

GLIOMATÓZA MOZKU - VZÁCNÉ A OBTÍŽNĚ DIAGNOSTIKOVATELNÉ MALIGNÍ ONEMOCNĚNÍ CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU. PŘEHLED LITERATURY A KAZUISTIKA DĚTSKÉHO PACIENTA

GLIOMATOSIS CEREBRI - A RARE AND NOT-EASILY ASCERTAINABLE MALIGNANT DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT IN A CHILD

KEPÁK T.¹, HORÁK D.², LŽIČAŘOVÁ E.³, PAVELKA Z.¹

1 ODDĚLENÍ DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM

2 KLINIKA DĚTSKÉ RADIOLOGIE FN BRNO, DĚTSKÁ NEMOCNICE JGM

3 PATOLOGICKO - ANATOMICKÝ ÚSTAV, FN U SV. ANNY, BRNO

Souhrn: Gliomatóza mozku (GC) je vzácné a obtížně diagnostikovatelné maligní onemocnění centrálního nervového systému. Histopatogeneze onemocnění není dosud objasněna. Morfologický obraz GC může být identický s gliomy nízkého stupně malignity, biologickými vlastnostmi však GC patří mezi maligní nádory vysokého stupně malignity. Prognóza onemocnění je velmi špatná. Úspěšná léčba v současnosti neexistuje. Autoři přinášejí unikátní kazuistiku sedmiletého chlapce s bithalamickým difúzním gliomem, na níž demonstrují obtížnost diagnostiky GC.

Klíčová slova: gliomatóza mozku, difúzní gliomy, bithalamické postižení, děti, centrální nervový systém, incidence, chemoterapie, radioterapie, antiangiogenní terapie

Summary: Gliomatosis cerebri (GC) represents a rare and not-easily ascertainable malignant disease of the central nervous system. Histopathogenesis of the disease remains not yet clarified. Morphological appearance of GC may be identical with that of low-grade gliomas. However, by means of its biological behaviour GC appertains to high-grade malignant tumors. The prognosis of GC remains poor. There is no successful treatment at present. The authors present an unique case report of a seven year old boy with bithalamic diffuse glioma demonstrating difficulties with the establishment of the diagnosis of GC.

Key words: gliomatosis cerebri, diffuse gliomas, bithalamic involvement, childhood, central nervous system, incidence, chemotherapy, radiotherapy, antiangiogenesis

Úvod

Gliomatóza mozku (gliomatosis cerebri, GC) je vzácné a obtížně diagnostikovatelné maligní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V česky psané literatuře se problematika GC vyskytuje vzácně (databáze Bibliographia Medica Československa). Kazuistiku dospělého pacienta s postmortem stanovenou diagnózou GC publikovali v roce 1996 Bartoš a spol. (2), kazuistika u dítěte dosud publikována nebyla. V následujícím textu přinášíme přehled aktuální literatury k tématu a kazuistiku, s jejíž pomocí demonstrujeme obtížnost stanovení diagnózy GC.

Definice

Gliomatóza mozku - ICD-0 kód 9381/3 - je vzácná forma primárního gliálního nádoru centrálního nervového systému. Pro GC je charakteristické infiltruující postižení rozsáhlé oblasti mozku astrocytárními, méně často oligodendroglialními elementy v různých stadiích zrlosti při minimální destrukci preexistující cytoarchitektury (27). Postižení supratentoriální části mozku je většinou bilaterální, GC často postihuje i infratentoriální struktury a může se šířit i do krční míchy. Termín gliomatosis cerebri zavedl Nevin v roce 1938 (29). Histopatogeneze onemocnění dodnes není zcela jasná. Svědčí o tom i fakt, že GC byla ve WHO klasifikaci do roku 1993 řazena mezi nediferencované a embryonální nádory CNS (53), od roku 1993 je zařazena mezi neuroepiteliální nádory neznámého původu (22,23). Mezinárodní klasifikace dětských nádorů (ICCC, 1996) ovšem řadí GC mezi astrocytomy (25).

Biologickými vlastnostmi patří GC mezi maligní nádory vysokého stupně malignity (WHO stupeň III a IV) (27).

Incidence

GC je velmi raritní onemocnění. Přesné údaje o incidenci nejsou vzhledem k nedostatku rozsáhlejších epidemiologických studií k dispozici. Jennings a spol. publikovali v roce 1995 dosud největší studii hodnotící 160 případů GC dle postmortem nálezů (20). Z jejich práce vyplývá, že GC může postihnout všechny věkové skupiny počínaje novorozeneckým věkem. Nejvyšší incidence dosahuje ve věkové skupině 40-49 let. Obě pohlaví jsou postižena rovnoměrně, u mužů se GC vyskytuje v o něco dřívějším věku (20).

V České republice bylo v letech 1990-1998 registrováno (data NOR) 15 případů gliomatózy mozku, z toho pouze 1 případ u dítěte mladšího 15 let (17).

Celkový počet hlášených novotvarů za 1 kalendářní rok v České republice postupně v období 1990-1998 narůstal z výchozích 44 713 hlášených případů v roce 1990 na 58 234 v roce 1998. (31).

Gliomatóza tak představuje pouze asi 0,032 % všech hlášených novotvarů, což odpovídá incidenci přibližně 0,18 případu na 1 milion obyvatel ročně.

Biologické vlastnosti a histogeneze

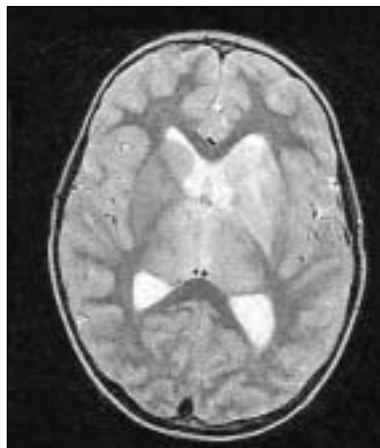
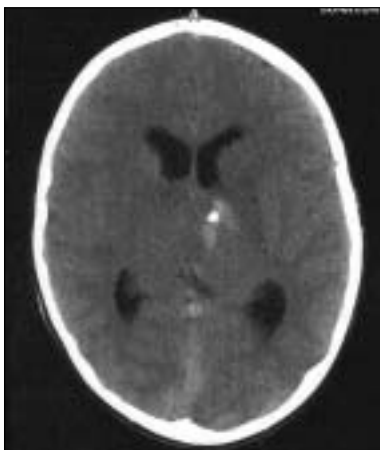
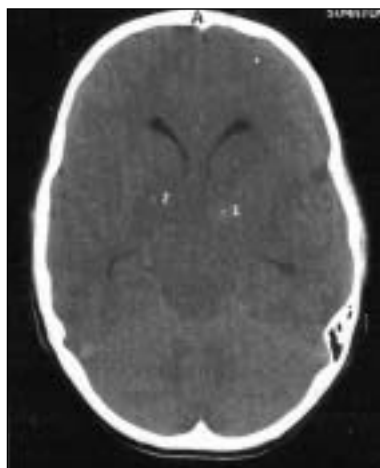
Histopatologickým buněčným elementem GC jsou gliální buňky připomínající v typickém případě astrocyty (27). Mitotická aktivita těchto buněk je variabilní, mikrovaskulární proli-

ferace obvykle chybí. Pravidlem je buněčná variabilita jak mezi jednotlivými případy GC, tak i v rámci jedné nádorové léze (27). Vyskytnout se mohou jak astrocytární, tak i gemistocytární elementy (30). Histologicky je možné rozlišit dva typy GC. Typ I - infiltrativní - představuje klasickou verzi infiltrativně rostoucího nádoru se zvětšením preexistujících mozkových struktur bez vytváření ohraničeného nádorového ložiska. Typ II - tumoriformní - je kromě difuzního postižení charakterizován přítomností zřejmě nádorové hmoty obvykle

charakteru maligního gliomu (27). Morfometrické studie ukazují, že většina buněčných struktur GC je srovnatelná se strukturami, které se vyskytují v periférii astrocytomů nízkého stupně malignity (10). U Typu II však mohou mít nádorové léze rysy gliomů vysokého stupně malignity (27). Imunohistochemické vyšetření GFAP a S-100 proteinu je zpravidla slabě pozitivní, negativita však nevyklučuje GC, zvláště v případě biopsických vzorků (27,10). Proliferační potenciál buněčných elementů GC je jen lehce vyšší než u difuzních ast-

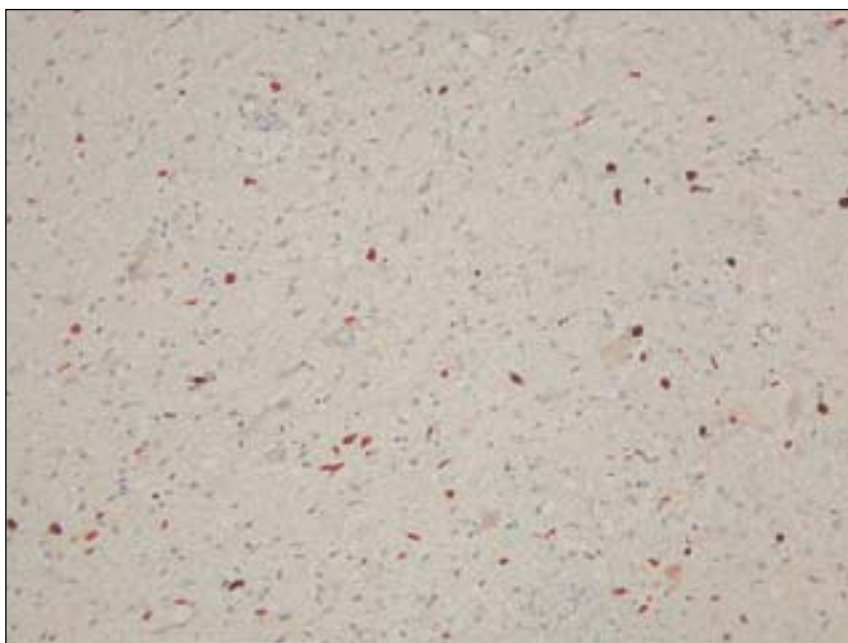
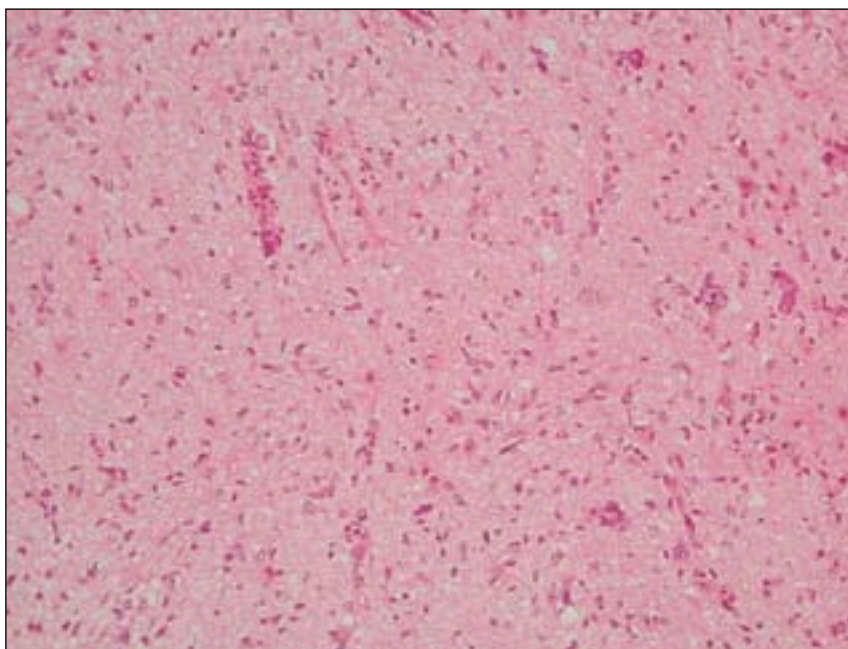
Obr. 1.: CT a MRI před léčbou. (A) CT nativní obraz: hypodenzní infiltrativní proces v oblasti bazálních ganglií a mozkového kmene, zašlá cisterna ambiens. (B) CT nativní obraz: kalcifikace v oblasti levého thalamu, v okolí patrné hyperdensity (37HU). (C) MRI nativní obraz, T2, axiální řez: v T2 hyperintenzní proces infiltrující oboustranně thalamy, caput nuclei caudati, globus pallidus, putamen, capsula interna vlevo. (D) MRI postkontrastně Gd-DTPA iv, T1 FLASH 3D MTC: bez známek sycení postkontrastně. (E) MRI nativní obraz, FLAIR, koronární řez: difúzní proces infiltrující oboustranně oblast bazálních ganglií (proces šetří přední komisuru) a temporální laloky – parahipokampální gyri, hyperintenzity v T2

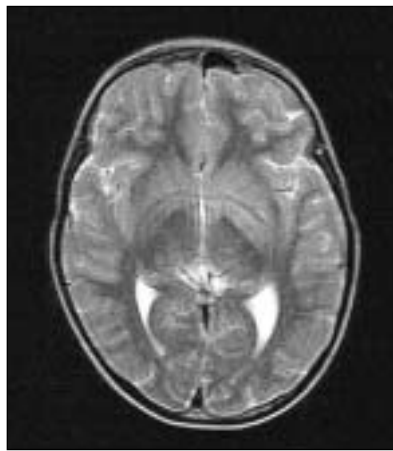
▼ 1A, 1B, 1C



Obr. 2.: (A) HE, zvětšeno 200x. Mozková tkáň infiltrovaná nízké buněčným gliálním nádorem nízkého stupně malignity. (B) Ki-67, zvětšeno 200x. Jaderná pozitivita (hnědá barva) znázorňuje všechny buňky s jádry mimo G0 fázi.

▼ 2A, 2B

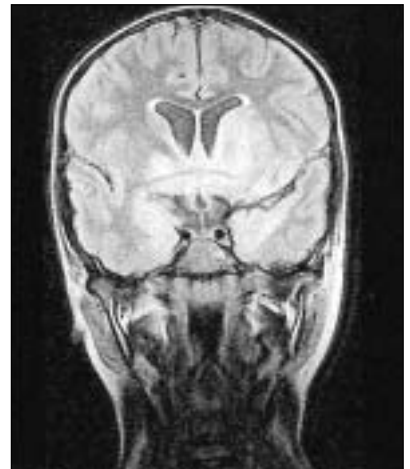
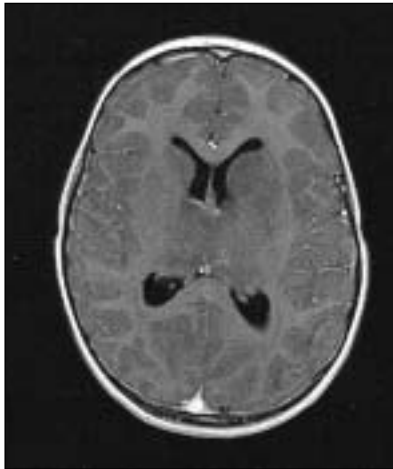




▲ 3A, 3B, 3C

1D, 1E ►

Obr. 3.: MRI mozku po léčbě. (A) MRI – ratio, T1, sagitální řez: hypointenzní obraz nádorové infiltrace temporálního laloku vlevo. (B) MRI – nativní obraz, T2, axiální řez v úrovni přední komisy: rozsah infiltrativního tumoru v porovnání s úvodním vyšetřením je méně rozsáhlý. (C) MRI – nativní obraz, FLAIR: lehká regrese nálezu ve srovnání s úvodním vyšetřením



rocytomů nízkého stupně malignity (grade I- II) a významně nižší než u astrocytomů vysokého stupně malignity (grade III-IV) (15).

Ojedinelé cytogenetické analýzy u GC ukazují nejčastěji karyotyp 4, XY, del(6)(q25), del(14)(q21), der(15;21)(q10,q10), add(18)(q22), del(19)(p12), add(20)(p13), -21. Malá část buněk nese 88 chromosomů se zdvojením tohoto abnormálního karyotypu. Tento nález podporuje klonální teorii vzniku nádoru z jedné výchozí maligní buňky. Navíc s výjimkou delecí na chromosomu 6 se uvedené chromozomální změny nevyskytují u astrocytomů, což by mohlo podporovat teorii, že GC je samostatnou nosologickou jednotkou mozkových nádorů (16). Histopatogeneze GC je zatím nejasná. Na jedné straně vykazují elementy GC některé shodné fenotypické znaky s astrocytomy, naproti tomu cytogenetické nálezy i případy GC s buňkami typu oligodendrogliu (11) svědčí proti teorii, že by GC byla difúzní variantou astrocytomu. K objasnění histogeneze GC by mohly přispět další molekulárně genetické studie.

Klinické projevy

Klinické příznaky GC jsou nespecifické. Jennings a spol. analyzovali data od 139 pacientů (20). Nejčastějším klinickým projevem byla hemipareza a jiné léze kortikospinálních drah (58%), demence (44%), bolesti hlavy (39%), křeče (38%), postižení hlavových nervů (37%), příznaky intrakraniální hypertenze a edém papil očních nervů (34%), poruchy mozečkových funkcí (33%), kvalitativní poruchy vědomí, např. letargie (20%), poruchy chování včetně změn psychotických (19%), výpady senzorických funkcí a parestázie (18%), poruchy zraku (17%), bolesti jiné než bolesti hlavy (3%) a myelopatie (1,4%).

Průběh onemocnění GC je většinou velmi rychlý a zpravidla

fatální a diagnóza bývá nezdědka stanovena až postmortem (19). Některé práce naznačují, že příčinou některých klinických projevů, především demence, může být i funkční odpojení mozkové kůry v důsledku infiltrativního růstu nádoru (33).

Diferenciální diagnóza

Klinické příznaky GC jsou nespecifické a podobné symptomatologii celé řady jiných nádorových i nenádorových onemocnění CNS, které je nutné diferenciativně diagnosticky odlišit. Z nádorových afekcí nejčastěji zvažujeme gliomy vysokého stupně malignity (glioblastoma multiforme, anaplastické astrocytomy), gliomy nízkého stupně malignity a nespecifické astroglitické proliferace. Z nenádorových afekcí potom především demyelinizační léze – u dospělých nejčastěji sclerosis multiplex, u dětí leukodystrofie.

Diagnostika

Diagnostika GC je velmi obtížná a je založena na kombinaci radiologického nálezu a histopatologického vyšetření.

Počítačová tomografie (CT) i magnetická rezonance (MRI) ukazují infiltrativní růst nádoru se zvětšením postižených mozkových struktur, obvykle bez známek jejich destrukce (36, 6, 40, 26). Typicky je postižena bílá mozková hmota v oblasti capsulae internaie a přilehlých oblastí mozku se šířením směrem do mozkového kmene. Obvykle jsou postiženy obě dvě mozkové hemisféry a corpus callosum. Nádorová léze nejvíce známe hemoragií, po podání kontrastní látky nedochází k sycení, zřídka jsou přítomny kalcifikace (52).

Nález na CT je zpravidla diskrétnější a topograficky menší než nález na MRI. Základní zobrazovací metodou v diagnostice GC je tedy MRI. Metodou volby při vyšetřovacím algoritmu pacientů s podezřením na GC je FLAIR MRI sekvence, která

dokáže nejpřesněji rozlišit ohraničení nádorových lézí (7). Nověji se do algoritmu vyšetření zavádí také pozitronová emisní tomografie (PET).

Nejčastěji postiženými částmi mozku jsou: cerebrum (76%), mesencefalon (52%), pons varoli (2%), thalamus (43%), bazální ganglia (34%), mozeček (29%), prodloužená mícha (13%), hypothalamus (9%), optický nerv a chiasma opticum (9%) a krční mícha (9%). Pokud jsou postiženy mozkové hemisféry, vždy je postiženo centrum semiovale, cortex je infiltrován v 19%, leptomeningy v 17% (20).

Závažnost klinického nálezu nemusí korespondovat s nálezem radiologickým - u pacientů s identickým radiologickým postižením se může klinický nález výrazně lišit (28).

Pro stanovení diagnózy GC je nutná kombinace radiologického nálezu s histologickým vyšetřením bioptického vzorku. Definitivní potvrzení diagnózy však často přináší až nekropťické vyšetření mozku při sekci (30,50). I pro zkušeného radiodiagnostika a neuropatologa může být rozlišení mezi GC a jinými (zpravidla maligními) difúzními infiltrujícími afekcemi CNS obtížné (9).

Léčebné možnosti

V současné době neexistuje úspěšná standardní léčba GC. Léčebný postup je individuální a závisí na rozsahu onemocnění a stavu pacienta.

Radikální neurochirurgický zákrok je u dětí s gliálními tumory vysokého stupně malignity spojen s lepší prognózou (34,51). Vzhledem k difúznímu postižení u GC není však zpravidla radikální operace možná.

Metodou volby u dospělých pacientů je radioterapie, která vede většinou k dočasné stabilizaci nemoci eventuelně k přechodnému zlepšení klinické symptomatologie. Horst a spol. publikovali v roce 2000 výsledky léčby 17 pacientů s GC - u 50% z nich dosáhli radioterapií zlepšení příznaků po dobu delší 6 měsíců, celkové přežití bylo 23,8 měsíce (rozmezí 8-42 měsíců) od prvních příznaků nemoci (18).

V dětském věku je však radioterapie spojena s nezanedbatelnou neurotoxicitou, která je tím větší, čím je dítě mladší. Nejtěžší poruchy neurokognitivních funkcí se vyskytují u dětí léčených ve věku mladším 3 let, střední stupeň postižení je u dětí 3-7 let starých, pacienti starší 7 let jsou postiženi nejméně (32, 5). Zkušenosti s použitím chemoterapie v léčbě GC jsou limitované a opírají se spíše o jednotlivé kazuistiky (11).

Vycházíme-li ze zkušenosti s chemoterapií gliomů vysokého stupně malignity, jako dosud nejefektivnější kombinace se jeví podání cisplatiny a BCNU, efekt byl prokázán i při podávání karboplatiny (13, 1, 45). Nadějných výsledků bylo dosaženo monoterapií Temozolomidem (47). Přínos vysoce dávkované chemoterapie nebyl u gliomů vysokého stupně malignity prokázán (14, 46).

Nadějně se jeví i některé studie s použitím antiangiogenních léků u gliomů vysokého stupně malignity (12). Jejich úspěšnost či neúspěšnost však nebyla dosud dostatečně hodnocena.

Prognóza

Prognóza GC je velmi nepříznivá. Jennings a spol. analyzovali přežití v souboru 124 pacientů. 52% pacientů zemřelo do 12 měsíců od prvních příznaků nemoci, 63% do 24 měsíců a 73% do 3 let. (20) Prognóza je tak zcela srovnatelná s prognózou pacientů s gliomy vysokého stupně malignity - zde je medián do progresu 14 měsíců a celkové přežití po 5 letech je pouze 36% (8). Prognosticky nepříznivé je u GC zvýšení Ki-67 indexu ve tkáni nádoru. Byla nalezena statisticky významná korelace mezi hodnotou Ki-67 indexu a délkou přežití (21). U rozsáhlého difúzního postižení CNS mohou fokální hodnoty Ki-67 indexu dosáhnout až 30%. (4)

Kazuistika

Sedmiletý chlapec bez rodinné onkologické zátěže, dosud zdravý, si asi 14 dní stěžuje na bolesti hlavy, únavu, několikrát

zvrací, spíše ráno. Pro akutně vzniklou parézu n. abducens I.dx. je přijat na dětskou neurologickou kliniku. Na očním pozadí jsou prominence papil nn. optici do ID, nepravidelné plnění cév a ojedinělé čárkovité hemoragie. Neurologicky je přítomna pouze paréza n. abducens vpravo, EEG je bez lateralizace, bez epileptické aktivity. Somatický nález je v normě, Karnofsky index (KI) 90%. Vstupní psychologické vyšetření (premorbidní) není k dispozici.

Je provedeno CT mozku a následně MRI mozku s nálezem rozsáhlého difúzního procesu postihujícího oba thalamy, nuclei caudati, bazální ganglia. Proces se kaudálně šíří do obou hipokampů a amygdal a dále paramediálně do střední jámy, kde infiltruje oba temporální laloky, postihuje i oblast kolem obou a. cerebri media a kolem odstupů a. cerebri inferior. Dorzálně infiltruje tectum a zadní část mesencefala, dosahuje až ke stropu IV. mozk. komory. Tumor je lehce hypointenzní v T1, postkontrastně se nesyť. V T2 a FLAIRu je hyperintenzní. Komorový systém je prostorný a lehce defigurovaný. Proces působí málo významnou obstrukci foramen Monroi. N. abducens vpravo je v těsné souvislosti s procesem. V CT obraze je v oblasti levého thalamu patrná drobná kalcifikace velikosti 2x7mm s okolní hyperintenzitou v rozsahu asi 3,8x2,1 cm, v MRI obraze nejsou kalcifikace patrné. Nález odpovídá gliomatóze mozku (obr. 1.). Rozsáhlý radiologický nález nekorresponduje s mírnou neurologickou symptomatologií.

Ihned je zahájena antiedematózní terapie Diluranem, poté již nejsou klinické známky zvýšeného intrakraniálního tlaku patrné. Chlapec je předveden na indikační interdisciplinární komisi s účastí onkologa, neurochirurga, radiologa. Je indikována stereotaktická biopsie z levého thalamu, která je následně provedena v celkové anestezii bez komplikací. Peroperační intrakraniální tlak v mozkové komoře je 25 cm vodního sloupce - odpovídá intrakraniální hypertenzi.

Histologické vyšetření 3 bioptických vzorečků (všech odebraných z oblasti levého thalamu) ukazuje mozkovou tkáň infiltrovanou níže buněčným gliálním nádorem nízkého stupně malignity, bez známek destruktivního růstu, ne zcela jednoznačně klasifikovaným, nejbližší difúznímu astrocytomu. Buněčná jádra jsou převážně mírně protáhlá nebo okrouhlá, s mírnými nepravidlostmi tvaru, bez výrazné hyperchromázie a bez patrné mitotické aktivity, s náznaky kupení perivaskulárně, s mikrokalcifikacemi kolem jemných kapilár, bez přítomnosti nekrózy a mikrovaskulární proliferace. Léze je poměrně málo buněčná. Kalcifikace a kapiláry lehce napodobují oligodendrogliom. Z bioptického pohledu nelze klinicky zvažovanou diagnózu gliomatosis cerebri vyloučit (obr. 2.). Proliferační potenciál byl hodnocen IMH reakcí s Ki-67 (Dako). GFAP exprese není přítomna, je zřetelná jen v pozadí - populace astrocytů. S100 protein v některých elementech je lehce pozitivní. Vyšetření p53 imunohistochemicky neukazuje výraznou jednoznačně pozitivní reakci. Cytogenetická analýza nebyla pro malé množství bioptovaného materiálu provedena.

Po stanovení histologie je zahájena chemoterapie dle protokolu SIOP 97-02 pro gliomy nízkého stupně malignity (karboplatina 550mg/m² a 21 dní, Vincristin 1,5mg/m² a 7 dní). Chemoterapii chlapec toleruje klinicky velmi dobře, laboratorně s neutropenií grade I a trombocytopenií grade II dle NCI. Po 6 týdnech terapie dochází k progresi městnání na očním pozadí dle opakovaných vyšetření (papily očních nervů oboustranně po celém obvodu neostré, nad niveau 1-2D, plnější větvy, vlevo drobné hemoragie), neurologický nález přítomný nezhoršen, dle provedené MRI zůstává rozsah nádorového procesu stacionární, hodnoceno jako NR (žádná odpověď).

Neuspokojivá léčebná odpověď vede ke změně léčebné strategie - je zahájena konkomitantní chemoradioterapie dle individualizovaného protokolu pro gliomy vysokého stupně malignity (44). V průběhu 6 týdnů je aplikována radioterapie lineárním urychlovačem (energie 6MeV) na kraniospinální osu a primární nádorový proces s bezpečnostním lemem s použí-

tím moderní supinační techniky kraniospinální iradiace (41, 42). Celková aplikovaná dávka na nádorový proces byla LD 54,56 Gy, na kraniospinální osu LD 26,56. Spolu se zahájením radioterapie je konkomitantně podáván temozolomid, 2 série 5x200mg/m²/d á 28 dní. Konkomitantní chemoradioterapii snesl bez větších potíží, s mírnou postiradiační dermatitidou grade I, laboratorně neutropenií grade III, trombocytopenií grade III a anemií grade II dle NCI.

6 týdnů po ukončení chemoradioterapie ukazuje kontrolní MRI objemové zmenšení nádorové infiltrace v oblasti thalamů a levého hipokampu, rozsah onemocnění zůstává prakticky beze změn. Hodnoceno jako dosažení minimální částečné remise (v terminologii WHO jde o stabilní onemocnění - SD). V léčbě dále pokračováno 4 bloky postradiační chemoterapie (cisplatin 3x40mg/m²/d, BCNU 3x40mg/m²/den á 28 dní). Postradiační chemoterapii snesl s trombocytopenií grade IV, neutropenií grade IV, anemií grade III dle NCI, klinicky opakovaně epistaxe, 1x epizoda febrilní neutropenie nízkého rizika, incipientní polyneuropatie. V podání jednotlivých cyklů chemoterapie nedošlo k významným prodlévám (zpoždění jednotlivých cyklů maximálně o 1 týden).

Po 4. blocích postradiační chemoterapie ukazuje MRI stacionární nález ve srovnání s předchozím vyšetřením. Zahájena antiangiogenní terapie - v první fázi níže dávkovaným etoposidem per os v dávce 35mg/m²/den po dobu 6 měsíců, kterou toleruje klinicky velmi dobře, laboratorně s neutropenií grade III. Po zajištění preparátu je ve druhé fázi zahájena dlouhodobá léčba Thalidomidem v dávce 100mg/d. Dávka Thalidomidu neeskaloována. Podání Thalidomidu toleruje velmi dobře, na letargii a konstipaci, které představují nejčastější nežádoucí projevy terapie, si nestěžuje. Laboratorní nálezy jsou trvale v mezích normy. V neurologickém obraze přetrvává lehký konvergentní strabismus, mírná polyneuropatie, oční pozadí s fyziologickým nálezem. MRI mozku po 9 měsících antiangiogenní terapie ukazuje trvalý stacionární nález infiltrativního nádorového procesu v oblasti thalamů, bazálních ganglií oboustranně, hipokampu oboustranně. (obr 3.). Terapie Thalidomidem je plánována na dobu celkem 12 měsíců do června 2002.

Chlapec je dnes 21 měsíců od počátku onemocnění, v klinice a neurologicky stabilizovaném stavu, KI 100%. Recentní psychologické vyšetření (cca 18 měsíců od počátku onemocnění) ukazuje v kresebném projevu známky organicity, aktuální úroveň intelektového nadání v horní části populačního průměru, jsou patrné projevy specifických poruch učení (dyslexie, dysgrafie) - zde je možný spolupodíl základního onemocnění, není však možno objektivně srovnat s premorbidní úrovní. Osobnostní charakteristiky jsou bez známek psychopatologie.

Diskuze

Ante mortem diagnostika GC je obtížná. GC postihuje neurochirurgicky těžko přístupné části mozku. Pravidlem bývá pouze malé množství biopsovaného materiálu, který nemusí být reprezentativní pro celou heterogenní nádorovou lézi (48). Histogeneze GC není zcela jasná, morfologický obraz v biopsované části nádorového procesu může být identický s gliomy nízkého i vysokého stupně malignity (27, 10). U našeho pacienta odpovídá histologický nález gliomu nízkého stupně malignity. Pro heterogenní nádorovou populaci s maligním podílem v tumoru však hovoří léčebná odpověď (respektive stabilizace onemocnění) při terapii cílené na gliomy vysokého stupně malignity. Difúzní gliomy nízkého i vysokého stupně malignity tvoří většinu primárních mozkových nádorů (3). Difúzně infiltrující astrocytomy nízkého stupně malignity tvoří 70% gliomů nízkého stupně malignity (39). Gliomy nízkého stupně malignity hypothalamické oblasti a chiasma opticum pak představují 10-15% všech supratentoriálních tumorů u dětí (49). CT a MRI obraz těchto tumorů je velmi podobný obrazu GC, zpravidla však vykazují jistý stupeň sycení po podání kontrastní látky a běžnější je výskyt kalcifikací (49). Anaplastická transformace difúzních gliomů nízkého stupně malignity se vyskytuje až v 79% (43). Prognóza difúzních gliomů je tedy do značné míry nezávislá na stupni malignity. Prognóza dětí s gliomy nízkého stupně malignity a postižením struktur obou thalamů (jak je tomu i u našeho pacienta) je velmi špatná a je srovnatelná s prognózou dětí s glioblastoma multiforme, čtyřleté přežití je udáváno v 0% (37). Podobně jako u gliomů vysokého stupně malignity (včetně GC) zlepšuje prognózu pacientů s neresekovatelnými astrocytomy nízkého stupně malignity jak adjuvantní radioterapie (38), tak i adjuvantní chemoterapie, která je upřednostňována u mladších pacientů (35).

Souhrnem: v případě našeho pacienta nás ke konečné diagnóze GC vede především rozsah a charakter radiologického nálezu (26), průběh onemocnění a částečná odpověď na léčbu pro gliomy vysokého stupně malignity. Histologický nález při limitaci dané malým množstvím získaného biopsického materiálu diagnózu GC taktéž umožňuje, navíc proliferace buněk je při relativně nízké buněčnosti vzorku větší než je obvyklé u gliomů nízkého stupně malignity. Diagnózu gliomu nízkého stupně malignity (v této lokalizaci a rozsahu se stejně závažnou prognózou) však nelze zcela vyloučit.

Výše popsané léčebné schéma chlapec toleruje dosud velmi dobře, kvalita života zůstává velmi dobrá. Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Doba od diagnózy (21 měsíců) přesahuje medián doby do progresu onemocnění obvyklý u difúzních tumorů s postižením obou thalamů, kde činí pouze 14 měsíců (37). Další prospektivní sledování pacienta je nezbytné, jeho celková prognóza (quoad vitam i quoad sanationem) zůstává velmi vážná, stabilizaci onemocnění při zachování vysoké kvality života považujeme za léčebný úspěch.

Závěr

Gliomatóza mozku je vzácné maligní nádorové onemocnění centrálního nervového systému, jehož prognóza je velmi nepříznivá. Diagnostika GC v době záchytu onemocnění je obtížná a je založena na kombinaci zobrazovacího vyšetření (MRI) a histologického vyšetření a vyžaduje interdisciplinární spolupráci onkologa, radiologa, radioterapeuta, neurochirurga a neuropatologa. Klinické projevy onemocnění jsou nespecifické. V současné době neexistuje úspěšná léčba tohoto onemocnění, léčebný postup je nutno volit individuálně s ohledem na kvalitu života. Léčba a dispenzarizace dětí s GC proto patří na specializovanou pediatricko-onkologická pracoviště (24).

Literatura

1. Aronson E, Ater J, Bank J et al: A randomized phase II trial of high dose alkylating agents plus VP-16 in children with high grade astrocytoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:325
2. Bartoš A, Šach J, Janoušková L, Jirásek A: Gliomatosis cerebri - stále zrádná diagnóza. *Čes a slov Neurol Neurochir* 1996; 63 (3): 185-188.
3. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology., Third Series, Fascicle 10. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
4. Cummings TJ, Hulette CM, Longee DC, Bottom KS, Mc Lendon RE, Chu CT: Gliomatosis cerebri: cytologic and autopsy findings in a case involving the entire neuraxis. *Clin Neuropathol* 1999; 18 (4): 190-197

5. Danoff BF, Cowchok S, Marquette C et al: Assessment of the long-term effects of primary radiation therapy for brain tumors in children. *Cancer* 1982;49:1580.
6. Del Carpio-O'Donovan R, Korah I, Salazar A, Melancon D: Gliomatosis cerebri. *Radiology* 1996;198:831-835
7. Essig M, Schlemmer HP, Tronnier V, Hawighorst H, Wirtz R, van Kaick G: Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging of gliomatosis cerebri. *Eur Radiol* 2001; 11 (2):303-308
8. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ et al: Randomized Phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustin and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:112

9. Freund M, Hahnel S, Sommer C et al: CT and MRI findings in gliomatosis cerebri: a neuroradiologic and neuropathologic review of diffuse infiltrating brain neoplasms. *Eur Radiol* 2001; 11(2):309-316.
10. Galatioto S, Marafioti T, Cavallari V, Batolo D: Gliomatosis cerebri. Clinical, neuropathological, immunohistochemical and morphometric studies. *Zentralbl Pathol* 1993; 139: 261-267.
11. Gilmer-Hill HS, Ellis WG, Imbesi SG, Boggan JE: Spinal oligodendroglioma with gliomatosis in a child. Case report. *J Neurosurg* 2000; 92 (1 Suppl):109-113
12. Glass J, Graber M, Nirenberg A: Phase I/II study of carboplatin and thalidomide in recurrent glioblastoma multiforme. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999;15:996
13. Grossman SA, Wharam M, Sheidler V et al:Phase II study of continuous infusion carmustine and cisplatin followed by cranial irradiation in adults with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol* 1997;15 (7):2596-2603.
14. Grovas AC, Boyett JM, Lindsley K et al: Regimen-related toxicity of myeloablative chemotherapy with BCNU, thiopeta and etoposide followed by autologous stem cell rescue for children with newly diagnosed glioblastoma multiforme: report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(2):83-87.
15. Hara A, Sakai N, Yamada H, Tanaka T, Mori H: Assessment of proliferative potential in gliomatosis cerebri. *J Neurol* 1991; 238:80-82
16. Hecht BK, Turc C, Chatel M et al: Chromosomes in gliomatosis cerebri. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14:149-153
17. Holub J., Jechová M: Databáze Národního onkologického registru; Praha, 2001.
18. Horst E, Micke O, Romppainen ML et al: Radiation therapy approach in gliomatosis cerebri - case reports and literature review. *Acta oncol* 2000; 39 (6):747-751
19. Jayawant S, Neale J, Stoodley N, Wallace S: Gliomatosis cerebri in a 10-year-old-girl masquerading as diffuse encephalomyelitis and spinal cord tumour. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43(2):124-6
20. Jennings MT, Frenchman M, Shebab T et al: Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 1995; 10:37-45.
21. Kim DG, Yang HJ, Park IA et al: Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140:755-762.
22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System, World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Springer Verlag. Berlin Heidelberg, 1993.
23. Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous system. WHO-IARC Press. Lyon, 2000.
24. Koutecký J, Kavan P, Eckschlager T, Dembická D, Štěrba J, et al: Současná koncepce pediatricko onkologické péče v České republice garantovaná Pediatricko onkologickou sekcí České onkologické společnosti. *Čes Slov Pediat* 2000, 55 (1):55-57
25. Kramarova E et al: International Classification of Childhood Cancer. IARC Technical Report No 29, 1996.
26. Lee SH, Krishna CR, Zimmerman RA: Cranial MRI and CT. 4th ed. McGraw-Hill, New York, 1999.
27. Lantos PL, Bruner JM: Gliomatosis cerebri. In Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000.
28. Mena IX, Olivares DA, del Brutto OH, Leone-Stay G: Gliomatosis cerebri: clinico-pathological and neuroimaging characteristics and the results of treatment with radiotherapy. *Rev Neurol* 2000; 31 (2):101-106
29. Nevin S: Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938; 61: 170-191.
30. Nishioka H, Ito H, Miki T: Difficulties in the antemortem diagnosis of gliomatosis cerebri:report of a case with diffuse increase of gemistocytelike cells, mimicking reactive gliosis. *Br J Neurosurg* 1996; 10:103-107
31. Novotvary 1999. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Praha, 2000.
32. Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB et al.: Long-term sequelae of cancer treatment of the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987;15:241
33. Plowman PN, Saunders CA, Maisey MN: Gliomatosis cerebri: disconnection of the cortical grey matter, demonstrated on PET scan. *Br J Neurosurg* 1998; 12 (3):240-244.
34. Pollack IF: The role of surgery in pediatric gliomas. *J Neurooncol* 1999;42 (3):271-288
35. Pons MA, Finlay JL, Walker RW et al: Chemotherapy with Vincristine (VCR) and etoposide (VP-16) in children with low-grade astrocytoma. *J Neurooncol* 1992;14:151.
36. Pyhtinen J, Paakko E: A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1996; 38:444-448.
37. Reardon DA, Gajjar A, Sanford RA et al.: Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998; 29 (1):29-35
38. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW et al.: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70:853
39. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histological type. *J Neurooncol* 1997; 31:273-278
40. Shin YM, Chang KH, Han MH et al: Gliomatosis cerebri:comparison of MR and CT features. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:859-862
41. Slampa P, Seneklova Z, Sterba J et al: The new technique of craniospinal irradiation. *Med Ped Oncol* 2000;35(3):318
42. Slampa P, Seneklova Z, Simicek J et al: The technique of craniospinal irradiation of pediatric patients in supine position. *Radiol Oncol* 2001:in press.
43. Sofietti R, Chio A, Giordana MT et al: Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in adult. *Neurosurgery* 1989; 24:686-692
44. Štěrba J, Pavelka Z, Skotáková J, Kepák T: Aktuální možnosti chemoterapie v léčbě maligních gliomů centrálního nervového systému u dětí. *Čes Slov Pediat* 2001;56 (9):533-538.
45. Štěrba J: Některé aktuální aspekty chemoterapie maligních gliomů centrálního nervového systému u dětí. *Klinická onkologie* 2000;4:112-115
46. Štěrba J, Dembická D, Kořístek Z, Slampa P: Vysoko dávkovaná chemoterapie s podporou hemopoetických kmenových buněk v léčbě vysoce rizikových maligních nádorů centrálního nervového systému u dětí. *Čes Slov Pediat*, 2000;55(1):28-32
47. Stupp R, Ostermann S, Dietrich P-Y et al: Promising survival with concomitant and adjuvant Temozolomide (TMZ) for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2000;632.
48. Taratuto AL, Sevlever G, Piccardo P: Clues and pitfalls in stereotactic biopsy of the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:596
49. Tice H, Barnes PD, Goumnerova L et al: Pediatric and adolescent oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1293.
50. Wilson NW, Symon L, Lantos PL: Gliomatosis cerebri: report of a case presenting as a focal cerebral mass. *J Neurol* 1987; 234: 445-447
51. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS et al: Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood:a report of the Children's Cancer Group trial No. CCG-945. *J Neurosurg* 1998; 89 (1):52-59
52. Zimmerman RA: Pediatric supratentorial tumors. *Semin Roentgenol* 1990;25(3):225-248
53. Zulch KJ: Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization. Geneva, 1979.