

Histopatologija glijalnih tumora mozga

Histopathology of glial tumors

Leo Pažanin

Sažetak. Glijalni tumori najčešći su tumori mozga. Ova skupina obuhvaća cijeli raspon tumora, od najdobroćudnijih, kao što su to pilocitni astrocitomi, do najzloćudnijih tumora u čovjeka, kao što su glioblastomi. Glijalni tumori ponekad predstavljaju pravi dijagnostički izazov, ne samo neurolozima, neuroradiolozima i neurokirurzima, već i neuropatolozima. Dijagnostički izazov ponekad je tim veći i stoga što uključuje i komunikacijske probleme koji proizlaze iz činjenice da liječnici različitih specijalizacija ponekad govore o jednom, istom tumoru, ali se međusobno ne razumiju. Cilj je ovog članka da patološke osobitosti glijalnih tumora središnjeg živčanog sustava približi liječnicima kliničarima, te time prevlada moguće pojmovne prepreke.

Ključne riječi: neuroepitelni tumori, patologija, tumori mozga

Abstract. The most prevalent tumors of the central nervous system are glial tumors. This group of tumors encompasses the whole span from the most benign brain tumors such as pilocytic astrocytomas to the most malignant tumors such as glioblastomas. These tumors are sometimes diagnostically challenging not only for clinicians but also for neuropathologists. Diagnostic challenge is even greater because of the usage of different terminologies – physicians of different specialties frequently talk about the same tumor but without understanding each other. The aim of this article is to overcome this obstacles by presenting concise histopathological features in order to make them more familiar to clinicians.

Key words: brain tumors, neuroepithelial tumors, pathology

Klinički zavod za patologiju "Ljudevit Jurak",
KBC "Sestre milosrdnice", Zagreb

Prispjelo: 28. 1. 2011.
Prihvaćeno: 30. 3. 2011.

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Leo Pažanin, prim. dr. med.
Zavod za kliničku patologiju "Ljudevit Jurak"
KBC "Sestre milosrdnice"
Vinogradska cesta 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: leo.pazanin@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Glijalne tumore središnjeg živčanog sustava (SŽS) klasificiramo prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 2007. godine (tablica 1)¹. Ova je klasifikacija, kao i sve slične, histogenetska, što znači da se temelji na morfološkoj sličnosti tumorskih stanica sa stanicama iz kojih tumor, pretpostavlja se, nastaje. Što su tumorske stanice bolje diferencirane, to su sličnije svojim normalnim staničnim prethodnicima. Međutim, s

Kao i ostali tumori SŽS-a, glijalni tumori imaju više jedinstvenih obilježja koja ih razlikuju od svih drugih novotvorina. Tako prognoza ovih tumora ne ovisi samo o njihovom biološkom potencijalu rasta, širenja i rasapa, nego je uvelike određena njihovim smještajem.

progresijom anaplastičnih promjena i gubitkom diferenciranosti tumorskih stanica, navedena sličnost postaje sve manja te se na kraju u potpunosti gubi. Zbog toga anaplastični tumori više slične jedan drugome nego tkivu/stanicama iz kojih nastaju. Klasifikacija SZO-a razlikuje četiri stupnja diferencijacije tumora SŽS-a, pri čemu dobro diferencirani, dobroćudni tumori imaju stupanj diferencijacije (gradus) I, dok najzloćudniji i najslabije diferencirani tumori imaju stupanj diferencijacije IV.

Prema tome, da bi se bilo koji tumor klasificirao, potrebno je odrediti njegovu histogenezu i stupanj diferencijacije na temelju rezultata histološke, histokemijske i imunohistokemijske analize. Histološka i histokemijska analiza omogućuju prepoznavanje morfoloških osobitosti pojedinih tumora koje odražavaju njihovu histogenezu i diferenciranost. No, kada tih morfoloških osobitosti nema ili kada nisu dovoljno specifične, što je čest slučaj kod anaplastičnih tumora, tada je za određivanje histogenezu tumora potrebna imunohistokemijska i/ili molekularno-genetička analiza. Dok se imunohistokemijskom analizom pokušava utvrditi sadrže li stanice pojedine, manje ili više specifične, proteinske ili druge molekule, molekularno-genetičkom analizom nastoji se utvrditi postojanje isto tako manje ili više specifičnih genetičkih promjena. Točnost neuropatološke dija-

gnoze tumora mozga uvelike ovisi o veličini biopsičkog uzorka i/ili njegovoj reprezentativnosti. Mnogi glijalni tumori imaju vrlo raznoliku histološku sliku ili mogu imati anaplastična promijenjena žarišta. Što je uzorak veći, veća je i vjerojatnost da će sadržavati sva dijagnostički značajna morfološka obilježja, a time biti i dijagnostički reprezentativan.

OSOBITOSTI GLIJALNIH TUMORA

Glijalni tumori, kao i svih ostali tumori SŽS-a, imaju više jedinstvenih obilježja koja ih razlikuju od svih drugih novotvorina. Tako, primjerice, prognoza ovih tumora ne ovisi samo o njihovom biološkom potencijalu rasta, širenja i rasapa, nego je uvelike određena njihovim smještajem. Zbog smještaja unutar čvrstog koštanog oklopa lubanje svi intrakranijski tumori u određenoj fazi svoga rasta mogu dovesti do pomaka moždanih masa, što može imati smrtonosne posljedice. Pri tome značajnu ulogu može imati i tumoru pridruženi edem koji uvelike pridonosi prostorno-kompresivnom učinku samoga tumora. Nadalje, zbog anatomske i funkcionalne specifičnosti različitih područja SŽS-a, simptomi ovih tumora, mogućnosti njihovog kirurškog odstranjenja te prognoza ne ovise samo o njihovom biološkom potencijalu, nego i o njihovom sijelu unutar SŽS-a. Tako se, primjerice, biološki dobroćudni tumori mogu pojaviti na mjestima s kojih se ne mogu u cijelosti kirurški odstraniti (tzv. zloćudna lokalizacija tumora), zbog čega imaju i lošu prognozu.

Glijalni tumori SŽS-a imaju neka zajednička obilježja. Svi oni su infiltrativni tumori koji se međusobno razlikuju samo u širini zone infiltracije. Dobroćudni tumori, poput pilocitnog astrocitoma, imaju usku zonu infiltracije zbog čega je njihova granica prema okolnoj mozgovini dobro definirana, što je osnovna pretpostavka za njihovo potpuno kirurško odstranjenje. Slabije diferencirani gliomi imaju širu zonu infiltracije, zbog čega im je granica morfološki nedefinirana i to otežava njihovu potpunu resekciju. Svi glijalni tumori imaju i sposobnost zloćudne preobrazbe, ali je ona kod nekih, primjerice pilocitnih astrocitoma, iznimno rijetka, dok je kod drugih, primjerice difuznih astrocitoma, gotovo neizbježna.

TUMORI ASTROCITA

Pilocitni astroцитom

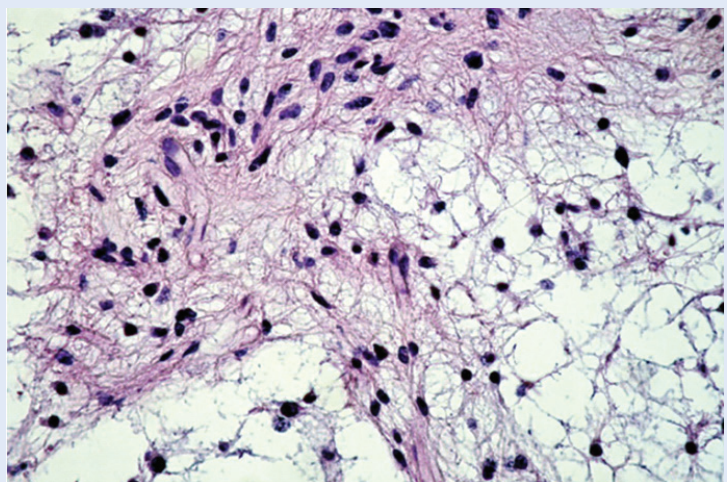
Pilocitni astroцитomi su dobroćudni (SZO gradus I) tumori građeni od pilocitnih (vlasastih) astrocitita. Na njih otpada 5 – 6 % svih glioma, najčešće se javljaju u prva dva desetljeća života i najčešći su glijalni tumori u djece. Mogu nastati u bilo kojem dijelu SŽS-a, ali se najčešće nalaze na vidnom živcu, u talamusu i bazalnim ganglijima, malom mozgu te moždanom deblu (tzv. dorzalni egzofitični gliom moždanog debla). Kod djece su to najčešće tumori malog mozga (67 %)². Spinalni pilocitni astroцитomi čine 58 % svih spinalnih astroцитitnih tumora³.

Makroskopski su pilocitni astroцитomi dobro ograničeni, nodularni, mekani, sivkasti, solidni i/ili često cistični tumori. Najčešće imaju oblik muralnog čvora koji se nalazi u stijenci velike ciste, ali ciste mogu biti i manje, brojnije i smještene unutar samoga tumora. Tumori vidnog živca u svom su širenju ograničeni ovojnicom živca te dovode do njegova vretenastog zadebljanja.

Mikroskopski su pilocitni astroцитomi karakteristično građeni od solidne i mikrocistično promijenjene sastavnice (bifazna histološka slika) (slika 1). Solidna područja tumora građena su od snopova vlasastih astrocitita koji su svoje ime dobili po dugim i tankim staničnim produljcima. U ovim se područjima često nalaze brojna izrazito eozinofilna, crvolika tjelešca koja nazivamo Rosenthalovim tjelešcima. Ona nisu specifična za pilocitni astroцитom i nalaze se i u reaktivnom, gliotičnom tkivu kakvo, primjerice, okružuje kraniofaringeome ili hemangioblastome. Mikrocistično promijenjena područja tumora građena su od tzv. protoplazmatskih astrocitita koji imaju okrugle, pravilne i jednolične jezgre te kratke, paučinaste stanične produljke. Imunohistokemijski su vlasaste stanice izrazito, a protoplazmatske slabo pozitivne na GFAP (engl. *glial fibrillary acidic protein*). U mikrocistično promijenjenim područjima najčešće se nalaze i brojna eozinofilna zrnata tjelešca koja predstavljaju nakupine eozinofilnih kuglica. Ova tjelešca također nisu specifična za pilocitni astroцитom, ali upućuju na dugotrajni rast i dobroćudnost tumora te se nalaze i u drugim sličnim tumorima kao što su pleomorfni ksantoastroцитomi i gangliogliomi. Unutar pilocitnih astroцитoma po-

nekad se nalaze i “pseudooligodendroglijalna” područja građena od oligodendrocitima sličnih stanica. Prosječni proliferacijski indeks određen Ki-67 protutjelom iznosi 1,1 % (raspon 0 do 3,9 %)⁴. Pokoja mitozna nađe se u približno 30 % ovih tumora. Pilocitni astroцитomi obično su bogato vaskularizirani. Mikrovaskularna proliferacija tumorskih krvnih žila i stvaranje glomeruloidnih krvnih žila kod pilocitnog astroцитoma nije neuobičajen nalaz i nije morfološki pokazatelj zloćudnosti tumora kao što je to slučaj kod difuznih astroцитoma. Budući da pilocitni astroцитomi rastu dugo i sporo, često dolazi i do njihovih regresivnih promjena koje se očituju u hijalinizaciji tumorskih krvnih žila, ovapnjenjima i nekrozama. Polimorfizam tumorskih stanica, kada je prisutan, također je odraz regresivnih promjena. Pilocitni astroцитomi, osobito oni u malom mozgu i vidnom živcu, rado se šire u subarahnoidalni prostor, što također nije pokazatelj njihove zloćudnosti i dijagnostički je zapravo korisno obilježje. Iznenađuje to što se i histološki tipični pilocitni astroцитomi, najčešće hipotalamusa, ponekad mogu proširiti likvorom, ali čak i te presadnice rastu vrlo sporo.

Pilocitni astroцитomi za razliku od difuznih astroцитoma nisu skloni zloćudnoj progresiji, ali su ipak opisani rijetki slučajevi sa zloćudnom transformacijom^{5,6} koju morfološki obilježavaju brojne mitoze, mikrovaskularna proliferacija i palisadirajuće nekroze. Ovi tumori zavrjeđuju dijagnozu anaplastičnog pilocitnog astroцитoma.



Slika 1. Pilocitni astroцитom – bifazična struktura (H&E, 400x)

Figure 1. Pilocytic astrocytoma – biphasic structure (H&E, 400x)

Pilocitni astroцитomi rastu iznimno sporo, pa imaju najbolju prognozu od svih moždanih tumora. Bolesnici prežive i više od 40 godina nakon nepotpunog odstranjenja tumora. Recidivirajući tumori hipotalamusa i moždanog debla mogu dovesti do smrti bolesnika, ali tek nakon dugog tijeka bolesti i brojnih lokalnih recidiva⁷⁻⁹.

Pilomiksoidni astroцитom

Pilomiksoidni astroцитom (SZO gradus je II) također je tumor koji je građen od pilocitnih astrocitita. Od pilocitnog astroцитoma razlikuje se po tome što su tumorske stanice angiocentrično raspoređene i okružene sluzavom međustaničnom tvari, a u tumoru nema Rosenthalovih vlakana ni eozinofilnih zrnatih tjelešaca. Najčešće se javlja u vrlo male djece (medijan dobi je 10 mjeseci) i u području hipotalamusa. Skloniji je recidiviranju i rasapu likvorom od pilocitnog astroцитoma.

Subependimalni astroцитom orijaških stanica

Subependimalni astroцитom orijaških stanica (SEGA, engl. *subependymal giant cell astrocytoma*) dobroćudni je intraventrikularni tumor (SZO gradus I) koji tipično nastaje u zidu bočnih komora u blizini foramina Monroi, zbog čega se očituje simptomima opstruktivnog hidrocefalusa. Najčešće se javlja u prva dva desetljeća života. Može biti sporadičan ili dio kompleksa tuberozne skleroze (Bournevilleova bolest) koja se prenosi autosomno dominantno, a uzrokovana je mutacijama TSC1 gena na kromosomu 9 ili TSC2 gena na kromosomu 16. Ova se fakomatoza tradicionalno definira trijasom simptoma koji uključuje mentalnu zaostalost, epilepsiju i angiofibromatozu lica ("adenoma sebaceum"), a naziv zahvaljuje žarišnim proširenjima moždanih vijuga ("tuber") koja su građena od bez reda raspoređenih dismorfnih neurona i gigantskih astrocitita i tvrda ("skleroza") zbog glioze. Makroskopski su to oštro ograničeni, kuglasti ili multinodularni, mesnati, sivoružičasti intraventrikularni tumori koji se stijenku komore drži širokom bazom. Kalcifikacije su česte, a pojedini tumori pokazuju i žarišne cistične promjene.

Mikroskopski je tumor građen od krupnih ganglioidnih astrocitita koji sličje gemistocitnim astroцитitima odnosno ganglijskim stanicama. Ove stanice imaju eozinofilnu citoplazmu i ekscentrično smještenu

vezikularnu jezgru s prominentnom jezgrićom. Imunohistokemijski tumorske stanice pokazuju znakove glijalne, neuronalne i neuroendokrine diferencijacije.

Tumor raste vrlo sporo, nesklon je širenju u okolne strukture i rasapu likvorom. Ponovni rast tumora nakon potpune makroskopske resekcije je rijedak.

Pleomorfni ksantoastroцитom

Pleomorfni ksantoastroцитom (SZO gradus II) astroцитni je tumor za kojega se pretpostavlja da nastaje iz subpialnih astrocitita¹⁰. Rijedak je i na njega otpada manje od 1 % astroцитnih tumora. Javlja se najčešće u djece i mlađih osoba te su dvije trećine bolesnika mlađe od 18 godina¹¹.

To su makroskopski najčešće dobro ograničeni, na površini mozga smješteni i za moždane ovojnice srasli (meningocerebralni), dijelom cistični tumori koji najčešće zahvaćaju temporalni režanj. Perifokalni edem obično je slabo izražen, što odražava spori rast ovog tumora. Mikroskopski su ovi tumori, kao što im to samo ime kaže, izrazito pleomorfni, građeni od vretenastih stanica između kojih se nalaze mononuklearne ili multinuklearne orijaške tumorske stanice s jezgrama bizarnog izgleda koje često sadrže intranuklearne inkluzije. Pojam ksantoastroцитom odražava prisutnost GFAP pozitivnih, prema tome astroglijalnih stanica, koje su ispunjene kapljicama masti, zbog čega imaju pjenušavu ili vakuoliziranu citoplazmu. Treće ključno obilježje ovog tumora jest bogata retikulinska mreža koja odražava prisutnost pericelularne bazalne membrane. Mitoze su rijedak nalaz, a proliferacijski je indeks obično < 1 %. Uobičajen nalaz su i perivaskularne nakupine limfocita te eozinofilna zrnata tjelešca. Nalaz ovih tjelešaca u izrazito polimorfnom tumoru, kao što je to pleomorfni ksantoastroцитom, upućuje patologa na dijagnostički oprez i razmatranje ovog entiteta.

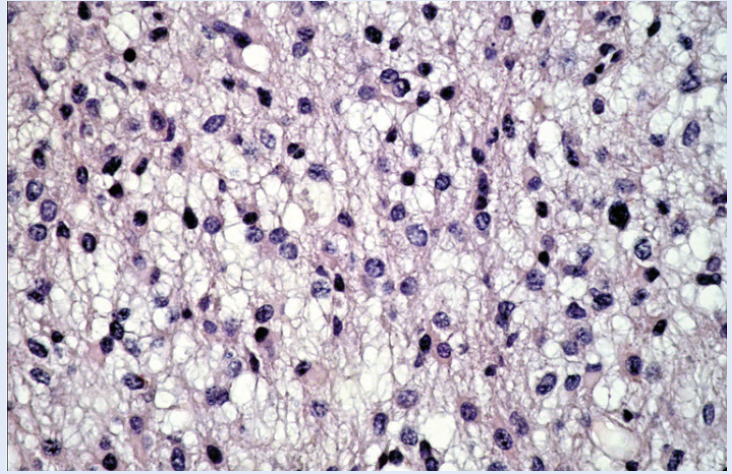
Unatoč iznimno nemirnoj histološkoj slici, pleomorfni ksantoastroцитomi imaju dobru prognozu, te je petogodišnje preživljenje zabilježeno u 81 % bolesnika, a desetogodišnje u 70 % bolesnika¹². Prognostički najznačajniji čimbenik jest uspješnost resekcije tumora, a potom mali mitotski indeks. Histološka obilježja anaplazije koja su pove-

zana s kraćim preživljenjem su izražena mitotska aktivnost (više od 5 mitozu na 10 velikih vidnih polja) i prisutnost nekroza.

Difuzni infiltrativni astroцитom

Difuzni infiltrativni astroцитomi (SZO gradus II) dobro su diferencirani astroцитni tumori koji se javljaju u svim dijelovima središnjeg živčanog sustava, ali najčešće u frontalnom i temporalnom režnju osoba između tridesete i četrdesete godine života. Ondje su karakteristično smješteni u bijeloj tvari, a tek manji dio nastaje u dubljim strukturama sive tvari, kao što su bazalni gangliji i talamus. Kod djece se najčešće javljaju u moždanom deblu. Intraspinalni slučajevi su česti primarni tumori kralježničke moždine, posebice u gornjem prsnom i vratnom dijelu, ali su u kaudalnim dijelovima ependimomi daleko brojniji. Na njih otpada 10 – 15 % svih astroцитnih tumora. Važno obilježje ovih tumora njihova je infiltrativnost zbog koje makroskopska granica tumora prema okolnoj mozgovini nije jasna, što otežava njihovo potpuno kirurško odstranjenje. Daljnje važno obilježje difuznih astroцитoma jest sklonost zloćudnoj progresiji zbog koje će većina ovih tumora nakon nekog vremena prijeći najprije u anaplastični astroцитom, te na kraju u glioblastom.

Makroskopski su to sivkastoružičasti tumori koji infiltriraju okolnu mozgovinu, zbog čega tumor nema makroskopski jasne granice. U počecima svoga rasta difuzni astroцитom ne stvara jasnu tumorsku masu, nego prožimanjem anatomskih struktura dovodi do njihove hipertrofije i zamucenja normalnog anatomskog crteža. Tek kasnije nastaje tumorska masa neoštro ograničena od okoline. Difuzni astroцитomi mogu biti solidni i/ili cistično promijenjeni, a, ovisno o fibrilarnom sadržaju, mogu biti tvrdi ili mekani i želatinozni. Mikroskopski su građeni od dobro diferenciranih atipičnih fibrilarnih, protoplazmatskih i gemistocitnih, GFAP i IDH1 (engl. *isocitrate dehydrogenase*) pozitivnih, astrocita i svih mogućih prijelaznih oblika (slika 2). Difuzni astroцитomi često su mikrocistično promijenjeni. Mikrocistična promjena ima dijagnostički i prognostički značaj. Dijagnostički olakšava razlikovanje tumora od glioze, jer se gotovo nikada ne nalazi u reaktivnim promjenama. Prognostički mikrocistično promije-



Slika 2. Astroцитom – (H&E, 400x)

Figure 2. Astrocytoma – (H&E, 400x)

njeni difuzni astroцитomi prežive dulje od onih koji to nisu. Tumorske stanice koje infiltriraju okolnu mozgovinu karakteristično se nakupljaju ispod pije, oko krvnih žila i oko neurona stvarajući tzv. sekundarne tvorevine koje se nalaze i u drugim infiltrativnim glijalnim tumorima. Mitoza obično nema. Proliferacijski indeks određen Ki-67 protutijelom obično je manji od 4 % (prosječno 2,5 %). U više od 70 % difuznih astroцитoma nalazi se mutacija TP53 gena¹³. Prisutnost nekroze ili mikrovaskularne proliferacije nespojiva je s dijagnozom difuznog astroцитoma.

Uz povoljne čimbenike bolesnici mogu preživjeti 6 – 8 godina, no najčešće umru nakon progresije tumora u glioblastom, do koje dolazi u prosjeku nakon 4 – 5 godina¹⁴. Proliferacijski indeks određen Ki-67 protutijelom i TP53 mutacija upućuju na bržu progresiju u anaplastični astroцитom i kraće preživljavanje^{13,15}. Prisutnost brojnih mikrocista u astroцитomu obično je povezana s nešto boljom prognozom, dok se gemistocitni oblici brže zloćudno preobražavaju.

Anaplastični astroцитom

Anaplastični astroцитomi (SZO gradus III) javljaju se na istim mjestima gdje i difuzni astroцитomi, ali u prosjeku desetljeće kasnije.

Makroskopski uočljive ciste su neuobičajene, a zbog veće celularnosti jasnije su ograničeni od okoline nego difuzni astroцитomi. Mikroskopski se ovi tumori razlikuju od difuznih astroцитoma po tome što, barem žarišno, pokazuju tipična ana-

plastična svojstva kao što su hipercelularnost, atipije jezgara i mitotska aktivnost. Dijagnostički značaj mitotske aktivnosti ovisi o veličini uzorka. Jedna mitoza u malom uzorku, kao što je to primjerice stereotaksijska biopsija, govori u prilog dijagnozi anaplastičnog astrocitoma, što nije slučaj kod većih uzoraka. Prisutnost mikrovaskularne proliferacije i/ili nekroza nije spojiva s dijagnozom anaplastičnog astrocitoma. Proliferacijsku aktivnost pokazuje prosječno 5 – 10 % tumorskih stanica.

Glijalni tumori SŽS-a imaju neka zajednička obilježja. Oni su infiltrativni tumori koji se međusobno razlikuju samo u širini zone infiltracije. Svi glijalni tumori imaju i sposobnost zloćudne preobrazbe, ali je ona kod nekih, kao kod pilocitnih astrocitoma, iznimno rijetka, dok je kod drugih, primjerice difuznih astrocitoma, gotovo neizbježna.

Anaplastični astrocitom ima veliku sklonost zloćudnoj progresiji u glioblastom, za što su prosječno potrebne dvije godine¹⁶. Kao i kod difuznih astrocitoma i glioblastoma, dob bolesnika je loš prognostički čimbenik.

Glioneuronalni tumori s neuropilu sličnim otocima difuzni su ili anaplastični astroцитomi koji sadrže sinaptofizin pozitivna područja slična neuropilu koja su okružena malim ganglijskim ili gangloidnim stanicama. Prognoza ovih tumora ovisi o stupnju diferencijacije glijalne sastavnice tumora.

Glioblastoma multiforme

Glioblastom (SZO gradus IV) najčešći je i najzloćudniji primarni tumor mozga. Na njega otpada 12 do 15 % svih intrakranijskih neoplazmi te 60 – 75 % svih glijalnih tumora^{17,2}. U Sjedinjenim Američkim Državama od ovog tumora svake godine oboli 18.000¹⁸, a umre 13.000 ljudi¹⁹. U zemljama Europske unije svake godine oboli 1 od 20.000 stanovnika. Glioblastom se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali se najčešće javlja između četrdesete i sedamdesete godine života i nešto je češći u muškaraca nego u žena.

Etiopatogeneza glioblastoma nije nam poznata, ali danas znamo da ovi tumori mogu nastati na najmanje dva načina koji se klinički i molekular-

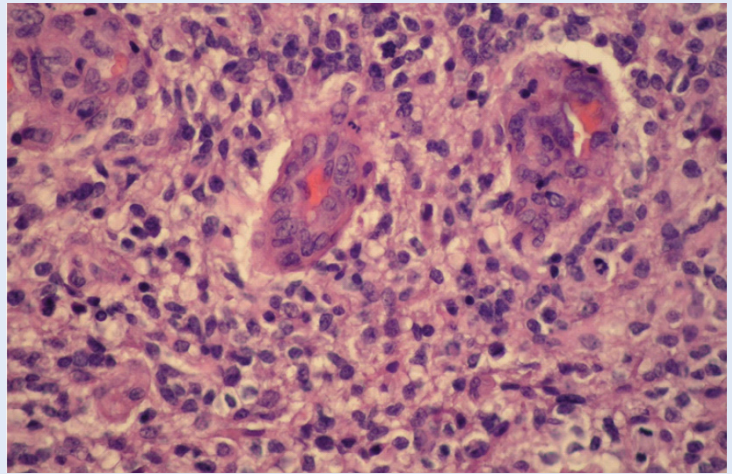
no-genetički razlikuju²⁰. Jednu skupinu čine glioblastomi koji nastaju iz bolje diferenciranih astroglijalnih tumora. Ove glioblastome, koji čine 10 % svih glioblastoma²¹, nazivamo sekundarnim, a molekularno-genetički ih najčešće obilježavaju mutacije TP53 gena. Drugu, znatno veću (90 %) skupinu čine glioblastomi koji nastaju *de novo*. Njih nazivamo primarnim glioblastomima, a molekularno-genetički najčešće ih obilježava amplifikacija gena EGFR-a (engl. *epidermal growth factor receptor*). Molekularno-genetički ove dvije skupine glioblastoma razlikuju se i po mutacijama enzima izocitratdehidrogenaze 1 (IDH1) koje su rana i česta (> 80 %) genetička promjena u sekundarnih, ali ne i primarnih glioblastoma^{22,23}.

Glioblastom se obično javlja u subkortikalnoj bijeloj tvari moždanih hemisfera i to najčešće u temporalnom (31 %), potom parijetalnom (24 %) i frontalnom (23 %) režnju. Osobito je tipična frontotemporalna lokalizacija tumora. Tumor se često širi preko žuljevitog tijela na kontralateralnu stranu što mu, makroskopski, na frontalnim presjecima daje izgled leptira. Glioblastomi moždanog debela su rijetki i obično se javljaju u djece. Mali mozak i kralježnična moždina također su rijetka sijela ovoga tumora.

Sam naziv glioblastoma multiforme govori da ovaj tumor može biti iznimno šarolik i makroskopski i mikroskopski. Neka područja mogu biti sivkasta i tvrđa, druga žuta i mekana, a često se vide i područja nekroze, cista i krvarenja. Glioblastomi često imaju veliku središnju nekrozu koja može zahvatiti i više od 80 % ukupnog volumena tumora. Oko ove središnje zone nalazi se hipervaskularizirani dio tumora koji neuroradiološki prima kontrast što mu daje izgled prstenaste tvorevine. Makroskopske ciste, kada su prisutne, sadrže mutnu tekućinu koja predstavlja kolikvirani nekrotični sadržaj.

Mikroskopski su glioblastomi obilježeni staničnim polimorfizmom, nekrozama, mikrovaskularnom proliferacijskom i mitotskom aktivnošću. Prominentna mikrovaskularna proliferacija i nekroze dijagnostički su najvažnija obilježja ovog tumora. Pojedini tumori pokazuju iznimni histološki i citološki polimorfizam s brojnim multinuklearnim orijaškim stanicama, dok su drugi izrazito celularni, ali unimorfni. Upravo ta regionalna heterogenost

histološke slike kod stereotaksijske biopsije predstavlja dijagnostički problem. Migracijska sposobnost tumorskih stanica najbolje se uočava kada one naiđu na prepreku svome širenju zbog čega stvaraju, već spomenute, subpialne (tzv. subpialne bradavice), perineuronske (tzv. pseudosatelitoza) i perivaskularne sekundarne tvorevine. Prosječni proliferacijski indeks jest 15 – 20 %. Sitnostanični, slabije diferencirani glioblastomi obično su proliferacijski aktivniji od bolje diferenciranih pretežito gemistocitnih tumora. Glioblastomi spadaju među najbolje vaskularizirane tumore u čovjeka, a neovaskularizacija, u obliku mikrovaskularne proliferacije i stvaranja glomeruloidnih tjelešca (slika 3), ujedno je i dijagnostičko obilježje ovih tumora po kojem se razlikuju od drugih infiltrativnih astrocitnih tumora. Nekroza tumora još je jedno ključno obilježje glioblastoma, pri čemu su osobito karakteristične trakaste nekroze okružene palisadno poredanim jezgrama tumorskih stanica (tzv. palisadirajuće nekroze). Glioblastom je najzloćudniji tumor u čovjeka. Prosječno je preživljenje približno 12 mjeseci i ne ovisi o primijenjenom liječenju. Manje od 20 % bolesnika preživi godinu dana, a manje od 3 % tri godine^{16,2}. Bolesnici sa sekundarnim glioblastomima prežive značajno duže (prosječno preživljenje je 7,8 mjeseci) nego bolesnici s primarnim glioblastomima (prosječno preživljenje je 4,7 mjeseci) što je možda posljedica činjenice da se oni javljaju u mlađih osoba nego primarni glioblastomi. Najvažniji prognostički čimbenik jest dob bolesnika, pa tako mlađi bolesnici duže prežive. Glioblastomi orijaških stanica od klasičnih glioblastoma razlikuju se po tome što su građeni od brojnih multinuklearnih orijaških stanica, često bizarnih oblika uz prisutnost obilne retikulinske stromalne mreže zbog koje su čvršći i bolje ograničen od okolne mozgovine od klasičnih glioblastoma. Gliosarkomi su bifazni tumori građeni od dviju zloćudnih sastavnica, i to glijalne i mezenhimske. Zbog velike količine veziva čvrsti su i dobro ograničeni od okoline, te se mogu zamijeniti za metastaze ili, kada su priljubljenu uz duru, za meningeome. Mikroskopski, zloćudna glijalna sastavnica ima sve odlike glioblastoma, dok sarkomska sastavnica najčešće ima obilježja fibrosarkoma ili malignog fibroznog histiocitoma. Prognoza mu je istovjetna onoj glioblastoma.



Slika 3. Glioblastom – mikrovaskularna proliferacija (H&E, 400x)
Figure 3. Glioblastoma – microvascular proliferation (H&E, 400x)

Gliofibrom

Gliofibrom je vrlo rijedak tumor koji se najčešće javlja kod djece. To je bifazni tumor građen od glijalne sastavnice koja može biti dobro ili slabo diferencirana te nesarkomske fibroblastične sastavnice. Kod nekih gliofibroma izgleda da same glijalne stanice stvaraju kolagen (dezmozoplastični astrocitom), dok ga kod drugih stvaraju mezenhimske stanice (miješani gliofibrom). Tijek bolesti je agresivan bez obzira na dobroćudni naziv tumora.

Gliomatoza mozga

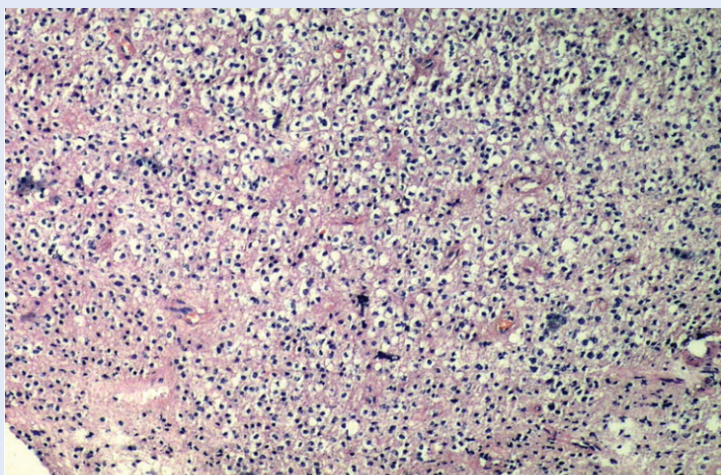
Gliomatoza mozga rijetko je stanje u kojem je veći dio mozga difuzno prožet tumorskim stanicama, što upućuje na neoplastični efekt polja, a ne na centrifugalno širenje postojećeg glioma. Preduvjet dijagnoze zahvaćanje je najmanje tri režnja mozga. Nekad se takvo stanje isključivo dijagnosticiralo na obdukciji, dok je danas za njegovu dijagnozu potreban odgovarajući neuroradiološki nalaz. Histološki se najčešće radi o fibrilarnom astrocitomu, a ishod je smrtonosan u kratkom roku. Mehanizam nastanka i uzrok takvog širenja tumora nisu poznati.

OLIGODENDROGLIJALNI TUMORI

Oligodendrogliom

Oligodendrogliomi (SZO gradus II) su difuzni infiltrativni tumori građeni od dobro diferenciranih stanica koje sličje oligodendroglijalnim stanicama i često (80 %) imaju deleciju kromosomskih krakova

1p i 19q. Na oligodendrogliome otpada 5 – 6 % svih glioma². To su tumori odraslih osoba koji se najčešće javljaju oko četrdesete godine života, dok su kod djece rijetki. Najčešće su smješteni u frontalnom (50 – 65 %), a potom temporalnom režnju. Makroskopski su to dobro ograničeni, subkortikalni, želatinozni, sivkastoružičasti, često cistični tumori sa žarištima krvarenja i ovapnjenja. Ovapnjenje često može biti vrijedan radiološki znak. Kao i drugi gliomi mogu se širiti subarahnoidalnim prostorom. Perifokalni edem je slabo izražen. Mikroskopski su građeni od difuzno raspoređenih, međusobno gusto zbijenih jednoličnih stanica čije su jezgre okrugle, fino zrnato kromatinizirane te okružene prstenom histološki neobojene citoplazme što predstavlja artefakt fiksacije. Posljedica je tipičan izgled ovog tumora koji se uspoređuje s izgledom pčelinjeg saća (slika 4). Krvožilnu mrežu tumora čine anastomozirajuće kapilare koje se često granaju poput pilećih nožica. U područjima u kojima tumor infiltrira moždanu koru tumorske stanice oponašaju normalne oligodendrocite te se nakupljaju oko neurona. Tu pojavu nazivamo pseudosatelitozom. Uz to stvaraju i subpialne i perivaskularne sekundarne strukture. Prodor tumora u meke opne dovodi do njihova dezmostičnog odgovora. Dobro diferencirani tumori obično su mikrocistično promijenjeni. Ovapnjenja su česta, a mogu biti različite veličine od sitnih, mikroskopskih, pa sve do masivnih nakupina. Izražene atipija jezgara i pokoja mitozu sukladni su s dijagnozom oligodendroglioma. Imunohistokemijski su tumorske stanice IDH1



Slika 4. Oligodendroglioma – "pčelinje saće" (H&E, 200x)
 Figure 4. Oligodendroglioma – "bee pollen" (H&E, 200x)

pozitivne, a GFAP negativne. Proliferacijski indeks obično je manji od 5 %.

Tipični oligodendrogliomi rastu sporo te bolesnici dugo prežive. Prosječno je preživljenje 11,6 godina, dok deset godina preživi 51 % bolesnika². Bolesnici s 1p/19q delecijom prežive duže od bolesnika bez delecije. Tako je, primjerice, medijan preživljenja oligodendroglioma gradusa II i III s 1p/19q delecijom u jednoj studiji bio 14.9 godina, dok je bez delecije bio 4.7 godina.

Anaplastični oligodendrogliom

Anaplastični oligodendrogliomi (SZO gradus III) oligodendroglijalni su tumori koji žarišno ili difuzno pokazuju znakove anaplazije kao što su hiperCelularnost, polimorfizam, prominentna mitotska aktivnost, mikrovaskularna proliferacija i žarišta nekroze. Javljaju se na istim mjestima na kojima se nalaze i oligodendrogliomi i u istoj dobnoj skupini. Medijan preživljenja iznosi 2.8 godina, dok pet godina preživi 26 %, a deset godina 9 % bolesnika. Prisutnost nekroze značajno pogoršava prognozu zbog čega je nekrotične tumore bolje dijagnosticirati kao glioblastome s oligodendroglijalnom sastavnicom.

Oligoastrocitom

Oligoastrocitomi (SZO gradus II) su tumori građeni od dobro diferenciranih stanica koje su morfološki istovjetne tumorskim stanicama difuznog astrocitoma i oligodendroglioma. To su ponajprije tumori moždanih hemisfera koji se najčešće javljaju od 35. do 45. godine života. Oligoastrocitomi mogu biti bifazni i difuzni. Kod bifaznih se tumora nalaze područja astrocitoma i oligodendroglioma jasno odvojena jedna od drugog, dok su kod difuznih oligoastrocitoma ta područja međusobno pomiješana. Recidivi miješanih tumora obično izgledaju poput anaplastičnog astrocitoma, odnosno glioblastoma. Medijan preživljenja je 6.3 godine, pri čemu 5 godina preživi 58 %, a deset godina 32 % tumora²⁴. Bolju prognozu imaju bolesnici s 1p/19q delecijom.

EPENDIMALNI TUMORI

Subependimom

Subependimomi (SZO gradus I) dobroćudni su intraventricularni tumori. Većina ih nastaje na dnu

četvrte komore (50 – 60 %), a potom u lateralnim komorama. Najčešće su to asimptomatski tumori koji se slučajno nađu na razudbi pokojnika. Mikroskopski su građeni od malih nakupina tumorskih stanica raspršenih u hipovaskularnoj fibrilarnoj stromi koja može biti i mikrocistično promijenjena. Tumorske stanice imaju jednolične jezgre slične endodimalnim stanicama. Mitoza nema, a proliferacijski indeks je < 1 %. Prognoza je dobra i potpuna resekcija tumora dovodi do liječenja bolesnika.

Miksopapilarni endodimom

To je posebni morfološki oblik (SZO gradus I) endodimoma koji se pojavljuje u području medularnog konusa. Na njih otpada 9 – 13 % svih endodimoma²⁵. Mogu se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali su najčešći između tridesete i četrdesete godine života. Makroskopski su dobro vaskularizirani, mekani, sivkasti, ovalni i okruženi vezivnom pseudokapsulom. Mikroskopski su građeni od resica čiju fibrovaskularnu i miksoidno promijenjenu stromu oblažu GFAP pozitivne kubične stanice. Miksopapilarni endodimomi indolentni su tumori koji se u većini slučajeva mogu operirati, čime se postiže preživljavanje od 12 – 15 godina ili više, ali obično uz česte lokalne recidive. U oko 15 % bolesnika prvi recidiv nastaje nakon otprilike 6 godina.

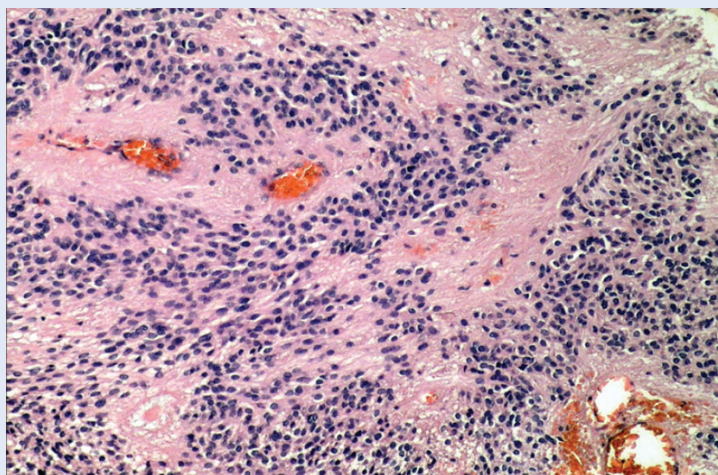
Ependimom

Ependimomi (SZO gradus II) dobro su diferencirani tumori koji se u prva dva desetljeća života najčešće pojavljuju u području IV. komore i predstavljaju 10 % primarnih tumora mozga te dobne skupine. U srednjoj životnoj dobi najčešće se javljaju u spinalnoj moždini gdje predstavljaju 60 – 70 % svih intramedularnih novotvorina. Makroskopski su endodimomi sivkastobijeli, mekani tumori često dobro ograničeni od okolne mozgovine. Supratentorijalni endodimomi često nisu intraventrikularni, nego se mogu nalaziti i blizu površine mozga. Unatoč dobroj ograničenosti od okolne mozgovine endodimome IV komore, za razliku od spinalnih, nije moguće potpuno odstraniti zbog blizine vitalnih medularnih i pontinih jezgara. Supratentorijalno smješteni tumori rastu u stijenci bočnih moždanih komora te su, barem jednim svojim dijelom, smješteni intraventriku-

larno. Mikroskopski su endodimomi srednje celularni tumori građeni od jednoličnih stanica pravilnih okruglih ili ovalnih jezgara koje imaju obilni zrnati kromatin. Glavna su dijagnostička obilježja endodimalni kanali i perivaskularne pseudorozete (slika 5). Regresivne promjene su miksoidna degeneracija, unutartumorska krvarenja, distrofična ovapnjenja i ponekad žarišta koštane ili hrskavične metaplazije. Mitoza nema ili su malobrojne. Tumorske krvne žile mogu biti većim dijelom hijalinizirane. Prisutnost većih područja nekroze nije u suprotnosti s dijagnozom endodimoma. Neki endodimomi (tanicitni, svijetlih stanica i papilarni) pokazuju neuobičajena histološka obilježja uz održane ultrastrukturne osobine. Smještaj tumora prognostički je najvažniji čimbenik. Prognoza endodimoma znatno je lošija kod djece nego kod odraslih, što je možda posljedica činjenice da su endodimomi djece najčešće smješteni u području IV. komore, dok su to kod odraslih spinalni tumori. Petogodišnje preživljenje bez progresije tumora bilježi se kod 50 % oboljele djece. Potpunost resekcije neovisan je prognostički čimbenik.

Anaplastični endodimom

Anaplastični endodimomi zloćudni su (SZO gradus III) endodimalni tumori histološki obilježeni žarišnim ili difuznim anaplastičnim obilježjima kao što su hipercelularnost, prominentna mitotska aktivnost i mikrovaskularna proliferacija. Nekroza nije obilježje anaplazije endodimom te se može naći i u dobro diferenciranim tumorima. Anaplastična pro-



Slika 5. Ependimom – perivaskularne pseudorozete (H&E, 400x)
Figure 5. Ependymoma – perivascular pseudorosettes (H&E, 400x)

Tablica 1. Klasifikacija glijalnih tumora ŠŽS-a Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007. godine**Table 1.** WHO classification of glial brain tumors from 2007

Astrocitni tumori
<ul style="list-style-type: none"> • Pilocitni astrocitom Pilomiksoidni astrocitom
Subependimalni tumor orijaških stanica (SEGA)
<ul style="list-style-type: none"> • Pleomorfni ksantoastrocitoma • Difuzni astrocitom Fibrilarni astrocitom Gemistocitni astrocitom Protoplazmatski astrocitom
Anaplastični astrocitom
<ul style="list-style-type: none"> • Glioblastom Glioblastom orijaških stanica Gliosarkoma
Oligodendroglijalni tumori
<ul style="list-style-type: none"> • Oligodendrogliom • Anaplastički oligodendrogliom
Oligoastrocitni tumori
<ul style="list-style-type: none"> • Oligoastrocitom • Anaplastički oligoastrocitom
Ependimski tumori
<ul style="list-style-type: none"> • Subependimom • Miksopapilarni ependimom • Ependimom Celularni ependimom Papilarni ependimom Ependimom svijetlih stanica Tanicitni ependimom

mjena znatno je češća kod ependimoma IV. komore u djece nego kod spinalnih ependimoma.

LITERATURA

- Kleihues P, Cavenee WK (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2007.
- Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:479-89.
- Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM. Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 1995;83:590-95.
- Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ et al. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:46-53.
- Dirks PB, Jay V, Becker LE, Drake JM, Humphreys RP, Hoffman HJ et al. Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery* 1994;34:68-78.
- Tomlinson FH, Scheithauer BW, Hayostek CJ, Parisi JE, Meyer FB, Shaw EG et al. The significance of atypia and histologic malignancy in pilocytic astrocytoma of the cerebellum: a clinicopathologic and flow cytometric study. *J Child Neurol* 1994;9:301-10.
- Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, O'fallon JR, Layton DD, Katzmann JA. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993;72:1335-42.
- Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer BW, O'fallon JR, Weiland TL, Schomberg PJ et al. Astrocytomas of the cerebellum. A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas. *Cancer* 1993;72:856-69.
- Pollack IF, Hurtt M, Pang D, Albright AL. Dissemination of low grade intracranial astrocytomas in children. *Cancer* 1994;73:2869-78.
- Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive menigeocerebrla glioma of young subjects with relatively favorable prognosis: a study of 12 cases. *Cancer* 1979;44:1839-52.
- Giannini C, Scheithauer BW. Classification and grading of low-grade astrocytic tumors in children. *Brain Pathol* 1997;7:785-98.
- Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Lach B, O'Neill BP. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer* 1999;85:2033-45.
- Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 2004;108:49-56.
- Ohgaki H, Watanabe K, Peraud A, Biernat W, Von Deimling A, Yasargil MG et al. A case history of glioma progression. *Acta Neuropathol* 1999;87:525-32.
- Peraud A, Kreth FW, Weistler OD, Kleihues P, Reulen HJ. Prognostic impact of TP53 mutations and P3 protein overexpression in supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Clin Cancer Res* 2002;8:1117-24.
- Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64:6892-9.
- Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandenbos F, Chanallet S, Lonjon M et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004;62:1783-7.
- Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:494-503.
- Dunlap SM, Celestion J, Wang H, Jiang R, Holland EC, Fuller GN et al. Insulin-like growth factor binding protein 2 promotes glioma development and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11736-41.
- Burger PC, Scheithauer BW. Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 2007.
- Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu H-K, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin* 2010;60:166-93.
- Von Deimling A, Korshunov A, Hartmann C. The next generation of glioma biomarkers: MGMT methylation, BRAF fusion and IDH1 mutations. *Brain Pathol* 2011;21:74-87.
- Yan H, Parsons WD, Jin G, McLendon R, Rasheed A, Yuan W et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-73.
- Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Davis DH. Mixed oligoastrocytomas: a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery* 1994;34:577-82.
- Kurt E, Zheng PP, Hop WC, Bol M, van den Bent MJ, Avezaat CJ et al. Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer* 2006;106:388-95.