



Научно-практической конференция «Опухоли центральной нервной системы»
ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России
г. Москва, 26 октября 2018 года

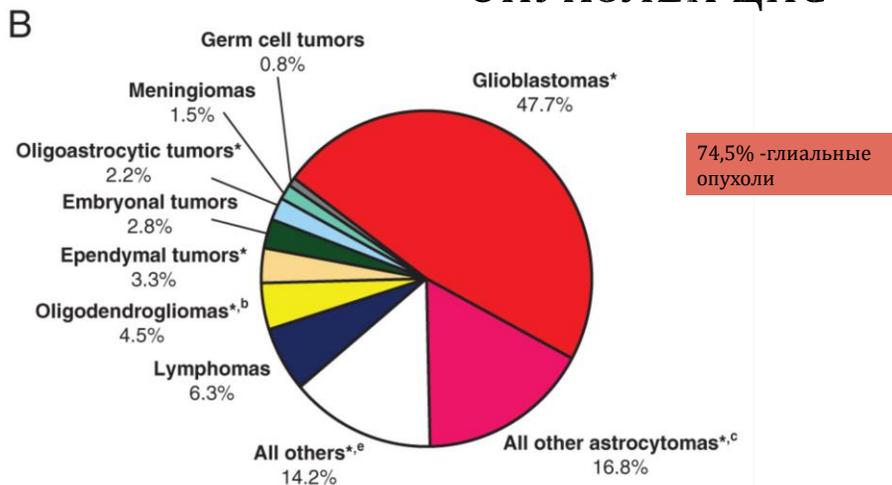


МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ И ГРАДИРОВАНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

А. В. Зотов

ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ

СТРУКТУРА ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС*



*Quinn T Ostrom, Haley Gittleman, Gabrielle Truitt, Alexander Boscia, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan; CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015, Neuro-Oncology, Volume 20, Issue suppl_4, 1 October 2018

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (WHO 2016)

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System

WHO grades of select CNS tumours

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III

Other astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III

Ependymal tumours

Subependymoma	I
Myxopapillary ependymoma	I
Ependymoma	II
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III
Anaplastic ependymoma	III

Other gliomas

Angiocentric glioma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II
Choroid plexus carcinoma	III

Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I
Gangliocytoma	I
Ganglioglioma	I
Anaplastic ganglioglioma	III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I

Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Papillary glioneuronal tumour	I
Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Central neurocytoma	II
Extraventricular neurocytoma	II
Cerebellar liponeurocytoma	II
Tumours of the pineal region	
Pineocytoma	I
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pineoblastoma	IV
Papillary tumour of the pineal region	II or III
Embryonal tumours	
Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-tered	IV
Medulloepithelioma	IV
CNS embryonal tumour, NOS	IV
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Schwannoma	I
Neurofibroma	I
Perineurioma	I
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Meningiomas	
Meningioma	I
Atypical meningioma	II
Anaplastic (malignant) meningioma	III
Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Haemangioblastoma	I
Tumours of the sellar region	
Craniopharyngioma	I
Granular cell tumour	I
Pituitaryoma	I
Spindle cell oncocytoma	I

Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK (2016) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

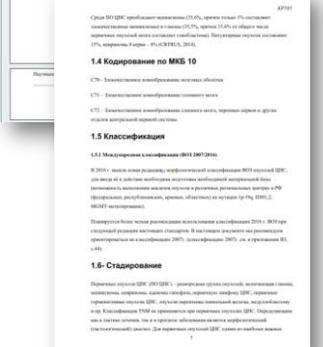
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System



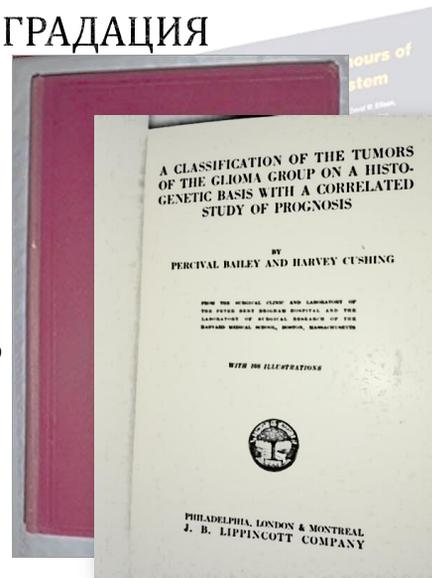
Первичные опухоли центральной нервной системы
 МКБ 10: C70/ C71/ C72
 Возрастная категория: **взрослые, дети**
 ID: **KP585**
 Год утверждения: **2017 (пересмотр каждые 2 года)**
 Профессиональные ассоциации:
 - **Ассоциация нейрохирургов России**

1.5 Классификация
1.5.1 Международная классификация (ВОЗ 2007/2016)
 В 2016 г. вышла новая редакция [1] морфологической классификации ВОЗ опухолей ЦНС, для ввода её в действие необходима подготовка необходимой материальной базы (возможность выполнения анализов опухоли в различных региональных центрах в РФ (федеральных, республиканских, краевых, областных) на мутации 1p/19q, IDH1,2, MGMT-метилирование). Планируется более четкая рекомендация использования классификации 2016 г. ВОЗ при следующей редакции настоящих стандартов. **В настоящем документе мы рекомендуем ориентироваться на классификацию 2007г.** (классификацию 2007г. см. в приложении В3, с.44).



ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

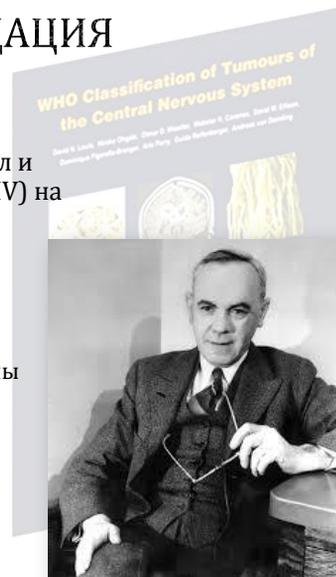
- В 1926 г. Bailey P, Cushing H. первыми разделили глиальные опухоли на различные группы в зависимости от гистологического типа, степени распространения и агрессивности поведения.



A classification of the tumours of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlated study of prognosis. By Percival Bailey and Harvey Cushing. Medium 8vo. Pp. 175, with 108 illustrations. 1926. Philadelphia, London, and Montreal: J. B. Lippincott Company. 21s. net

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

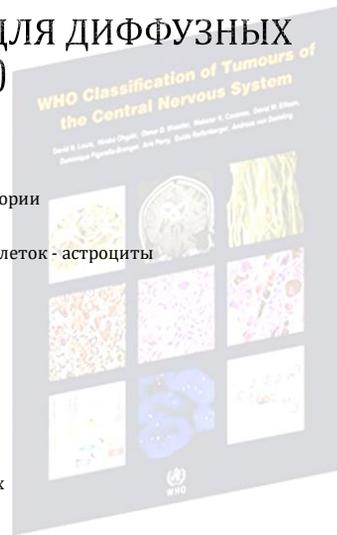
- В 1949 году Kernohan J.W. впервые описал и разделил астроцитомы на 4 степени (I - IV) на основе гистологических признаков.
- Система классификации для диффузных астроцитом:
 - Grade 1** - доброкачественные астроцитомы
 - Grade 2** - low-grade астроцитомы.
 - Grade 3** - анапластические астроцитомы.
 - Grade 4** - глиобластомы.



Kernohan J.W., Mabon R.F., Svien H.J., Adson A.W. (1949). A Simplified classification of gliomas. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24: 71-75.

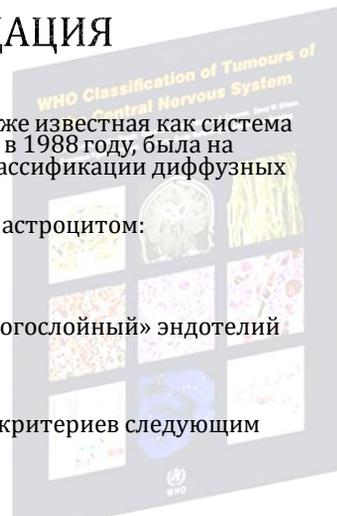
СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ ДЛЯ ДИФFUЗНЫХ АСТРОЦИТОМ (ПО KERNONAN)

- **Grade 1**
 - Увеличение количества клеток
 - Клетки близки к нормальным астроцитам
 - Пилоцитарная астроцитома относится к этой категории
- **Grade 2**
 - Увеличение количества клеток, но большая часть клеток - астроциты
 - Гиперхроматические ядра
 - Нет митозов или некрозов
 - Небольшое количество тонкостенных сосудов
- **Grade 3**
 - Многие клетки выглядят как астроциты
 - плеоморфизм
 - Мемногочисленные митотические фигуры
 - Некрозы
 - Частичная эндотелиальная пролиферация в сосудах
- **Grade 4**
 - Мало нормальных астроцитов
 - Преобладает плеоморфизм
 - Многочисленные причудливые митозы
 - Некрозы выражены
 - Преобладает эндотелиальная пролиферация в сосудах



ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

- Система классификации St. Anne-Мауо, также известная как система классификации Daumas-Duport, введенная в 1988 году, была на некоторое время популярной системой классификации диффузных астроцитом.
- Критерии для классификации диффузных астроцитом:
 - **А**типия (ядерная)
 - **М**итозы
 - **Э**ндотелиальная пролиферация - «многослойный» эндотелий (НЕ гиперваскуляризация).
 - **Н**екроз
- Затем оценка зависит от накопления этих критериев следующим образом:
 - **Grade 1** - : 0
 - **Grade 2** - 1 (обычно ядерная атипия)
 - **Grade 3** - 2 (обычно ядерная атипия и митозы)
 - **Grade 4** - 3 или 4



Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P (1988) Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer 62:2152-2165

СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВОЗ (WHO 2016)

- Grade I - как правило, опухоли с низким пролиферативным потенциалом и возможностью излечения только после хирургической резекции.
- Grade II - как правило, инфильтративные поражения, часто рецидивируют, несмотря на низкий уровень пролиферативной активности. Некоторые опухоли Grade II склонны прогрессировать до более высоких степеней злокачественности; например, диффузная астроцитиома имеет тенденцию трансформироваться в анапластическую астроцитому Grade III степени и глиобластому.
- Grade III - поражения с ясным гистологическим доказательством злокачественности, включая ядерную атипию и иногда выраженную митотическую активность. В большинстве случаев пациенты с опухолями III степени получают облучение и/или химиотерапию.
- Grade IV - гитологически злокачественные, митотически активные, склонные к некрозу новообразования, которые часто связаны с быстрым развитием пред-и послеоперационных заболеваний и летальным исходом. Распространенная инфильтрация окружающих тканей и склонность к краниоспинальной диссеминации характеризуют многие новообразования IV степени, хотя эти признаки и не являются существенными.

Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK (2016) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon.

АТИПИЯ В ГЛИОМАХ:

G1

- Увеличение общей клеточности
- Нарушение архитектуры ткани

G2

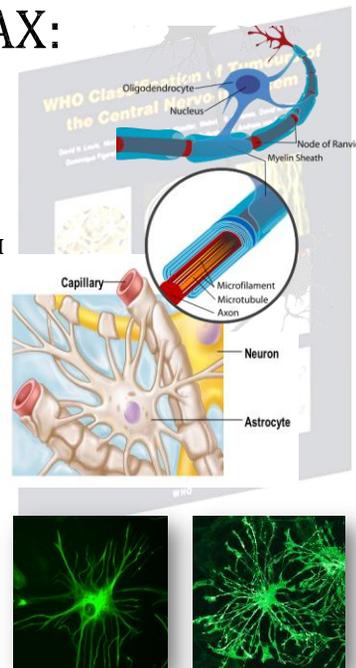
- Увеличение размера клетки
- Увеличение размера ядра
- Гиперхромазия

G3

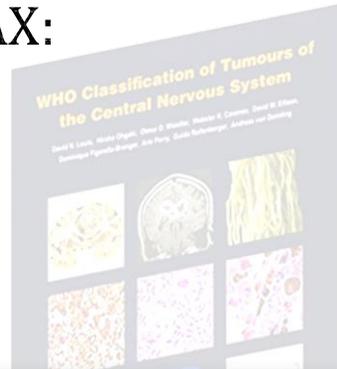
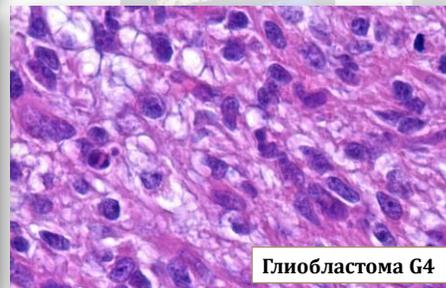
- «Грубый» хроматин
- Полиморфизм ядер
- Деформация контуров ядерной мембраны
- Причудливые ядра и многоядерные клетки

G4

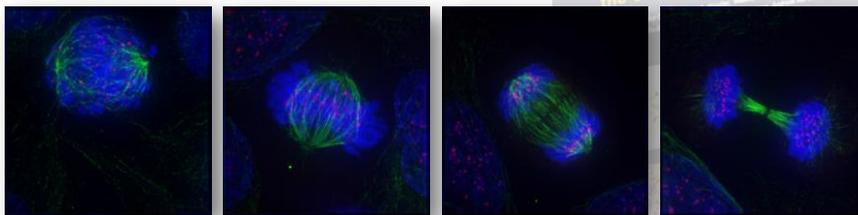
- Патологические митозы
- Саркоматоидные элементы



АТИПИЯ В ГЛИОМАХ:



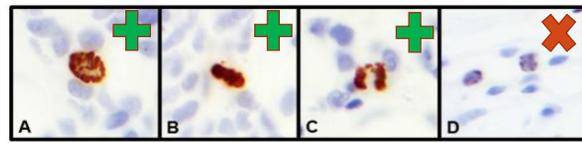
РАЗЛИЧИМЫЕ ПРИ СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ И СТАНДАРТНОЙ ОКРАСКЕ СТАДИИ МИТОЗА



- Прометафаза (исчезновение ядерной мембраны)
- Метафаза (формирование веретена деления)
- Анафаза (расхождением сестринских хроматид)
- Телофаза (от греч. *telos* — конец) момент остановки разделённых сестринских хроматид у противоположных полюсов деления клетки

МИТОЗЫ В ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ:

- Фосфогистон-Н3 (PНН3)-митотический индекс (количество PНН3-позитивных фигур на 1000 опухолевых клеток)
- Выбор участков:
 - самая высокая плотность опухоли,
 - самое низкое количество воспаления,
 - самый низкий процент нормального мозга.
- Считают ядра, с конденсированным хроматином (равномерно окрашенные положительные ядра и мелкозернистые окрашенные ядра не учитывают, так как эти данные не являются частью митотического цикла [23]).
- При несоответствии данных (т. е. нет митозов в анапластической диффузной глиоме или митозы в диффузной глиоме) рекомендуется подсчет митозов по Г-Э.

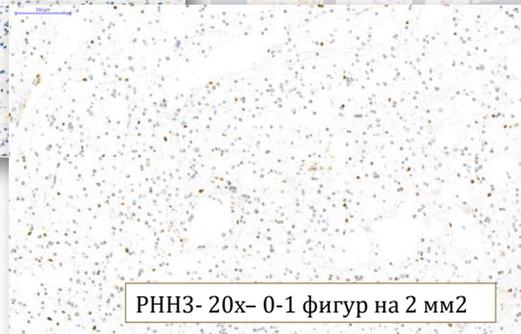
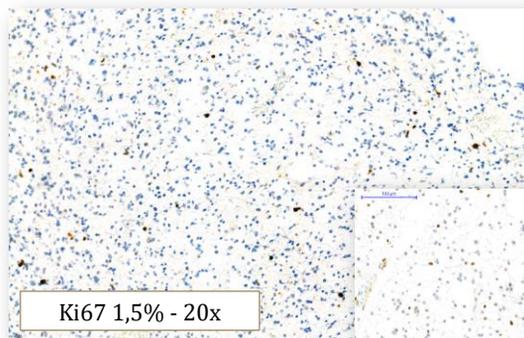


Howard Colman; Caterina Giannini; Li Huang; Javier Gonzalez; Kenneth Hess; Janet Bruner; Gregory Fuller; Lauren Langford; Christopher Pelloski; Joann Aaron; Peter Burger; Ken Aldape. Assessment and Prognostic Significance of Mitotic Index Using the Mitosis Marker Phospho-histone H3 in Low and Intermediate-grade Infiltrating Astrocytomas. The American Journal of Surgical Pathology. 30(5):657-664, MAY 2006

Jennifer S. Woo, Neda A. Moatamed, Peggy S. Sullivan, David Y. Lu, Rena Callahan et al. (2015) Comparison of Phosphohistone H3 Immunohistochemical Staining, Ki-67, and H&E Mitotic Count in Invasive Breast Carcinoma. Journal Of Breast Cancer Survival - 1(1):1-11.

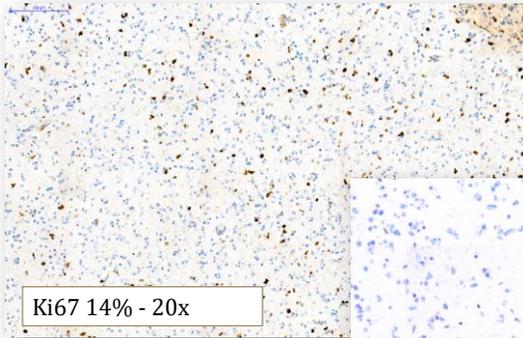
ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ (KI-67 И PНН-3):

Диффузная астроцитома G2

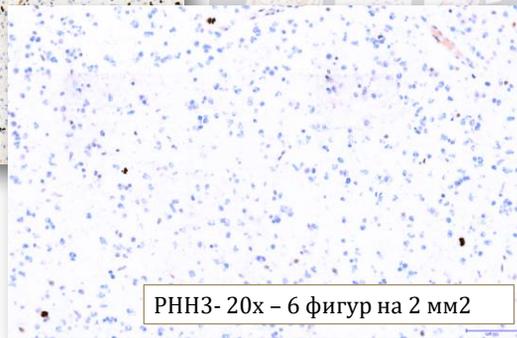


ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ
(KI-67 И PNH-3):

Анапластическая астроцитома G3



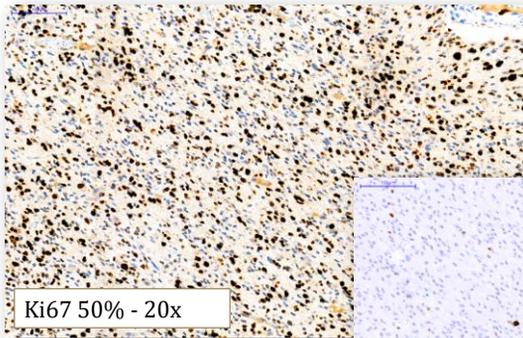
Ki67 14% - 20x



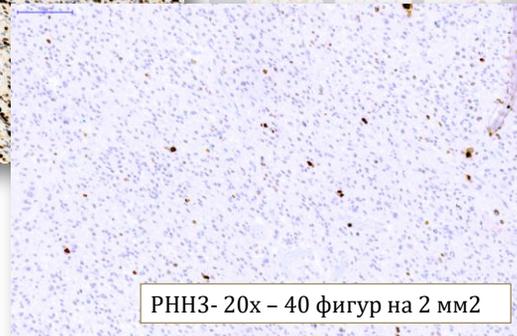
PNH3- 20x - 6 фигур на 2 мм2

ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФFUЗНЫХ ГЛИОМАХ
(KI-67 И PNH-3):

Глиобластома G4



Ki67 50% - 20x



PNH3- 20x - 40 фигур на 2 мм2

СОСУДЫ В ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМАХ:

G1

Учитывая особенности строения и форму кровеносных сосудов, в диффузных глиомах выделяют 4 основных морфологических типа:

G2

- 1) микросудистые разрастания (капилляроподобные сосуды) – равномерно распределенные тонкие микрососуды, напоминающие нормальные капилляры головного мозга.
- 2) сосудистые кластеры – отдельные ячейки микрососудов (≥ 3) причудливой формы без соединительнотканной стромы;
- 3) сосудистые гирлянды – сосуды с или без соединительнотканной стромы, которые вместе формируют гирляноподобные структуры и чаще локализируются вокруг некротически измененной ткани;
- 4) гломерулоидный тип – группа сосудов, окруженных соединительнотканной стромой.

G3

G4

Long Chen, Zhi-Xiong Lin, Guo-Shi Lin, Chang-Fu Zhou, Yu-Peng Chen, Xing-Fu Wang, Zong-Qing Zheng, Classification of microvascular patterns via cluster analysis reveals their prognostic significance in glioblastoma, Human Pathology, Volume 46, Issue 1, 2015,

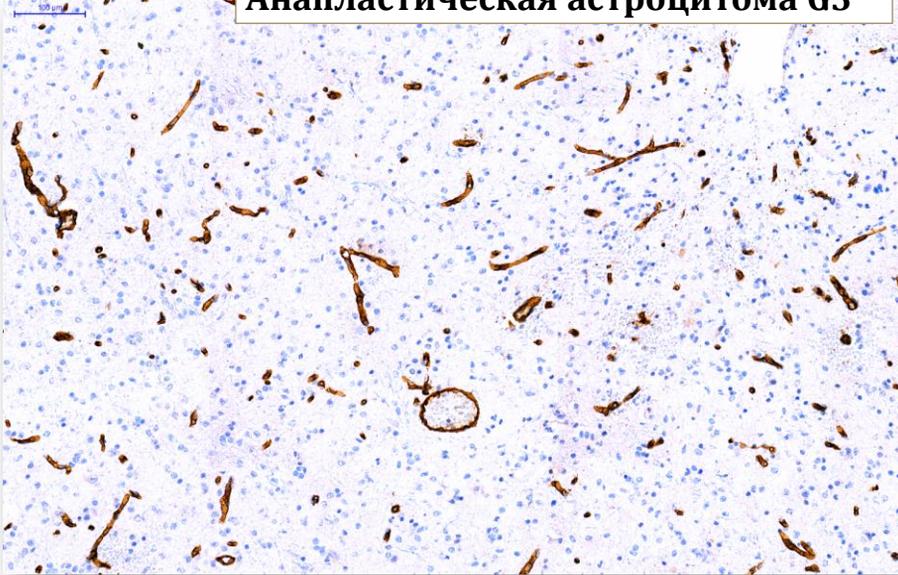
СОСУДИСТАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМАХ (CD34):

Диффузная астроцитома G2



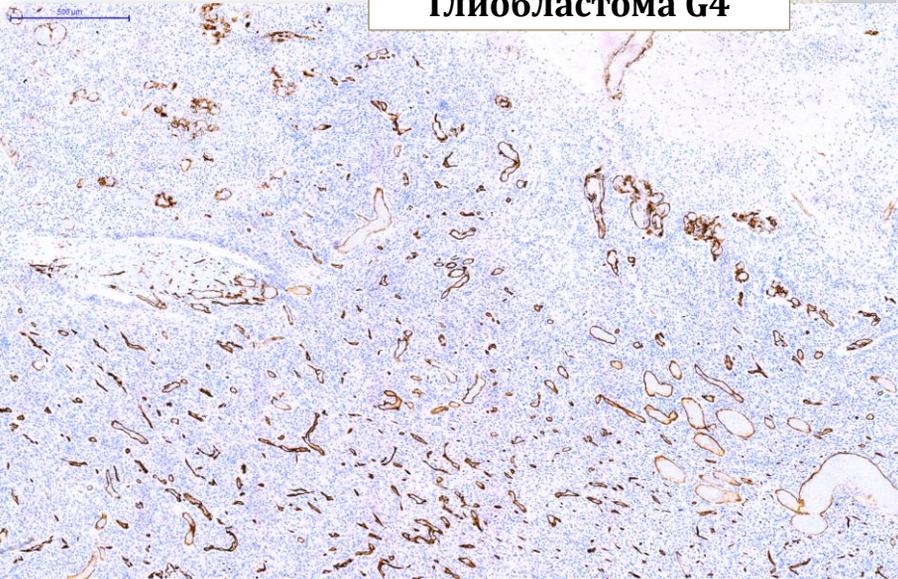
СОСУДИСТАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФФУЗНЫХ
ГЛИОМАХ (CD34):

Анапластическая астроцитома G3



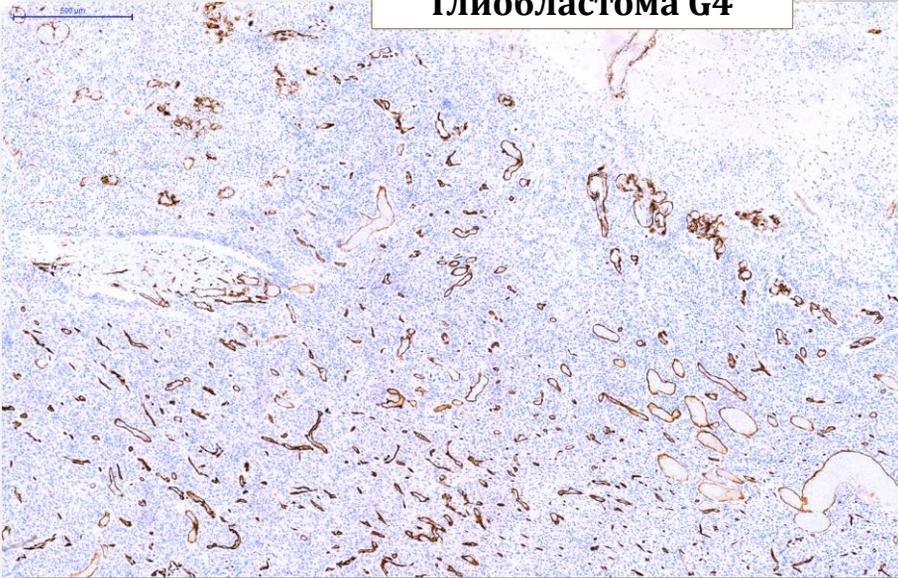
СОСУДИСТАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФФУЗНЫХ
ГЛИОМАХ (CD34):

Глиобластома G4



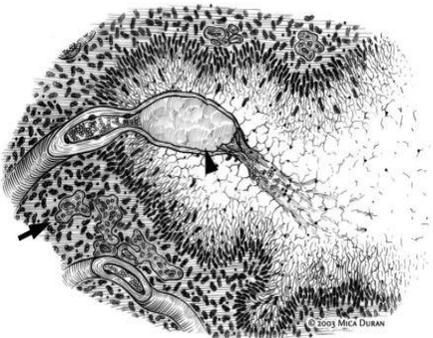
СОСУДИСТАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ В ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМАХ (CD34):

Глиобластома G4



НЕКРОЗЫ В ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМАХ:

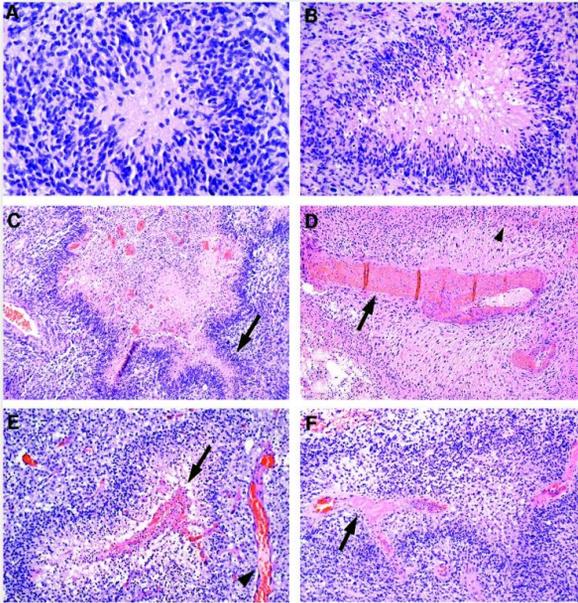
Схематическое представление образования псевдопалисадов в глиобластоме.



- Вазоокклюзия и внутрисосудистый тромбоз приводят к тканевой гипоксии в периваскулярной области.
- Гипоксические опухолевые клетки мигрируют вдоль клеточных отростков, сначала покидая фибриллярный центр. Также индуцированная гипоксией клеточная миграция происходит на участках проксимально и дистально по отношению к вазоокклюзии и тромбозу из-за отсутствия функционального кровотока.
- Опухолевые клетки, которые не мигрируют, становятся гипоксическими и подвергаются апоптозу или некрозу, в конечном итоге оставляя увеличивающуюся центральную некротическую зону. Сосуды, удаленные от очага окклюзии некротизируются.
- Гипоксические псевдопалисадные клетки показывают повышение транскрипции фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) и секреции эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), приводящие к микрососудистой гиперплазии (стрелка) в соседних участках.

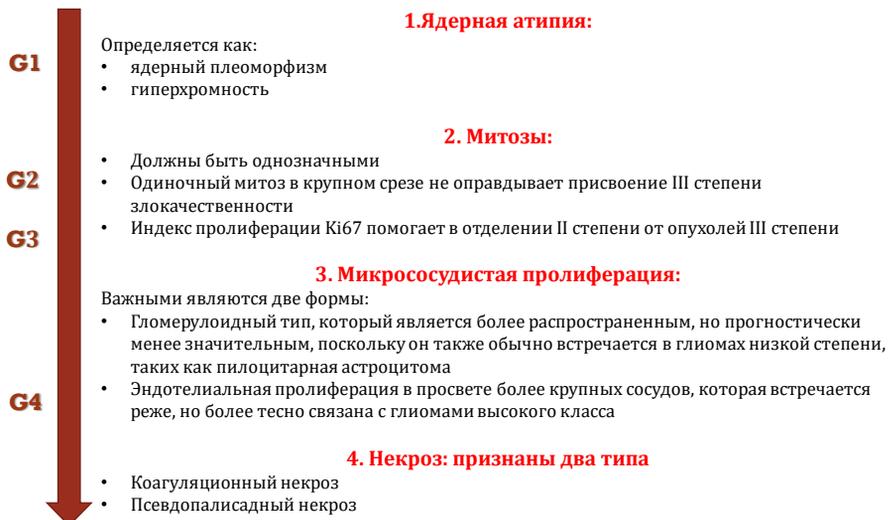
Pseudopalisades in Glioblastoma Are Hypoxic, Express Extracellular Matrix Proteases, and Are Formed by an Actively Migrating Cell Population
Daniel J. Brat, Amílcar A. Castellano-Sánchez, Stephen B. Hunter, Marcia Pecot, Cynthia Cohen, Elizabeth H. Hammond, Sarojini N. Devi, Balveen Kaur and Erwin G. Van Meir
Cancer Res February 1 2004 (64) (3) 920-927. DOI: 10.1158/0008-5472.CCR-03-2073

НЕКРОЗЫ В ГЛИОБЛАСТОМАХ:

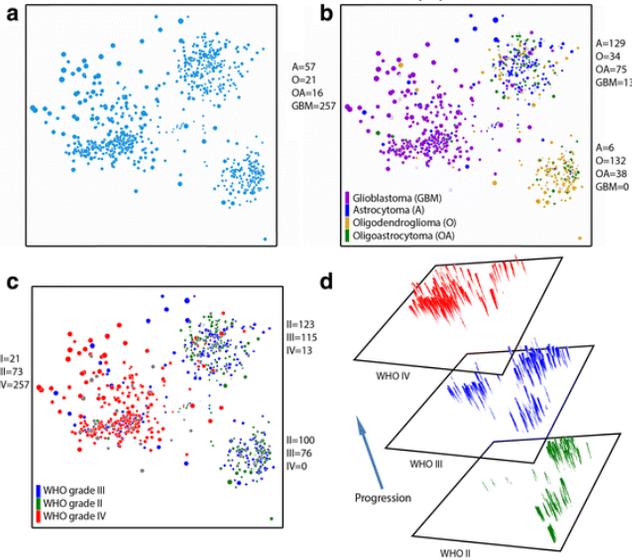


ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ – КОМПЛЕКСНАЯ ЗАДАЧА

Современная схема классификации ВОЗ основана на наличии или отсутствии четырех гистологических параметров:



2D МНОГОМЕРНЫЕ СКЕЙЛИНГ-ГРАФИКИ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ ГЛИОМОЙ НА ОСНОВЕ ГЕНОМНЫХ ДАННЫХ TCGA.



a Многомерная масштабирование показывает, что существуют три основные группы.

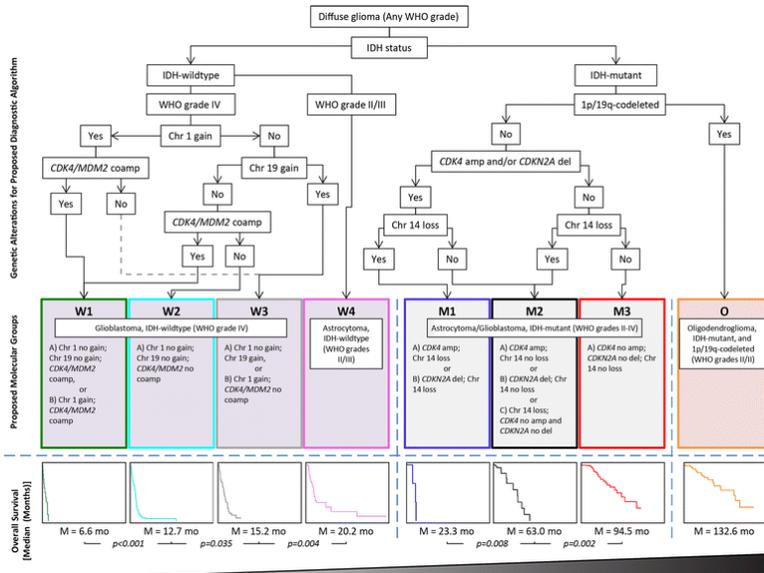
b Гистопатологическая классификация ВОЗ 2007 по трем основным кластерам (количество случаев для каждого кластера указано).

c Градация ВОЗ по кластерам (количество случаев для каждого кластера указано).

d 3D-представление классификации ВОЗ, отражающее прогрессию каждого кластера

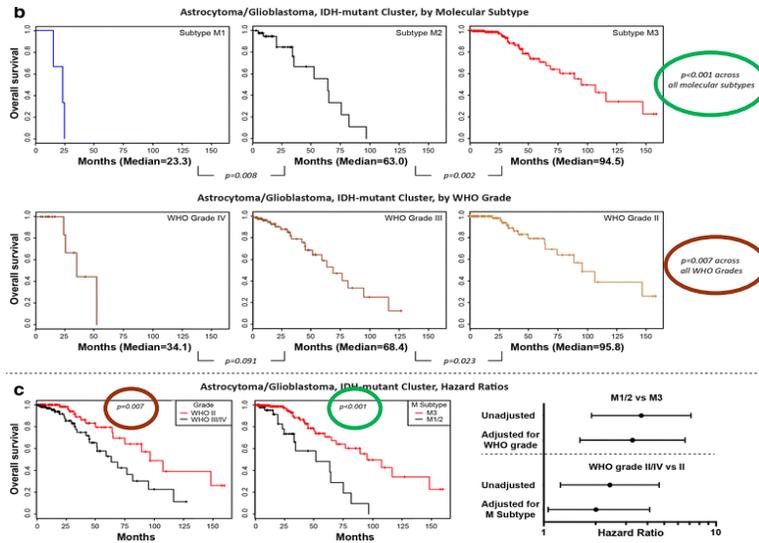
Cimino P.J., Zager M., McFerrin L., et al. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017;5:39

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ



Cimino P.J., Zager M., McFerrin L., et al. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017;5:39

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПОДТИПЫ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ



Cimino PJ, Zager M, McFerrin L, et al. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017;5:39

АКТУАЛЬНОСТЬ



основными прогностическими факторами для диффузных глиом являются:

- молекулярный профиль опухоли
- степень злокачественности (по ВОЗ),
- возраст,
- оценка общего состояния пациента по шкале Карновского
- наличие неврологического дефицита при постановке диагноза
- предоперационный диаметр опухоли.

Picca A, Berzero G, Sanson M. Current therapeutic approaches to diffuse grade II and III gliomas. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;11:1756285617752039.

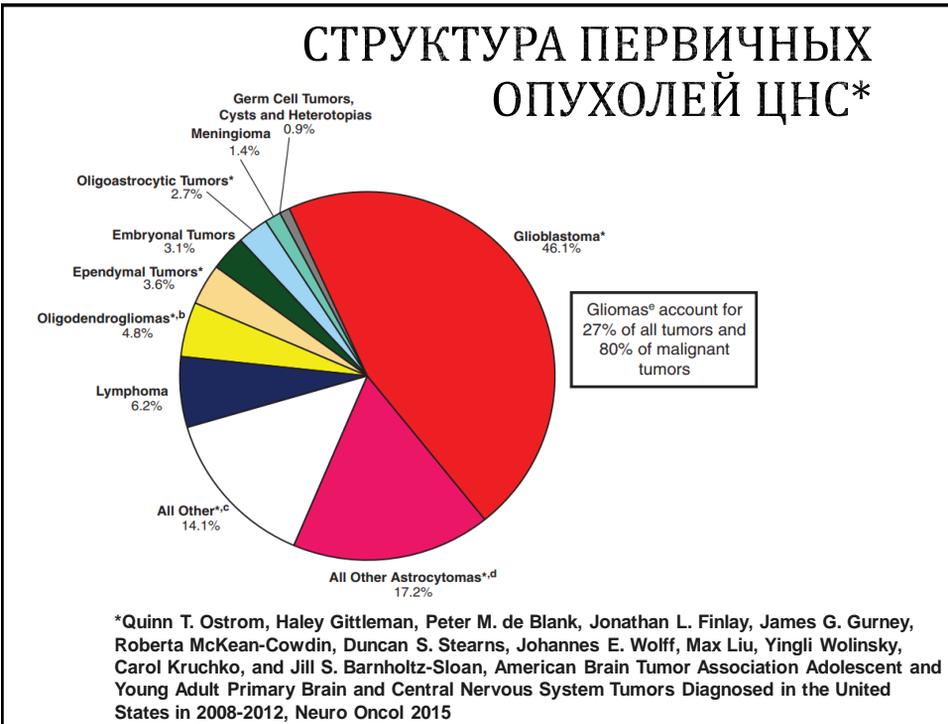
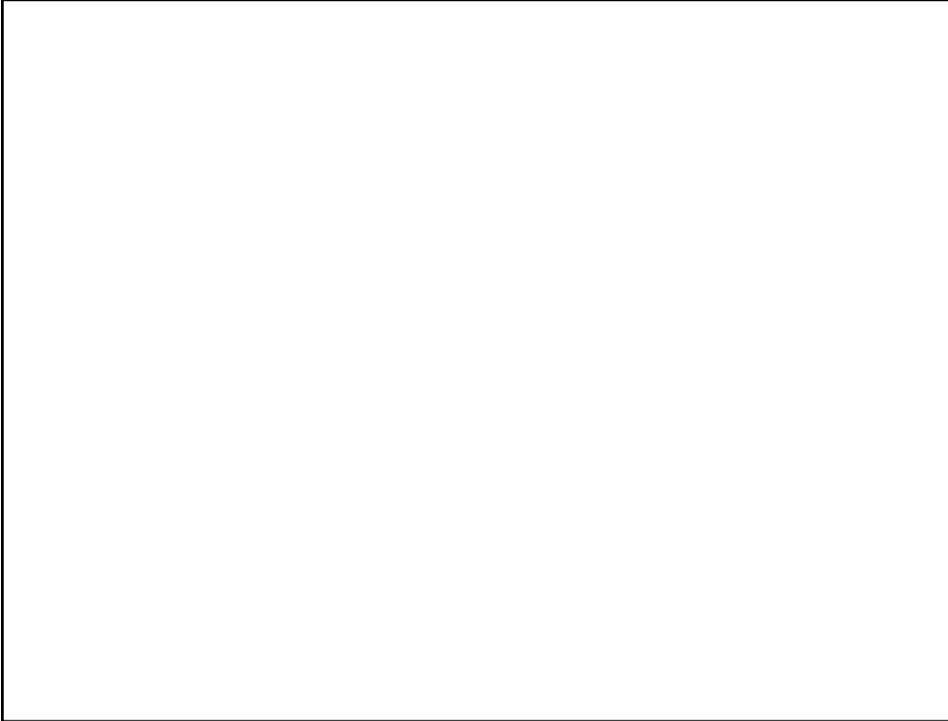


Научно-практической конференция «Опухоли центральной нервной системы»
ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны России
г. Москва, 26 октября 2018 года



**Прошлое нельзя просто срубить размахистым ударом
топора. Надо разобраться, что в старом омертвело и
принадлежит могиле и что еще живо и достойно жизни.**

Федор Иванович Шаляпин



Cancer Cell. 2010 Jan 19;17(1):98-110. doi: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.

Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1.

Verhaak RG¹, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, Miller CB, Ding L, Golub T, Mesirov JP, Alexe G, Lawrence M, O'Kelly M, Tamayo P, Wei BA, Gabriel S, Winkler W, Gueta S, Jakkula J, Feiler HS, Hodgson JG, James CD, Sarkaria JN, Brennan C, Kahn A, Spellman PT, Wilson RK, Speed TP, Gray JW, Meyerson M, Getz G, Perou CM, Hayes DN. Cancer Genome Atlas Research Network.

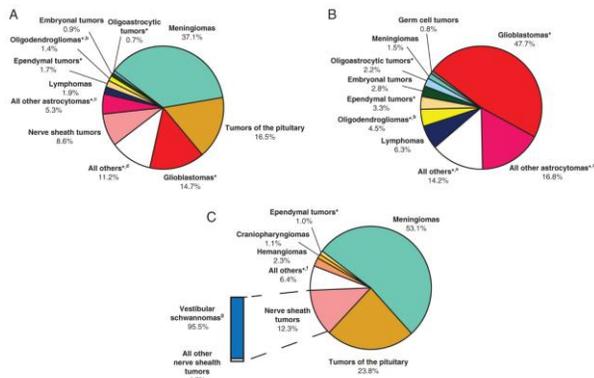
Author information

Abstract

The Cancer Genome Atlas Network recently cataloged recurrent genomic abnormalities in glioblastoma multiforme (GBM). We describe a robust gene expression-based molecular classification of GBM into Proneural, Neural, Classical, and Mesenchymal subtypes and integrate multidimensional genomic data to establish patterns of somatic mutations and DNA copy number. Aberrations and gene expression of EGFR, NF1, and PDGFRA/IDH1 each define the Classical, Mesenchymal, and Proneural subtypes, respectively. Gene signatures of normal brain cell types show a strong relationship between subtypes and different neural lineages. Additionally, response to aggressive therapy differs by subtype, with the greatest benefit in the Classical subtype and no benefit in the Proneural subtype. We provide a framework that unifies transcriptomic and genomic dimensions for GBM molecular stratification with important implications for future studies.

PMID: 20129251 PMID: PMC2818769 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020

[Indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)



* All or some of this histology is included in the CBRUS definition of gliomas, including ICD-O-3 histology codes 9100-9194 and 9101-9460 (Table 2).
 a. Percentages may not add up to 100% due to rounding. b. Includes oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma (Table 2). c. Includes pilocytic astrocytoma, diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma, and unique astrocytoma variants (Table 2). d. Includes glioma malignant, NOS, choroid plexus tumors, other neuroepithelial tumors, neuronal and mixed neuronal-glia tumors, tumors of the pineal region, other tumors of cranial and spinal nerves, mesenchymal tumors, primary melanocytic lesions, other neoplasms related to the meninges, other hematopoietic neoplasms, hemangioma, neoplasm, unspecified, and all other (Table 2). e. Includes glioma malignant, NOS, choroid plexus tumors, other neuroepithelial tumors, neuronal and mixed neuronal-glia tumors, tumors of the pineal region, nerve sheath tumors, other tumors of cranial and spinal nerves, mesenchymal tumors, primary melanocytic lesions, other neoplasms related to the meninges, other hematopoietic neoplasms, hemangioma, neoplasm, unspecified, and all other (Table 2). f. Includes unique astrocytoma variants, choroid plexus tumors, other neuroepithelial tumors, neuronal and mixed neuronal-glia tumors, tumors of the pineal region, embryonal tumors, other tumors of cranial and spinal nerves, mesenchymal tumors, primary melanocytic lesions, other neoplasms related to the meninges, other hematopoietic neoplasms, germ cell tumors, neoplasm, unspecified, and all other (Table 2).

From: CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015

Neuro Oncol. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/noy131
 Neuro Oncol | © The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model

СТЕПЕНЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ВОЗ (WHO 2016)

- I степень - новообразования с низкой пролиферативной активностью, медленно растущие, имеющие клетки, которые очень похожи на нормальные, и редко распространяющиеся на близлежащие ткани.
- II степень - медленно растущие новообразования имеющие атипичные клетки, инфильтрирующие прилежащее мозговое вещество. Несмотря на низкую степень митотической активности, чаще рецидивирующие чем опухоли I степени после лечения.
- III степень - новообразования с гистологическими признаками злокачественности в виде ядерной атипии/анаплазии и повышенной митотической активности. Характеризуются высокой частотой рецидивирования и агрессивным ростом вовлекающие окружающие ткани в процесс
- IV степень - новообразования с ядерной атипией, митозами, пролиферацией эндотелия сосудов и/или некрозом; инфильтрирующие окружающие ткани и склонные к краниоспинальному распространению, быстрому прогрессированию в послеоперационном периоде. Обычно лечат агрессивной адъювантной терапией.

Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK (2016) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon.