

131 Nízkostupňové difúzní astrocytomy – progresivní nádorové onemocnění.

Jančálek R., Novák Z., Chrastina J.
 Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Zhoubné nádory centrálního nervového systému představují pouze asi 1% všech zhoubných nádorových onemocnění. Jejich incidence u dospělých se však postupně zvyšuje. Největší skupinu (asi 50%) tvoří nádory z gliálních buněk – gliomy.

Klasifikace nádorů CNS je složitý a prozatím nekončící proces, který odráží aktuální znalosti o biologii nádorového bujení. V minulosti bylo vytvořeno již několik klasifikačních schémat, které se opíraly o stupeň rozvoje vědeckého poznání dané doby. První pokus o klasifikaci mozkových nádorů pochází od Baileyho a Cushinga z roku 1926, kteří odvozovali morfologii nádorových buněk od vývojových stádií astrogliační řady – astrocyt, astroblast a spongioblast. První klasifikace nádorů CNS tak rozlišovala 3 typy nádorů s narůstajícím stupněm malignity – astrocytom, astroblastom a spongioblastom (později nazvaný glioblastom).

Na tuto první klasifikaci nádorů CNS navázaly další klasifikace, jako byly Kernohanův systém (1949), který rozdělil astrogliační neoplázie do čtyř stupňů malignity, nebo Ringertzova klasifikace (1950), či St. Anne-Mayo klasifikace (1988).

Moderní klasifikace nádorů nervového systému je spjata se Světovou zdravotnickou organizací (WHO). První klasifikace WHO pochází z roku 1979 a jejím hlavním editorem byl Zülch. Tato klasifikace zkombinovala do té doby užívané klasifikace, vycházející dominantně z histologie. K určení stupně malignity u gliomů využívala tedy pouze morfologické charakteristiky, jako jsou jaderná atypie, mitózy, patologická cévní proliferace a nekrózy. Další pokrok představovalo zavedení imunohistochemické diagnostiky, která výrazně zpřesnila dosud užívané morfologické charakteristiky. Tato nová metoda pak vedla ke zpřesnění diagnostických možností a vyústila v sestavení druhé klasifikace WHO, která vyšla v roce 1993. Tato klasifikace zavedla nový čtyřstupeňový WHO grading všech intrakraniálních nádorů, tedy nejenom gliomů.

Dosud poslední klasifikace WHO z roku 2000 využívá poznatky buněčné a molekulární genetiky jako klíčové kritérium dělení. Výsledkem je novelizace gradingového systému, který se tak stal pro většinu nádorů nervového systému odhadem malignity, založeným na histologických a imunohistochemických kritériích.

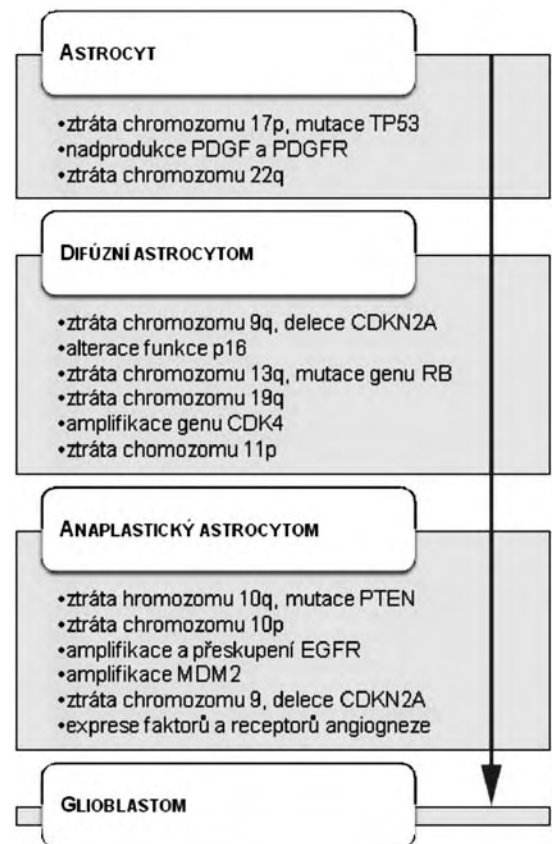
Klasifikace WHO 2000 poprvé zohledňuje genetické cesty, které vedou k progresi gliomů. Například difúzní astrocytom (WHO G II) není jenom geneticky definovaným typem gliomu astrocytární řady, ale za určitých okolností může představovat i vývojové stadium glioblastomu (WHO G IV). To vysvětluje, proč jsou ICD-O kódy infiltrativně rostoucích gliomů za lomítkem ukončeny číslicí 3 (maligní nádor). Výjimku tvoří například pilocytární astrocytom (WHO st. I), ohraničený a pomalu rostoucí astrocytom postihující děti a mladé jedince, který má v ICD-0 kódu za lomítkem číslicí 1 (benigní nádor).

Tento nový pohled na biologii nádorů gliální řady oslabuje platnost stále vžitého dělení gliálních nádorů na low-grade (WHO G I-II) a high-grade (WHO G III-IV) tumory. V kategorii low-grade gliomů se tak setkávají pilocytární astrocytom (WHO G I) a difúzní astrocytom (WHO G II). Podle dnešních znalostí je třeba striktně odlišit skupinu difúzních astrocytomů, jejímž hlavním zástupcem je fibrilární astrocytom, od pilocytárního astrocytomu, který se vyznačuje podstatně více ohraničeným růstem, vyskytuje se v jiných věkových skupinách, v jiných lokalizacích a má zcela odlišné biologické chování.

Difúzní astrocytomy (WH G II) představují 10-15% všech astrocytárních mozkových nádorů a jsou charakteristické vysokým stupněm buněčné diferenciaci, pomalým růstem a difúzní infiltrací sousedních struktur mozkové tkáně. Nejčastější výskyt je mezi 30. a 40. rokem, přibližně 10 % se objevuje ve věku pod 20 let a asi 30 % ve věku nad 45 let. 60 % všech pacientů se tak nachází ve věku 20-45 let, průměrný věk je 34 roků. Je lehká převaha výskytu u mužů (M : Ž = 1,18 : 1) (Davis et al., 1998).

Histologický nález odpovídá mírnému zvýšení celularity s ojedinělými jadernými atypiami, které představují typický rys difúzního astrocytomu. Mitotická aktivita chybí. Difúzní astrocytomy se z hlediska histologického nálezu dělí do tří skupin podle typu buněčné populace – fibrilární astrocytom (nejčastější histologická varianta), gemistocytární astrocytom a protoplazmatický astrocytom.

Difúzní infiltrativně rostoucí astrocytomy se klinicky se obvykle manifestují až v dospělém věku a projevují se difúzní infiltrací okolní, ale i vzdálené mozkové tkáně, a to bez závislosti na stupni histologic-



Obrázek 1.
 Onkogeneze difúzních infiltrativně rostoucích gliomů astrocytární řady.

kého gradingu. Obvyklým prvním příznakem difúzního astrocytomu je epileptický záchvat. Zcela zásadní je jejich přirozená tendence malignizovat kumulací genetických lézí v průběhu onkogeneze (obr. 1).

Na MR se difúzní astrocytom zobrazí jako hypointenzita v T1 váženém obraze a hyperintenzita v T2 váženém obraze s expanzivními projevy. U nízkostupňového difúzního astrocytomu ovšem nikdy nedochází ke zvýšení signálu po podání gadolinia. Při nálezu syčení nádoru po podání kontrastní látky jde již o známky progresu astrocytomu směrem k malignitě.

Průměrná doba přežití po chirurgické léčbě se pohybuje v rozmezí 6-8 let, je však výrazně individuální. Celková délka onemocnění je hlavně ovlivněna rychlostí maligní progresu k astrogliálním neopláziím vyššího gradingu. Průměrný časový interval od začátku nemoci do nastartování progresu se uvádí v rozmezí 4-5 let (Watanabe et al., 1997). Za nejdůležitější faktory vedoucí k oddálení recidivy a progresu jsou považovány nízký věk a radikální resekce při první operaci (Peraud et al., 1998).

Z výše zmíněného je zřejmé, že difúzní astrocytom WHO G II je nádor s přirozenou tendencí k malignizaci, a proto je nutné tento typ nádoru striktně odlišit od pravých low-grade gliomů, jako je například pilocytární astrocytom. Jako výhodnější se tedy jeví dělení astrocytárních tumorů na astrocytomy ohraničené (s dobrou prognózou přežití) a astrocytomy difúzně infiltrující (WHO G II-IV). Posledně zmíněné nádory pak vyžadují zvýšenou onkologickou pozornost právě pro svoji tendenci k objemové i gradingové progresi.

Literatura

1. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991. *J Neurosurg.* 1998 Jan;88(1):1-10.
2. Kozler P, Beneš V, Chytka T, Kramář F. *Intrakraniální nádory.* Praha: Galén, Karolinum, 2007; ISBN 978-80-7262-452-2.
3. Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir (Wien).* 1998;140(12):1213-22.
4. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, von Ammon K, Ogata N, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res.* 1997 Apr;3(4):523-30.