоскоклеточной папилломой [14, 31]. ПКФ, содержащие в своем составе бокаловидные и реснитчатые клетки, еще называют реснитчатыми (*Ciliated*) КФ. По мнению К. Sato [54], они формируются из базальных клеток кист кармана Раке путем их сквамозной метоплазии. КФ относятся к доброкачественным опухолям grade I по классификации ВОЗ.

2.1. Местный инвазивный рост КФ

Несмотря на доброкачественную природу, КФ имеют тенденцию к инфильтративному росту. Происходит это за счет фокальной инвазии отдельных эпителиальных комплексов в прилежащую мозговую ткань. Эти комплексы опухолевых клеток вызывают со стороны глиальной ткани реактивные изменения в виде формирования глиоза с образованием розенталевских волокон, так называемой глиальной псевдокапсулы КФ, которая иногда может быть ошибочно интерпретирована как пилоидная астроцитома.

При проведении электронно-микроскопического исследования фрагментов стенок III желудочка, удаленных вместе с КФ, выявлено, что апикальные отделы эндимиоцитов собираются в складки, теряя «реснички», но при этом приобретают множество направленных в разные стороны микроворсинок. Поверхностные клетки уплощены и редки, имеют полигональную форму с 3—7 выступающими гранями. Ультраструктурный анализ выявляет наличие различных типов эндимарного и субэндимарного эпителия в виде нескольких слоев. В обоих видах эпителия выявляется обилие нейрофиламентов и выраженные межклеточные контакты. Кроме этого, были обнаружены очаги клеточной дезорганизации [48, 49].

2.2. Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (Epidermal growth factor receptor)

EGFR имеет значение в миграции клеток опухоли и инфильтрации мозгового вещества АКФ. При генетическом исследовании АКФ не было выявлено ни мутаций, ни амплификаций гена *EGFR*. Тем не менее активированный (фосфорилизированный) EGFR обнаружен во фрагментах опухоли, инфильтрирующих мозговое вещество, и располагался вместе с бета-катенином и фасцином. Активированный EGFR вызывает миграцию клеток опухоли [17].

2.3. Малигнизация КФ

Малигнизация КФ встречается редко и преимущественно после многократных рецидивов и облучения. В литературе описано менее 10 наблюдений злокачественной трансформации КФ.

M. Ishida [19] в 2010 г. сообщил о случае злокачественной трансформации КФ после двух операций и курса лучевой терапии. Биоптаты от первой и повторной операции были представлены типичной морфологической картиной АКФ. В опухоли от третьей операции были выявлены крупные очаги базалиоидных клеток с крупными овальными ядрами с выраженным ядрышком и частыми фигурами митозов (21/10 полей зрения при большом увеличении). Экспрессия p53 была выше в отличие от «доброкачественных» участков опухоли. На основании этой картины был установлен факт малигнизации опухоли.

В других публикациях с указанием на малигнизацию КФ всем пациентам была проведена лучевая терапия, и во всех случаях отмечалась выраженная экспрессия p53 в клетках опухоли.

В литературе описан единственный случай первично малигнизированной КФ без указаний на предшествующее лечение и облучение. Микроскопически в ткани опухоли были обнаружены гнезда эпителиальных базалиоидного вида клеток с округло-овальными ядрами, выраженным полиморфизмом, гиперхромазией ядер, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и высокой митотической активностью. Иммуногистохимическое исследование выявило высокие показатели индексов мечения маркеров Ki-67 (44,3%), p53 (98%) и p63 (100%) [4].

Кроме того, описан единственный случай злокачественной трансформации КФ в плоскоклеточный рак [26].

3. Прлиферация и неангиогенез как факторы прогрессии КФ

3.1. Антигены к белку Ki-67 (антитела клон MIB-1)

Белок Ki-67 является маркером клеточной пролиферации. Моноклональные антитела MIB-1 используются для выявления антигена Ki-67 [55]. В большинстве КФ индекс мечения пролиферативных маркеров низкий [65].

Отмечено, что показатели пролиферативного индекса мечения маркера Ki-67 (клон MIB-1) в эпителиальных клетках выше, чем в строме опухоли, причем экспрессия преимущественно обнаруживается в палисадных клетках эпителиального компонента по периферии эпителиального комплекса.

Индекс мечения MIB-1 не является независимым критерием риска рецидива. У взрослых он находится в пределах 0,1—34,6% (среднее 8,9%; SD 9,8). У детей он остается в диапазоне 1,8—15,0% (среднее 6,3%; SD 3,7). Индекс мечения MIB-1 не считается независимым критерием риска рецидива, но у детей при рецидивах КФ отмечено его повышение в каждом последующем эпизоде возникновения опухоли. Индекс мечения Ki-67 используется для оценки характера опухоли и ее агрессивности [44]. По другим данным, уровень MIB-1 может колебаться от 0,4 до 32,5% (среднее 10,84%). У КФ без рецидива уровень MIB-1 оказался равным $3,4 \pm 2,3\%$. У рецидивировавших опухолей индекс мечения MIB-1 был значительно выше — $13,2 \pm 7,7\%$.

Имеются работы, в которых статистически выявлен «пороговый» уровень индекса мечения MIB-1, составивший 7%, выше которого риск рецидива опухоли значительно возрастает [37].

Уровень MIB-1 в КФ у взрослых выше, чем у детей. Эпителиальные клетки КФ, прилегающие к стромальным кистам, находятся в более активном состоянии в сравнении с прилегающими к нервной ткани. Накопление MIB-1 в ядрах различно в двух типах КФ [12].

Уровень MIB-1 (Ki-67) в АКФ и ПКФ, по одним данным, не отличается [12]. По другим данным, индекс мечения Ki-67 и показатель микрососудистой плотности были более выраженными в АКФ, чем в ПКФ (22 ± 6 против 17 ± 3 , $p=0,05$; 21 ± 3 против 17 ± 3 , $p=0,037$) и эти показатели не были связаны ни с рецидивом, ни с продолженным ростом [60].

Индекс Ki-67 (MIB-1) существенно повышен в малигнизированных участках. Малигнизация КФ встречается редко и обычно после многократных рецидивов и облучения [51].

3.2. Белок p53 и связанные с ним p73 и p63

Белок p53 участвует в процессах репарации ДНК и в регулировании транскрипции генов-регуляторов апоптоза. Повышение уровня p53 в ответ на повреждение ДНК обычно вызывает апоптоз [32].

При исследовании уровня p53 экспрессия его мутированной формы (т.е. неспособной регулировать апоптоз) выявляется в обоих типах опухолей — АКФ и ПКФ [35].

Присутствие в опухоли концентрических очажков эпителиальных клеток ($p=0,04$) и высокий уровень экспрессии p53 ($p=0,022$) достоверно коррелируют с риском продолженного роста и вероятностью рецидива [60].

Белки p63 и p73 считаются онкосупрессорами. Выраженная экспрессия p63 обнаруживается во всех клеточных слоях, а экспрессия p73 (от умеренной до сильной) только в базальных клеточных слоях [35].

Белок p63 играет роль в регуляции адгезии и жизнеспособности эпителиальных клеток [9].

Повышенная экспрессия p63 выявляется в большинстве АКФ и ПКФ, что сопровождается повышением уровня изоформы deltaNp63 mRNA [8]. Изоформа deltaNp63 экспрессируется в плоскоклеточном раке и, возможно, играет роль в повышении агрессивности в биологическом поведении клеток КФ [35].

Проведенное в Институте нейрохирургии в 2000 г. исследование Ж.Б. Семеновой не выявило экспрессии p53, ракового эмбрионального антигена и эпителиального мембранного антигена ни в одном из 62 наблюдений. В базальных мембранах и цитоплазме фибробластов обнаружена экспрессия Тенасцина. Только в АКФ была выявлена выраженная экспрессия онкопротеина *сег В-b2* (окрашивалось от 30 до 100% клеток). При этом была установлена прямая корреляция между экспрессией *сегВ-b2* и Ki-67. Кроме того, исследовались показатели индекса мечения Ki-S1 — уровень варьировал от 0,3 до 12%. Наибольшие значения были получены в рецидивировавших опухолях. Средний уровень индекса мечения антигена ядер пролиферирующих клеток, обнаруженный в основном в АКФ, составил 25% (показатель варьировал от 12 до 45%). При этом распределение окрашенных ядер было абсолютно равномерным во всех клеточных слоях [1].

3.3. Микрососудистая плотность (МСП, или MVD)

Новообразование сосудов в опухоли, происходящее за счет пролиферации, и миграция эндотелиальных клеток представляются одним из важных возможных механизмов, объясняющих агрессивное поведение КФ.

Оценить МСП опухоли можно иммуногистохимическим методом при помощи моноклональных антител к эндотелиальному маркеру CD34. Сообщают, что антиген CD105 более специфичный эндотелиальный маркер, чем CD34 [11]. Уровень МСП, оцениваемый с помощью CD105, оказывается существенно ниже, чем при использовании CD34 [11]. Примечательно, что лишь 2,5% сосудов в АКФ, окрашенных CD34, экспрессируют рецептор к витронектину (VTN) — integrin alpha-V beta-3 ($\alpha_v\beta_3$) [65]. Сам витронектин участвует в регуляции (в угнетении) протеолиза, инициированного активатором плазминогена, высокий уровень которого определяет активность процессов ангиогенеза и темпы роста опухолей. Низкий уровень integrin

alpha-V beta-3 коррелирует с активным ангиогенезом и высокими темпами роста опухоли [16, 38, 68]. Выявляется положительная корреляция между значением МСП и индексом мечения Ki-67 (клон MIB-1) [65].

При патогистологическом исследовании в строме опухоли обнаруживается сравнительно небольшое количество капилляров в отличие от ее эпителиального компонента. Иммуногистохимическое исследование выявляет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов — VEGF (vascular endothelial growth factor) в эпителиальных клетках обоих вариантов КФ — адамантино-подобных и папилломатозных. Метод гибридизации *in situ* (ISH-метод) выявляет экспрессию мРНК рецептора-2 VEGF (VEGFR-2) не только в эпителиальном компоненте опухоли, но и в эндотелии капилляров.

VEGFR-2 является ключевым модулятором активности VEGF в эндотелиальных и стромальных клетках, играя важную роль в агрессивном поведении КФ [64].

Встречаются и альтернативные мнения, согласно которым уровень экспрессии VEGF и эндостатина в эпителиальном компоненте, а также других стимуляторов и ингибиторов ангиогенеза не зависит от степени выраженности МСП [11].

4. Краниофарингеальные кисты и интерферон

Предполагают, что формирование кист в ткани КФ связано с выраженностью экспрессии VEGF. Экспрессия VEGF в КФ преимущественно кистозного строения значительно выше, чем в опухолях преимущественно солидного строения или содержащих немногочисленные мелкие кисты, где экспрессия VEGF может вообще отсутствовать [63].

До сих пор много неясного в механизме формирования кистозной жидкости в КФ, в основном рассматриваются две теории — результат проницаемости гематоэнцефалического барьера, либо результат секреции капсулой.

Белок альфа-дефензин 1—3 представляет собой значимый компонент кистозного содержимого, его присутствие может быть проявлением участия иммунной системы в формировании кисты.

Человеческий альфа-дефензин 1—3 составляет 30—50% всех белков азурофильных гранул сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов — клеток с известной и выраженной антибактериальной и противовирусной активностью. Экспрессия альфа-дефензина значительно повышается в слюне пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, в содержимом кист челюстей и в плазме пациентов с сепсисом и менингиомами. Кроме того, экспрессия этих белков снижается при введении альфа-интерферона в кисту, что коррелирует с последующим клиническим результатом.

До сих пор не установлен возможный механизм действия интерферона, посредством которого реализуется это воздействие: прямое влияние на клетки чешуйчатого эпителия кисты или иммуномодулирующий эффект в результате инициирования иммунной системы [40, 45].

Антимикробный белок альфа-дефензин 1—3, отвечающий за инициацию иммунного ответа, был обнаружен в кистозной жидкости КФ до начала лечения. Уровень белков на фоне консервативного лечения существенно снижается. Клинические результаты лечения коррелируют с постепенным снижением уровня альфа-дефензина 1—3. Выявление альфа-дефензина 1—3 исключает нарушение гематоэнцефалического барьера в качестве причины формирования кистозной жидкости и подтверждает участие иммунного ответа в формировании кист. Противоопухолевый эффект интерферона все еще требует уточнения [41].

Карбоангидраза IX (CA IX) — связанный с опухолью и индуцируемый гипоксией фермент, который может быть связанным с продукцией кистозной жидкости. В норме CA IX не выявляется в тканях мозга, а ее экспрессию ингибирует белок p53.

М. Proescholdt и соавт. [43], изучив 20 образцов КФ, обнаружили значительное количество CA IX в 85% кистозных КФ, при этом выраженность ее экспрессии коррелировала с размером кисты. В исследованных КФ не было выявлено мутаций p53.

Дополнительно авторы исследовали экспрессию **HIF-1alpha** (Hypoxia-inducible factor — гипоксия-индуцируемый фактор — транскрипционный фактор, реагирующий на изменение уровня кислорода в клеточной среде и соответственно гипоксию) и не выявили корреляции с размерами кисты. По их данным, HIF-1alpha чаще всего не выявляется в тканях, где имелась выраженная экспрессия VEGF.

Авторы [43] констатировали, что механизм регуляции CA IX до конца неизвестен, но ни гипоксия, ни p53 не играют существенной роли. По их мнению, ингибирование CA IX может оказаться потенциальной «мишенью» для адьювантной таргетной терапии кистозных КФ.

5. Молекулярно-генетические особенности КФ

В эпителиальных клетках КФ были выявлены мутации генов D32Y, G34R и G34V, обнаруживаемые в некоторых новообразованиях кожи [25].

КФ являются моноклональными опухолями, формирующимися при активации онкогенов, расположенных в определенных локусах хромосом. В большей части опухолей выявляется *увеличение количества копий ДНК*. Уменьшение количества копий встречается редко [47]. Полисомии или потери хромосом не характерны для первичных опухолей в педиатрической популяции. По мнению М. Yoshimoto и соавт. [67], это свидетельствует о том, что дисбаланс хромосом не играет существенной роли в образовании данных опухолей у детей.

При исследовании ядер эпителиальных клеток АКФ, накапливающих в себе бета-катенин, была выявлена повышенная экспрессия генов Axin-2 и BMP4 (Bone morphogenetic protein 4). Повышенная экспрессия BMP4 подтверждает теорию формирования АКФ из «оральной» эктодермы. Кроме то-

го, в клетках, накапливающих (АКФ) и не накапливающих (ПКФ) бета-катенин, выявлены мутации, связанные с 3-м экзоном. При этом не обнаружено никаких нарушений в генах, отвечающих за мембранные связи и активный/пассивный ядерный транспорт (4-й и 8–13-й экзоны) [18].

5.1. Бета-катенин и сигнальный путь WNT

Сигнальный путь WNT [50]) представляет сложный каскад большого числа протеинов, участвующих в эмбриогенезе, дифференцировке тканей и канцерогенезе [29]. Нарушения в сигнальном пути WNT представляются одним из молекулярных механизмов неопластической трансформации клеток, характерным для АКФ, и, возможно, определяющим инфильтрацию прилежащей мозговой ткани [18].

В обычном состоянии мембранные рецепторы, связанные с WNT, инициируют внутриклеточный сигнальный каскад, в результате которого инактивируется комплекс цитоплазматической 3-бета-синтаз-киназы (GSK3beta). Этот протеосомный комплекс направлен на деградацию бета-катенина. Инактивация комплекса приводит к переносу молекул бета-катенина в ядра клеток, где они взаимодействуют с транскрипционными факторами семейства TCF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor). В результате внутриклеточное накопление бета-катенина усиливает экспрессию генов-мишеней, таких как c-myc и Cyclin D1, играя основную роль в пролиферации, а также в формировании структуры и полярности клеток. Другими словами, накопление бета-катенина в цитоплазме или ядрах клеток стимулирует пролиферацию клеток опухоли и ингибирует апоптоз. В последнее время мутации GSK3beta выявляют в АКФ. Эта мутация, кроме того, становится причиной нарушения экспрессии гена Axin2 в КФ. Повышенная экспрессия Аксина — проявление отрицательной обратной связи с активностью бета-катенина. Увеличение активности первого направлено на деградацию бета-катенина, уменьшение его концентрации в клетке [40]. Предполагается, что значимую роль в формировании КФ играет комплекс WNT—beta-catenin—TCF [15].

Накопление бета-катенина в АКФ происходит в ядрах или цитоплазме соединительных клеток, относящихся к областям концентрических очагов, и клетках, переходящих в «клетки-тени», никогда не экспрессирующих Ki-67. Соединительные клетки (cohesive cells) в концентрических очагах не экспрессируют цитokerатины. Гиперэкспрессия бета-катенина в ядрах клеток типичных АКФ коррелирует с гетерозиготными мутациями гена бета-катенина. АКФ нетипичного строения и ПКФ с выраженным плоскоклеточным компонентом не имеют ядерной экспрессии бета-катенина, и в них не обнаруживаются мутации в гене бета-катенина. Эти данные свидетельствуют о морфогенетической гетерогенности КФ. Патогенез типичных АКФ связан с нарушениями в WNT-сигнальной системе, что дает сигнал морфогенезу концентрических очагов и «клеткам-теням» в большей степени, нежели другие пролиферативные стимулы [24].

Кроме того, экспрессия бета-катенина в отдельных случаях обнаруживалась в палисадных клетках, где Ki-67 обычно выявляется [8].

АКФ и ПКФ различаются не только клинически и морфологически, но и генетически. Мутация в гене бета-катенина выявлена только в АКФ. Во всех случаях бета-катенин накапливался и в цитоплазме, и в ядрах клеток этих опухолей. ПКФ характеризуются только мембранной экспрессией бета-катенина. Кроме того, среди АКФ мутации в гене бета-катенина выявлены как в эпителиальных, так и в мезенхимальных клетках, что подтверждает «бифазный» характер этих опухолей [57].

5.2. Одонтогенные белки

АКФ имеют на гистологическом уровне сходство с некоторыми одонтогенными опухолями (амелобластома, кальцифицирующая одонтогенная киста), хотя нет данных, что АКФ развиваются из одонтогенного эпителия [58].

Белок — фактор — LEF1, из которого формируется эмаль зуба, экспрессируется только в зубах и в сочетании с бета-катенином играет роль в развитии зуба. Появление этого фактора и других одонтогенных белков служит признаком одонтогенной дифференциации эпителия.

АКФ характеризуются одонтогенной эпителиальной дифференцировкой. Во всех АКФ обнаружена экспрессия эмалевых белков различной выраженности, включая амелогенин, энамелин и энамелизин, причем в основном — в «клетках-тенях» («ghost cells»). LEF1 также гетерогенно экспрессировался в АКФ, аналогично накоплению бета-катенина в ядрах клеток. Ни в одной из ПКФ не было выявлено экспрессии эмалевых белков и LEF1.

Предполагается, что именно накопление бета-катенина активирует транскрипцию комплекса бета-катенин/LEF1, что может играть значимую роль в формировании опухоли [58].

5.3. Факторы онкогенеза

5.3.1. Цитокератины

Цитокератинами (СК) называют белки, из которых образованы внутриклеточные промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток [56]. При оценке экспрессии СК в КФ получены противоречивые результаты. Одними исследователями установлено, что СК8 выявляется в большинстве КФ, а СК20 — преимущественно в кистах кармана Ратке [27].

Другие авторы [66] сообщают, что в отличие от кист кармана Ратке и средней доли гипофиза КФ не экспрессируют СК8 и СК20. При исследовании рецидивов КФ было выявлено, что СК8/СК18/СК19 экспрессировались в 64% опухолей; СК5 — в 42%; ламинин 8 — в 62%; раковый эмбриональный антиген — в 21%. Не отмечалось значимой разницы в экспрессии СК, ламинина, ракового эмбрионального антигена и кислого глиофибрилярного белка (GFAP) в АКФ и ПКФ [60].

5.3.2. Катепсины

Считается, что активное участие в развитии опухолевых клеток принимают внутриклеточные протеазы — катепсины. В настоящее время уже известно более 15 вариантов катепсинов.

Катепсин В является цистеиновой протеиназой [3]. Экспрессия катепсина В повышается при малигнизации первичных опухолей мозга, но его уровень не коррелирует с агрессивностью КФ [33]. Катепсин D, являясь аспаргатовой протеиназой, ассоциируется с опухолевой инвазивностью [13]. По другим данным [33], он обнаруживается в клетках рака предстательной железы, где участвует в выработке ангиостатина — потенциального ингибитора ангиогенеза, тормозящего рост первичной опухоли и зависящих от ангиогенеза метастазов. Вероятно, повышение уровня катепсина D в клетках КФ (обычно более дифференцированных) повышает уровень ангиостатина, уменьшает риск рецидива и замедляет темп роста КФ.

Катепсин К является цистеиновой протеиназой из группы папаинов. Он способен разлагать костные белки: коллаген 1-го типа, остеопонтин и остеонектин, вызывая остеопороз. Повышенный уровень катепсина К выявлен в рецидивирующих КФ, характеризующихся снижением клеточной дифференцировки [33].

Выраженность экспрессии катепсинов D и В хорошо коррелирует с уровнем экспрессии бета-рецепторов ретиновой кислоты (retinoic acid receptor (RAR)-beta), а уровень экспрессии катепсина К — с уровнем рецепторов RAR-гамма. В рецидивирующих КФ отмечается повышение уровня катепсина D и снижение уровня катепсина К [33].

5.3.3. Фактор ингибирования макрофагов

Фактор ингибирования макрофагов — MIF (Macrophage-inhibiting factor), возможно, является еще одним фактором онкогенеза КФ. MIF mRNA (матричная рибонуклеиновая кислота, мРНК) в норме экспрессируется в клетках кожи и нервных клетках, а влияние MIF описано в различных патологических процессах кожи от воспаления до гиперплазии. Полагают, что MIF стимулирует рост опухоли и ангиогенез, поскольку anti-MIF антитела эффективно останавливают вышеуказанные процессы. Экспрессия MIF коррелирует с риском рецидива КФ [40]. По другим данным [28], в клетках быстрорецидивировавших КФ уровень MIF оказывался существенно ниже, чем в клетках медленно рецидивировавших опухолей.

5.3.4. Галектин

Аналогично MIF в быстрорецидивировавших КФ понижен уровень galectin-3. Антиапоптотическая роль galectin-3 определяется его участием в фагоцитозе, а снижение его уровня нарушает обычную биологическую элиминацию остатков эмбриональных тканей [28, 40].

6. Рецепторы к половым гормонам в клетках КФ

6.1. Рецепторы к эстрогену и прогестерону

Повышение экспрессии мРНК для рецепторов к эстрогену и прогестерону выявляется в пролиферирующих эпителиальных клетках КФ. Эти рецепторы могут быть маркером потенциально высокой дифференциации ткани, и их коэкспрессия связана с низким риском рецидива опухоли [21].

6.2. Рецепторы ретиновой кислоты и катепсины

Рецепторы ретиновой кислоты (RAR) — группа ядерных рецепторов к стероидным и тиреоидным гормонам. Известно несколько изоформ этих рецепторов — альфа, бета и гамма. Имеется четкая зависимость анаплазии с риском рецидива КФ и экспрессией RAR. Последние являются одним из биологических регуляторов созревания различных типов эпителия, включая эпидермис. Соответственно уровень различных изотипов RAR различается в зависимости от уровня созревания и дифференциации клеток эпидермиса. В рецидивирующих АКФ отмечено снижение уровня RAR-бета и повышение уровня RAR-гамма-изотипов [33].

Заключение

Следует отметить, что за последнее десятилетие в изучении морфологии КФ был достигнут значительный прогресс. В настоящее время число различных факторов, так или иначе связанных с развитием КФ, доступных для оценки разными методами, приближается к 40 (см. [таблицу](#)).

Имеющиеся данные иллюстрируют, что АКФ и ПКФ являются разными в морфогенетическом отношении опухолями, что требует дифференцированного подхода к их дальнейшему изучению.

Проведя сравнение различных научных исследований, по результатам которых написан данный обзор, можно констатировать, что ни одно из них не стало «всеобъемлющим». Наибольшее число наблюдений не превышает 60. Чаще всего изучению подвергались АКФ. Число исследованных маркеров не превышало 6—8 в одном исследовании.

Очевидно, следующим этапом, помимо выявления новых факторов онкогенеза, должен быть анализ связей и зависимостей уже полученных в различных исследованиях данных с клиническими результатами разных вариантов лечения КФ с целью определения прогностически наиболее значимых критериев риска быстрой прогрессии и формирования рецидива краниофарингиом. НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко — специализированная нейрохирургическая клиника, в которой ежегодно оперируется немногим более 100 краниофарингиом у пациентов детского и взрослого возраста, может стать центром, на базе которого может быть выполнено столь назревшее клинико-морфологическое исследование.

Также в современных условиях важной задачей является определение в онкогенезе КФ возможных «точек воздействия» таргетными препаратами. Так, показано, что гефитиниб (Gefitinib — противоопухолевый препарат группы анилинохиназолинов, селективно ингибирующий тирозинкиназу эпидермального фактора роста) снижает подвижность опухолевых клеток и экспрессию фактора и активирует апоптоз. Воздействие на сигнальный путь EGFR посредством таргетных препаратов, типа gefitinib, может быть способом медикаментозного лечения КФ [17].

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова Ж.Б. Гистобиология краниофарингиом и особенности течения заболевания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2000.
2. Alen J.F. et al. Intratumoural bleomycin as a treatment for recurrent cystic craniopharyngioma. Case report and review of the literature. *Neurocirugia (Astur)* 2002; 13: 6: 479—485; discussion 485.
3. Biniousek M.L. et al. Proteomic identification of protease cleavage sites characterizes prime and non-prime specificity of cysteine cathepsins B, L, and S. *J Proteome Res* 2011; 2011.
4. Boongird A. et al. Malignant craniopharyngioma; case report and review of the literature. *Neuropathology* 2009; 29: 5: 591—596.
5. Brunel H. et al. Craniopharyngioma in children: MRI study of 43 cases. *Neurochirurgie* 2002; 48: 4: 309—318.
6. Bunin G.R. et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1998; 89: 4: 547—551.
7. Calcarelli M. et al. Long-term results of the surgical treatment of craniopharyngioma: the experience at the Policlinico Gemelli, Catholic University, Rome. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8—9: 747—757.
8. Cao J. et al. Expression of aberrant beta-catenin and impaired p63 in craniopharyngiomas. *Br J Neurosurg* 2010; 24: 3: 249—256.
9. Carroll D.K. et al. p63 regulates an adhesion programme and cell survival in epithelial cells. *Nature Cell Biol* 2006; 8: 551—561.
10. Crotty T.B. et al. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg* 1995; 83: 2: 206—214.
11. Dallago C.M. et al. Angiogenesis in craniopharyngiomas: Microvascular density and tissue expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin. *Endocr Pathol* 2005; 16: 4: 355—362.
12. Duo D. et al. MIB-1 immunoreactivity in craniopharyngiomas: a clinico-pathological analysis. *Clin Neuropathol* 2003; 22: 5: 220—224.
13. Faust P.L., Chirgwin J.M. Cloning and sequence analysis of cDNA for human cathepsin D. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 15: 4910—4914.
14. Giangaspero F. et al. Suprasellar papillary squamous epithelioma («papillary craniopharyngioma»). *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 1: 57—64.
15. Hassanein A.M. et al. Beta-catenin is expressed aberrantly in tumors expressing shadow cells. Pilomatricoma, craniopharyngioma, and calcifying odontogenic cyst. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 5: 732—736.
16. Hermann P.A.M., Brown E., Rubio M., Ishihara H., Ulrich D., Caspary R.G., Lindberg F.P., Armitage R., Maliszewski C., Delespesse G., Sarfati M. The vitronectin receptor and its associated CD47 molecule mediates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes by interaction with soluble CD23. *J Cell Biol* 1999; 144: 4: 767—775.
17. Holsken A. et al. EGFR signaling regulates tumor cell migration in craniopharyngiomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 13: 4367—4377.
18. Holsken A. et al. Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathol* 2009; 19: 3: 357—364.
19. Ishida M. et al. Malignant transformation in craniopharyngioma after radiation therapy: a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2010; 29: 1: 2—8.
20. Iwasaki K. et al. Intraventricular craniopharyngioma: report of two cases and review of the literature. *Surg Neurol* 1992; 38: 4: 294—301.
21. Izumoto S. et al. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas: correlation with clinical and histologic features. *Surg Neurol* 2005; 63: 6: 520—525; discussion 525.

22. *Jane J.A. Jr., Laws E.R.* Craniopharyngioma. *Pituitary* 2006; 9: 4: 323—326.
23. *Karavitaki N. et al.* Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 4: 371—397.
24. *Kato K. et al.* Possible linkage between specific histological structures and aberrant reactivation of the Wnt pathway in adamantinomatous craniopharyngioma. *J Pathol* 2004; 203: 3: 814—821.
25. *Kazakov D.V. et al.* Mutations in exon 3 of the CTNNB1 gene (beta-catenin gene) in cutaneous adnexal tumors. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 3: 248—255.
26. *Kristopaitis T. et al.* Malignant craniopharyngioma. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 9: 1356—1360.
27. *Le B.H. et al.* Comparative immunohistochemical assessment of craniopharyngioma and related lesions. *Endocr Pathol* 2007; 18: 1: 23—30.
28. *Lefranc F. et al.* Characterization of the levels of expression of retinoic acid receptors, galectin-3, macrophage migration inhibiting factor, and p53 in 51 adamantinomatous craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 2003; 98: 1: 145—153.
29. *Lie D.C., Song H.J., Désiré L., Mira H., Consiglio A., Lein E.S., Jessberger S., Lansford H., Dearie A.R., Gage F.H.* Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 2005; 437: 7063: 1370—1375.
30. *Lindholm J., Nielsen E.H.* Craniopharyngioma: historical notes. *Pituitary* 2009; 12: 4: 352—359.
31. *Lopez-Carreira M. et al.* Suprasellar papillary squamous craniopharyngioma. A case report. *J Neurosurg Sci* 1997; 41: 2: 175—178.
32. *Lowe S.W., Smith S.W., Osborne B.A., Jacks T.* p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362: 847—849.
33. *Lubanski A. et al.* Cathepsin B, D and K expression in adamantinomatous craniopharyngiomas relates to their levels of differentiation as determined by the patterns of retinoic acid receptor expression. *Histopathology* 2003; 43: 6: 563—572.
34. *Miller D.C.* Pathology of craniopharyngiomas: clinical import of pathological findings. *Pediatr Neurosurg* 1994; 21: Suppl 1: 11—17.
35. *Momota H. et al.* Immunohistochemical analysis of the p53 family members in human craniopharyngiomas. *Brain Tumor Pathol* 2003; 20: 2: 73—77.
36. *Mortini P. et al.* Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series. *J Neurosurg* 2011; 114: 5: 1350—1359.
37. *Nishi T. et al.* Prognostic significance of the MIB-1 labeling index for patient with craniopharyngioma. *Int J Mol Med* 1999; 3: 2: 157—161.
38. *Oh J.T., Kondo S., Mizoguchi A., Adachi E., Sasahara R.M., Nishimura S., Imamura Y. et al.* The membrane-anchored MMP inhibitor RECK is a key regulator of extracellular matrix integrity and angiogenesis. *Cell* 2001; 107: 6: 789—800.
39. *Park Y.S. et al.* Late development of craniopharyngioma following surgery for Rathke's cleft cyst. *Clin Neuropathol* 2009; 28: 3: 177—181.
40. *Pettorini B.L. et al.* Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one. *Neurosurg Focus* 2010; 28: 4: E1.
41. *Pettorini B.L. et al.* The role of inflammation in the genesis of the cystic component of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 12: 1779—1784.
42. *Prabhu V.C., Brown H.G.* The pathogenesis of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8—9: 622—627.
43. *Proescholdt M. et al.* Expression of carbonic anhydrase IX in craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 2011; 115: 4: 796—801.
44. *Raghavan R. et al.* Proliferative activity in craniopharyngiomas: clinicopathological correlations in adults and children. *Surg Neurol* 2000; 54: 3: 241—247; discussion 248.

45. *Rashidi M. et al.* Nonmalignant pediatric brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 3: 200–205.
46. *Rickert C.H., Paulus W.* Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 503–511.
47. *Rienstein S. et al.* Comparative genomic hybridization analysis of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 2003; 98: 1: 162–164.
48. *Riesco J.M. et al.* Combined TEM and SEM analysis of the rostral wall of the human III ventricle. *Histol Histopathol* 1993; 8: 2: 213–218.
49. *Riesco J.M. et al.* Repercussion of craniopharyngioma on the morphology of the rostral wall of the III ventricle. A combined TEM and SEM study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1994; 26: 4: 577–581.
50. *Rijsewijk F., Wagenaar E., Parren P., Weigel D., Nusse R.* The Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. *Cell* 1987; 50: 4: 649–657.
51. *Rodriguez F.J. et al.* The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 7: 1020–1028.
52. *Sainte-Rose C. et al.* Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8–9: 691–695.
53. *Samii M.* Craniopharyngioma. in: *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. Eds. A.H. Kaye, E.R.Jr. Laws. New York: Churcill Livingstone 1995; 873–894.
54. *Sato K. et al.* Ciliated craniopharyngioma may arise from Rathke cleft cyst. *Clin Neuropathol* 2006; 25: 1: 25–28.
55. *Scholzen T.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell Physiol* 2000; 182: 3: 311–322.
56. *Schweizer J., Coulombe P.A., Langbein L., Lane E.B., Magin T.M., Maltais L., Omary M.B., Parry D.A., Rogers M.A., Wright M.W.* New consensus nomenclature for mammalian keratins. *J Cell Biol* 2006; 174: 2: 169–174.
57. *Sekine S. et al.* Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol* 2002; 161: 6: 1997–2001.
58. *Sekine S. et al.* Expression of enamel proteins and LEF1 in adamantinomatous craniopharyngioma: evidence for its odontogenic epithelial differentiation. *Histopathology* 2004; 45: 6: 573–579.
59. *Smee R.I. et al.* Modern radiotherapy approaches in the management of craniopharyngiomas. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 5: 613–617.
60. *Tena-Suck M.L. et al.* Clinico-pathological and immunohistochemical characteristics associated to recurrence/regrowth of craniopharyngiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 7: 661–669.
61. *Thompson D., Phipps K., Hayward R.* Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8–9: 660–668.
62. *Tomita T., Bowman R.M.* Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8–9: 729–746.
63. *Vaquero J. et al.* Expression of vascular permeability factor in craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1999; 91: 5: 831–834.
64. *Vidal S. et al.* Angiogenesis in patients with craniopharyngiomas: correlation with treatment and outcome. *Cancer* 2002; 94: 3: 738–745.
65. *Vidal S. et al.* Angiogenesis and the growth potential of craniopharyngiomas. *Endocr Pathol* 2005; 16: 3: 219–228.
66. *Xin W., Rubin M.A., McKeever P.E.* Differential expression of cytokeratins 8 and 20 distinguishes craniopharyngioma from rathke cleft cyst. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 10: 1174–1178.
67. *Yoshimoto M. et al.* Comparative genomic hybridization analysis of pediatric adamantinomatous craniopharyngiomas and a review of the literature. *J Neurosurg* 2004; 101: 1: Suppl: 85–90.
68. *Zhou A., Pannu N.S., Carrell R.W., Read R.J.* How vitronectin binds PAI-1 to modulate fibrinolysis and cell migration. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 7: 541–544.
69. *Zuccaro G.* Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 8–9: 679–690.

КОММЕНТАРИЙ

Краниофарингиомы — опухоли сложного строения и гистогенеза. Их биологическое поведение часто непредсказуемо. С традиционных морфологических позиций в краниофарингиомах не отмечается выраженных, «бросающихся в глаза» признаков их доброкачественного или злокачественного потенциала.

Современная морфология широко опирается и использует в своем развитии молекулярную биологию. В настоящее время имеются широкие возможности изучать на новом уровне онкологические, морфогенетические и этиопатологические аспекты развития и поведения краниофарингиом.

Фактор	Число публикаций	Наибольшее число наблюдений	Исследуемые КФ	Ссылка литературы
MIB-1/Ki-67	8	67	АКФ+ПКФ	[1, 8, 12, 21, 37, 44, 60, 65]
Beta-catenin	6	67	АКФ+ПКФ	[8, 15, 17, 18, 24, 57]
p63	2	67	АКФ+ПКФ	[8, 35]
p53	5	51	АКФ+ПКФ	[1, 19, 28, 35, 60]
Retinoic acid receptors (RARs)	2	51	АКФ	[28, 33]
Galectin-3	2	51	АКФ	[28, 41]
Macrophage-inhibiting factor— MIF	2	51	АКФ	[28, 40]
MVD	3	47	АКФ+ПКФ	[11, 60, 65]
CK5/CK8/CK18/CK19	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Lamin8	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Carcinoembryonary antigen [CEA]	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Epithelial membrane antigen (EMA)	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Estrogen(ER)/progesterone(PR) receptor	1	43	Не указано	[21]
EGFR EGFR-P	1	25	АКФ	[17]
Fascin	1	25	АКФ	[17]
CK8, CK20	1	25	Не указано	[27]
Carbonic anhydrase IX (CA IX)	1	20	Кистозные КФ	[43]
Enamel proteins	1	16	АКФ+ПКФ	[58]
LEF1	1	16	АКФ+ПКФ	[58]
DeltaNp63	1	15	АКФ+ПКФ	[35]
p73	1	15	АКФ+ПКФ	[35]
CD34 for MVD	3	14	АКФ	[11, 64, 65]
Integrin alpha-vbeta-3	1	14	АКФ	[65]
VEG/PF vascular endothelial growth/permeability factor	1	12	Не указано	[63]
Хромосомные мутации без указания конкретики	1	11	АКФ	[67]
Alpha-defensins 1—3	1	6	Не указано	[41]
Мутации: D32Y, G34R и G34V	1	3	Не указано	[25]
VEGF	2	Не указано	АКФ	[11, 64]
CD105	1	«	АКФ	[11]

Фактор	Число публикаций	Наибольшее число наблюдений	Исследуемые КФ	Ссылка литературы
Retinoic acid receptors (RARs)	2	51	АКФ	[28, 33]
Galectin-3	2	51	АКФ	[28, 41]
Macrophage-inhibiting factor — MIF	2	51	АКФ	[28, 40]
MVD	3	47	АКФ+ПКФ	[11, 60, 65]
CK5/CK8/CK18/CK19	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Lamin8	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Carcinoembryonary antigen [CEA]	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Epithelial membrane antigen (EMA)	1	47	АКФ+ПКФ	[60]
Estrogen(ER)/progesterone(PR) receptor	1	43	Не указано	[21]
EGFR EGFR-P	1	25	АКФ	[17]
Fascin	1	25	АКФ	[17]
CK8, CK20	1	25	Не указано	[27]
Carbonic anhydrase IX (CA IX)	1	20	Кистозные КФ	[43]
Enamel proteins	1	16	АКФ+ПКФ	[58]
LEF1	1	16	АКФ+ПКФ	[58]
DeltaNp63	1	15	АКФ+ПКФ	[35]
p73	1	15	АКФ+ПКФ	[35]
CD34 for MVD	3	14	АКФ	[11, 64, 65]
Integrin alpha-vbeta-3	1	14	АКФ	[65]
VEG/PF vascular endothelial growth/permeability factor	1	12	Не указано	[63]
Хромосомные мутации без указания конкретики	1	11	АКФ	[67]
Alpha-defensins 1—3	1	6	Не указано	[41]
Мутации: D32Y, G34R и G34V	1	3	Не указано	[25]
VEGF	2	Не указано	АКФ	[11, 64]
CD105	1	«	АКФ	[11]
VEGFR-2, mRNA	1	«	АКФ	[64]
Endostatin	1	«	АКФ	[11]
Activating beta-catenin (CTNNB1) mutations	1	«	АКФ+ПКФ	[18]
Axin-2, BMP4, Exon3, 4, 8—13	1	«	АКФ+ПКФ	[18]
Catepsin B, D, K	1	«	АКФ	[33]