

N. GRČEVIĆ

O »ASTROCITOMIMA MALOGA MOZGA«

(*Glioma piloides cerebelli*)

UVOD

Činjenica da pacijent sa astrocitomom maloga mozga ima mnogo više nade da preživi od onoga sa astrocitomom u velikom mozgu poznata je od prvih dana moderne neurokirurgije. Također je već odavno poznato da se astroцитomi u malome mozgu javljaju uglavnom u djece i mladih osoba, dok je pojava cerebralnih astrocitoma najčešća u četvrtoj i petoj dekadi života. Isto se tako zna da cerebelarni astroцитomi vrlo često stvaraju cistične šupljine, dok je ta pojava u astrocitoma velikoga mozga neusporedivo rjeđa.

Usprkos tim poznatim činjenicama koje su učinile cerebelarne astroцитome jednom klinički zasebном grupom postoji malo sistematskih patološko-histoloških studija tih tumora, i, među neuropatolozima, a radi toga i među kliničarima, još uvijek vlada neslaganje u tome da li ih treba klasificirati među astroцитome, ili da ih treba odvojiti kao zasebnu grupu.

Predmet ovoga rada je rasprava o problemima patologije, klasifikacije i biologije tzv. cerebelarnih astroцитoma, a na bazi sistematskog studija 67 slučajeva iz materijala Patološkog i Neurokirurškog odjela Univerziteta u Manchesteru.¹

HISTORIЈAT I PREGLED LITERATURE

Prvi opis makroskopske i mikroskopske slike tzv. astroцитoma maloga mozga (CA) dao je još HILDEBRANDT (1908), objavljujući slučaj jedne 11-godišnje djevojčice koja je umrla pod kliničkom slikom tu-

¹ Veći dio studija i pripreme ovoga rada učinjen je za vrijeme boravka autora u Odjelu za patologiju Univerziteta u Manchesteru (1955-1956. g.), a dio rezultata objavljen je kao komunikacija na I internacionalnom kongresu neuroloških nauka u Bruxellesu 1957. g.

mora stražnje lubanjske jame. Pri obdukciji je nađen veliki cistični tumor desne hemisfere maloga mozga, koji je izgledao kao da je okružen vezivnom čahuricom i prirastao uz piju. Histološki je bio građen od vretenastih stanica sa dva ili više polarnih produljaka, koji su na mnogo mjesta u tumoru pokazivali čudna odebljanja. Tumorsko je tkivo, prema Hildebrandtovu opisu, bilo mjestimice gusto, a mjestimice sasmarahlo i mrežasto, prožeto sitnim cističnim šupljinicama. »Čahura« je bila građena od fibroznog veziva, a okolno tkivo maloga mozga pokazivalo je atrofične promjene. Hildebrandt je taj tumor nazvao »fuzocelularnim gliomom sa vezivnom inkapsulacijom« (spindelzelliges Gliom mit bindegewebiger Umhüllung). To je ostao samo jedan kazuistički prikaz, no, iako Hildebrandtovi zaključci nisu bili tačni, njegov je histološki opis neobično precizan i obuhvatio je gotovo sve glavne karakteristike tog tipa tumora koje su mnogim kasnijim autorima izbjegle oku.

U gotovo isto doba javljaju se još tri, ali mnogo manje detaljna opisa sličnih tumora (KRAUSE 1908, LANDAU 1910 i FABRITIUS 1911 g.).

Naziv »astrocytoma« za tumore građene od astroglije uveli su CUSHING i BAILEY (1926) svojom poznatom »histogenetskom klasifikacijom« glioma. U njihovu su se materijalu astrocitomi javljali gotovo na svim mjestima centralnog živčanog sistema, no najčešće u hemisferama velikog mozga i u malome mozgu. Tako su i tumori maloga mozga, koje su opisali i raznim imenima nazvali HILDEBRANDT, KRAUSE, LANDAU i FABRITIUS, ušli u grupu astrocitoma. Iako CUSHING i BAILEY nisu primijetili razlika u histološkoj slici između cerebralnih i cerebelarnih astrocitoma, dijeleći ih sve samo na fibrilarne i protoplazmatske, oni su prvi opazili zanimljivu činjenicu da se astrocitomi maloga mozga javljaju pretežno u djece i mladih ljudi, za razliku od onih u velikom mozgu. Kliničke razlike između tih dviju grupa posebno je istakao CUSHING (1931. i 1932) opisujući svoja iskustva sa cerebelarnim astrocitomima. Osim ranog doba javljanja CUSHING zapaža da su oni znatno benigniji od cerebralnih astrocitoma, da su često cistični i najčešće smješteni u medijalnoj liniji, a to ga upućuje na pretpostavku da u nastajanju tih tumora igra ulogu embrionalno poremećenje. I BAILEY se kasnije osvrće na te razlike (1933, 1948, sa BUCHANANOM i BUCYEM 1939), ali ne zalazi u histološku analizu i eventualnu korekciju klasifikacije, nazivajući konzekventno cerebelarnu grupu i dalje astrocitomima. CUSHING i BAILEY, međutim, uvode u svojoj klasifikaciji i naziv »spongioblastoma polare« za grupu glioma sporoga rasta, koji se u pravilu javljaju također u mladih ljudi i djece i to u moždanom stablu, a i u malome mozgu, a građeni su od vretenastih »polarnih« glijinih stanica. Te biološke sličnosti između »spongioblastoma« i »cerebelarnih astrocitoma« ne navode, međutim, CUSHING i BAILEY na pomisao da bi ih trebalo možda i zajedno klasificirati, te izvršiti detaljnu histološku komparaciju tih dviju grupa tumora.

U problem histološke grupe »tzv. cerebelarnih astrocitoma« (CA) kao grupe prvi je temeljito zašao BERGSTRAND (1932). On je ustanovio

da većina stanica u tim tumorima nisu astrociti, već vretenaste uni- i bipolarne glijine stanice, koje su ga podsjećale na embrionalnu gliju. Neke od tih stanica su izgledale kao spongioblasti, a neke kao oligodendroglija stanice tipa 2 i 3 (HORTEGA). Zbog toga BERGSTRAND smatra da se radi o disontogenetskom tumoru i uvodi naziv »gliocyotom embrionale«, osvrćući se i na biološke karakteristike te grupe tumora koje je istakao CUSHING (medijalna linija i javljanje u djece). Pet godina kasnije, u svojoj drugoj radnji o istoj problematici, BERGSTRAND razrađuje tu ideju dalje, opisujući još detaljnije histološku sliku. Ovaj put opaža u tumorskom tkivu i »hijalina tijela« raznih oblika, koja smatra malformiranim mijeliniziranim živčanim vlaknima, kao i velike nepravilnosti u vaskularizaciji tumorskog tkiva, tj. pojavu angioma sličnih konvoluta žila. Zanimljivom opisu promjena u okolini tumora BERGSTRAND dodaje i opis tkiva tumora u mekim opnama, koji smatra heterotopnim, a u njemu nailazi na stanice i vlakna koja interpretira kao živčane elemente. Na temelju svega toga zaključuje da se vjerojatno uopće ne radi o pravom tumoru, već o poremećaju razvoja, a svoj prijašnji naziv mijenja u »glioneuroblastoma«.

ELVIDGE, PENFIELD i CONE (1935) klasificiraju CA u grupu »pilocitičkih astrocitoma«. Međutim, pored 14 slučajeva takvih pilocitičkih astrocitoma u malome mozgu (slične astrocitome nalaze i na drugim mjestima CNS-a) oni imaju u svome materijalu i 5 cerebelarnih spongioblastoma. Razlika između ta dva tipa tumora je, prema ELVIDGEU i sur., u tome što sa polova »pilocitičkih astrocita« izlazi više poput vlasti unduliranih vlakana, dok »spongioblasti« imaju na polovima samo po jedan citoplazmatski produljak.

Iste godine LOISEL prikazuje 30 slučajeva CA, potvrđujući Cushingova zapažanja o biološkim razlikama između njih i cerebralnih astrocitoma, no ništa ne govori o bilo kakvim histološkim razlikama. GAGEL (1938) primjećuje neke histološke razlike, no ipak ih svrstava u istu grupu. Isto čine i ALPERS i ROWE (1937).

BUCY i GUSTAFSON (1939) opširno diskutiraju o problemu CA i donose neke nove elemente. Na bazi studija 25 slučajeva oni zaključuju da postoje bitne razlike u ponašanju CA i cerebralnih astrocitoma. U opisivanju histološke slike izgleda da težište usmjeruju na pobijanje Bergstrandove koncepcije o embrionalnom karakteru tumorskog tkiva, tvrdeći da su sastavni elementi tih tumora »astrociti u najčišćoj kulturi«. Posebnoj kritici izvirgavaju Bergstrandovo tumačenje promjena u okolini tumora te dokazuju da se radi o regresivnim i proliferativnim promjenama tkiva susjednih folija, koje su nastale zbog pritiska, a nikako nisu odraz nekog embrionalnog poremećaja. »Heterotopno tumorsko tkivo« u mekim opnama (BERGSTRAND) oni objašnjavaju kao infiltraciju tumora u meke opne i u njemu ne nalaze nikakvih »živčanih« elemenata. BUCY i GUSTAFSON također primjećuju čestu pojavu »hijalinih tijela«, no oni ih ne smatraju »malformiranim mijelinizira-

nim živčanim vlaknima«, već posebnom vrstom degeneracije glijinih vlakana koju je opisao ROSENTHAL, kasnije prozvanom »Rosenthalova vlakna«.

1940 g. objavljuje ZÜLCH svoju raspravu o »tzv. astrocitomima maloga mozga«, u kojoj zauzima srednju liniju između BERGSTRANDA i BUCY-GUSTAFSONA, iznoseći na temelju velikog materijala nove dokaze o karakterističnoj histološkoj slici tih tumora. On, kao i BERGSTRAND, nalazi da su glavni sastavni elemenat tih tumora vretenasti polarni elementi slični spongioblastima i oligodendroglijinim stanicama tipa 2 i 3. Uspoređujući CA sa tumorima optičke hijazme, dna treće komore i moždanog stabla, koje BAILEY nazivlje »spongioblastoma polare«, ZÜLCH nalazi između njih velike histološke i biološke sličnosti. Među ostalim, u svim tim tumorima on vrlo često nalazi Rosenthalova vlakna, što također smatra dokazom njihove srodnosti. Na temelju tih zajedničkih karakteristika Zülch zaključuje da CA treba izdvojiti iz grupe astrocitoma i klasificirati ih kao spongioblastome. To konačno zaokružuje u svojoj monografiji o tumorima mozga (1952) i poglavlju o tumorima mozga u Hdb. für Neurochirurgie (1956).

Iste godine kad je izašla prva Zülchova radnja o CA (1940) i SCHERRER ističe da »postoje striktno razlike između CA i cerebralnih astrocitoma«, ali da ih »histogenetski« ipak treba smatrati astrocitomima.

D. RUSSELL (1950), priklanjajući se inače, kao i u svojim ranijim radovima, uglavnom klasifikaciji po ELVIDGE, PENFIELD i CONEU, ubraja cerebelarne astrocitome u grupu pilocitičkih astrocitoma, među koje ona ubraja i sve »spongioblastome« Baileyevog tipa. Naziv »spongioblastoma« D. Russell daje jednoj drugoj grupi malignijih i nezrelih tumora.²

RINGERTZ i NORDENSTAM (1951) na svome velikom materijalu dolaze do zaključaka sličnih Zülchovim i slažu se s promjenom imena CA u »spongioblastoma«, a istu koncepciju prihvaća i HENSCHKE (1954), koji, međutim, napominje da naziv »spongioblastoma« nije sretan, jer se očito radi o zrelijim glijinim stanicama, sličnima subependimalnoj gliji, što je, uostalom, i Zülch sugerirao.

MABON, SVIEN, ADSON i KERNOHAN (1950) pokušavaju obraditi CA pomoću KERNOHANOVE (KERNOHAN i ADSON 1949) metode gradiranja glioma. Potvrđujući značajne karakteristike CA u kliničkom smislu, oni u duhu svoje klasifikacije zaključuju da su to astrocitomi uglavnom I stupnja i ne ulaze detaljno u njihovu cito-histološku strukturu. KERNOHAN i SAYRE (1952) ponovno zastupaju isto mišljenje i opet ističu kliničke razlike.

MARTINEZ i BUDINIC (1955), te SCHARENBERG i JONES (1957) upotrebom metoda impregnacije srebrnim karbonatom dolaze nezavisno do ideje da CA nastaje od tzv. Fañaninih stanica kore maloga mozga.

² U svojoj monografiji (*Russell-Rubinstein* 1959), koja je izašla nakon završetka ovog rada i objavljivanja preliminarne rezultata (I intern. kongres neuroloških nauka, Bruxelles 1957), D. Russell donekle mijenja svoju koncepciju o CA, ali ih i dalje ubraja u astrocitome.

Sumirajući pregled literature, može se zaključiti da je ideja o izlučivanju CA iz grupe astrocitoma prihvaćena uglavnom od evropskih kontinentalnih autora, gdje je ona, uostalom, i nikla, dok je manje pri-
staša našla u anglo-američkoj grupi.

VLASTITI MATERIJAL I METODE

Radi proučavanja problema CA obrađeno je 78 slučajeva glioma maloga mozga prvotno klasificiranih kao »astrocitoma« u materijalu Neurokirurškog i Patološkog odjela Sveučilišta u Manchesteru. Materijal je odabiran po redu kako je bio uveden u protokole spomenutih odjela i nikakve druge metode selekcije nisu bile upotrijebljene, kako bi statistički podaci bili što mjerodavniji.

Materijal je većim dijelom bio dobiven sa operacija na Neurokirurškom odjelu, no u mnogo slučajeva mi je bio na raspolaganju i obdukcijski materijal. Kako je u priličnom broju slučajeva bilo na istom pacijentu u toku nekoliko godina ili mjeseci izvršeno više operativnih zahvata, mogao se istoj analizi podvrgnuti sav taj materijal i tako promatrati ponašanje tumora u jednom ili više recidiva i usporediti ga s nalazom kod prvih operacija. Gotovo u svim slučajevima bio je pregledan materijal s više mjesta u jednom tumoru, a u velikoj većini slučajeva bilo je dovoljno materijala da se analizi podvrgne i susjedno tkivo maloga mozga. U nekoliko slučajeva bio je u cijelosti rezan čitav tumor sa okolinom.

Materijal svih slučajeva bio je histološki studiran nakon fiksacije u 10% formalinu, nakon čega je u više slučajeva bio rezan smrzavanjem i obrađen metalitičkim metodama impregnacije po Hortegi. Sav je materijal, nadalje, bio uklopljen u parafin i bojadisan hematoksilinom-eozinom, a mnogi rezovi bili su bojadisani van Giesonovom metodom. U mnogo je slučajeva bila upotrebljena i metoda Malloryja i Massona, te Perdraua, kao i bojadisanje toluidinskim plavilom i Heidenheinovim hematoksilinom.

Klinički podaci dobiveni su iz povijesti bolesti Neurokirurškog odjela Univerziteta u Manchesteru, a za dobivanje tačnih podataka o postoperativnom toku i dužini života poslije izvršenih operacija bila je kod 65 slučajeva CA provedena posebna anketa do dana završavanja prikupljanja svih podataka za ovaj rad.

Histološkom analizom svih 78 slučajeva ponajprije sam izdvojio 67 s karakterističnom slikom CA i na daljem studiju tih baziran je ovaj rad. Od preostalih 11 slučajeva 6 su histološki bili tipični astrocitomi fibrilarnog tipa, 1 je bio glioblastom, 1 je bio spongioneuroblastom, 2 su uz neke opće karakteristike CA pokazivala histološki znakove dediferencijacije, a jedan slučaj nisam mogao klasificirati ni u jednu od klasičnih grupa glioma.

1. *Makroskopski izgled CA*

Tumori iz našeg materijala bili su razne veličine, ponekad i do veličine jajeta, a u nekoliko slučajeva bio je tumorom infiltriran gotovo čitav mali mozak. Čini se da anatomska građa maloga mozga i relativno mala količina njegova parenhima, uz veliku dubinu sulkusa, uvjetuje da tumor svojim rastom dosta brzo dopre ili do vanjske površine maloga mozga (u dnu sulkusa) ili do endodima IV komore. Zbog prvoga vide se u većini slučajeva na površini maloga mozga promjene, koje su sasvim karakteristične za tu vrstu tumora, a širenje prema četvrtoj komori često ima za posljedicu smanjenje njena volumena, a ponekad i potpuno ispunjavanje komore tumorom. U takvim se slučajevima događa da se tumor u obliku jezika može probijati kroz foramen Magendii u cisternu cerebello-medullaris. Kako će se vidjeti iz histološkog opisa, promjene koje tumor stvara na površini maloga mozga sastoje se od reaktivnih pojava sa strane tkiva maloga mozga, ili infiltracije kore i susjednih mekih opna samim tumorskim tkivom. U prvom se slučaju promjene očituju u nestajanju finog crteža folija i sulkusa na dotičnom mjestu kore maloga mozga, koja dobiva žućkastu boju, pa to mjesto može izgledati i kao neki kortikalni ožiljak. U slučaju tumorske infiltracije površine prije svega upada u oči da je crtež kore sasvim nestao, a pija i arahnoida su na tome mjestu zadebljale i čine bjelkastu čvrstu sraslu membranu. Ta membrana ponekad izgleda kao zgusnuti preliv od šećera (Zuckerguss). Karakteristično za CA je što je takva tumorska »membrana« uvijek vezana samo uz mjesto gdje je tumor prodro na površinu i širi se samo u najbližu okolinu prekrivajući susjedne folije, ali ne urasta odozgo u njih (za razliku od meduloblastoma, koji se duž mekih opna može proširiti po čitavom CNS-u). Upravo ta karakteristika CA dovela je do mišljenja da su oni oštro ograničeni, ili čak inkapsulirani (HILDEBRANDT). Ako se, naime, meningealni tumorski infiltrat pokuša ljuštiti s periferije i pogodi se »pravi sloj«, ubrzo ćemo naići na sulkus koji ograničuje tumorom infiltrirani folijum kore maloga mozga od prvog neinfiltriranog folija. Ljušteći ta dva folija jedan od drugoga ući ćemo u dubinu i tada naići na mjesto gdje tumor nije više tako dobro ograničen od okoline, a to je redovita pojava u dubini, kako će se vidjeti iz analize naših histoloških nalaza. Pri urastanju tumora u IV komoru na njenu se zidu izbočuje kvrgasta tumorska masa glatke površine, čija se granica prema zdravom tkivu ne da lako prikazati, a kad tumor ispuni čitavu komoru, ponekad se vidi da se infiltracija nastavi u njeno dno, u pons, pa se može steći dojam kao da tumor izrasta iz ponsa. Lateralno smješteni CA često urastaju u srednje cerebelarne pedunkule (brachia pontis), pa se i tako mogu širiti u pons, što je, sudeći po našem materijalu, češće slučaj nego što se obično misli, a ta pojava svakako još više umanjuje šanse da se tumor »izljušti iz ležišta«. Kod medijalnog smještaja tumora može se desiti da se on širi

prema gore, u velum medullare anterius (tzv. *visoki vermis-tumori*), pa čak i u gornje cerebelarne pedunkule (brachia conjunctiva), što je bio slučaj kod dva tumora iz ove serije.

Tumor na prerezu nije svuda iste konzistencije, a ni boja nije podjednaka. Dobar dio tumora može biti sasvim rahla, gotovo sluzave konzistencije, dok je tkivo na drugom mjestu, naročito na periferiji, elastično, pa i čvrsto. Rahla mjesta su obično svijetloružičaste boje, dok čvrsta elastična mjesta često imaju blijedožućkasti ton. Nerijetko u tim čvršćim dijelovima nailazimo na tamnije crvena mjesta, koja jako krvare, pa može makroskopski doći do zamjene sa hemaugiolblastomom. To se pogotovo može desiti kod cističnih CA, kod kojih je tumor ponekad reduciran samo na mali »muralni nodulus«, a taj zna biti jako vaskularan, poput Lindauovog tumora. (Sluzavost tkiva CA često pravi poteškoću kod intraoperacione biopsije smrzavanjem, jer se rezovi lijepe, pa u takvim slučajevima radimo kombiniranu histo-citološku biopsiju.)

2. Lokalizacija

O lokalizaciji tumora je teško egzaktno govoriti bez potpunog patološko-anatomskog nalaza, tj. obdukcije. Svi veći radovi o CA bili su bazirani pretežno na operacionom materijalu, a slično je i u našem slučaju. Međutim, opširni operacioni protokoli koje sam imao na raspolaganju pružili su mogućnost dobre orijentacije i analize, jer je pri sastavljanju tih protokola lokalizaciji tumora bila uvijek posvećena posebna pažnja zbog interesa dotične škole (Prof. G. JEFFERSON) za tumore stražnje jame. Osim toga, mnogi su naši slučajevi bili operirani dva ili više puta, pa je bilo moguće steći još točniji dojam o lokalizaciji i smjeru širenja tumora. Ali, ja ću se ipak u interpretaciji nalaza ograničiti samo na grublju diferencijaciju između tumora koji su bili smješteni medijalno, onih koji su osim vermisa zahvaćali i dio hemisfere i, konačno, čistih hemisferalnih tumora.

Tabela I

Lokalizacija	Vermis	Vermis i desna hemisfera	Vermis i lijeva hemisfera	Vermis i obje hemisfere	Desna hemisfera	Lijeva hemisfera
Broj slučajeva . .	20 29,7%	14 20,8%	12 18,0%	8 12,0%	4 6,0%	9 13,5%
			50,7%			19,6%

Kako se iz tabele o lokalizaciji naših slučajeva vidi, vermis je bio najčešća, a desna hemisfera najrjeđa. Ako se tabela sažme da bi se ustanovila razlika između čestoće javljanja tumora u samom vermisu, vermisu i hemisferama i u samim hemisferama, vidi se da je u preko

polovine slučajeva tumor zahvaćao i vermis i jednu ili obje hemisfere (50,7%); po čestoci slijedi vermis (29,7%), a u najmanjem broju slučajeva tumor je bio lokaliziran samo u hemisferi, bez zahvaćanja vermisa (19,6%). Ako materijal podijelimo samo u dvije grupe, tj. na onu u kojoj je tumorom bio zahvaćen vermis i onu u kojoj nije, vidjet ćemo da je prva neusporedivo veća (54 slučajeva – 80,4%) od druge (13 slučajeva – 19,6%).

CUSHINGOVO mišljenje da su CA uglavnom tumori medijalne linije (vermisa) bilo je u drugim radovima više ili manje potvrđeno. Tako ih BERGSTRAND spominje »uz medijalnu liniju blizu krova IV komore, a BUCY i GUSTAFSON od ukupno 25 CA nalaze 5 u vermisu, 11 u hemisferama, a 9 su »bili uz medijalnu liniju i izgledalo je kao da izlaze iz vermisa«. ELVIDGE i SUR. nalaze, međutim, podjednaki omjer između medijalnih i lateralnih (7:7), ali ne zalaze u detaljniji opis u smislu zahvaćanja vermisa kod lateralno položenih tumora. RINGERTZ i NORDENSTAM nalaze u velikom procentu CA vermisa (50,7%), dok je manji procenat otpao na tumore koji su zahvaćali vermis i hemisfere (32,1%); samo 17,2% slučajeva imalo je čiste hemisferalne tumore. MABON i SUR. imali su slične rezultate, našavši tumore vermisa čak u 51,5% slučajeva. LOISEL dolazi do još višeg procenta medijalnih CA (64,5%), mada ne spominje kako su se daleko pojedini od tih tumora širili prema hemisferama. HENSCHEN također nalazi visoki procenat CA u »medijalnoj liniji« (53,3%).

Naši su rezultati pokazali znatno niži procenat »čistih« vermisnih tumora nego što je to bilo kod većine drugih autora. Kako se radi o pozitivnim, a ne negativnim nalazima, mogućnost greške je relativno mala, bez obzira na ograničene mogućnosti sasma detaljnog određivanja lokalizacije (pretežno operativni nalazi). Značajan je i podatak o visokom procentu tumora koji su zahvaćali vermis i jednu ili obje hemisfere, kod kojih je, bolje rečeno, tumor ležao djelom u vermisu, a djelom u hemisferi (50,7%). Taj je procenat mnogo viši od onoga u materijalu RINGERTZA i NORDENSTAMA (32,1%), ili BUCYA i GUSTAFSONA (36%), dok ostali autori nisu ni pokušavali diskutirati o toj »srednjoj grupi«, i, najvjerojatnije uključili svoje tumore prema tome gdje je ležala najveća masa tumora, ili u vermis ili u hemisfere. Procenat naših isključivo hemisferalnih tumora je nešto veći nego u RINGERTZA i NORDENSTAMA (17,2%), a BUCY i GUSTAFSON imaju neobičan rezultat sa 41% hemisferalnih tumora.

3. Cističko pretvaranje

Naši su rezultati potvrdili već prije isticanu neobičnu sklonost CA stvaranju cističnih šupljina. Najčešće se je radilo o jednoj šupljini, no nalaz dvije ili više cista nije bio rijedak. Odnos između solidnog dijela tumora i veličine ciste je različit, a nije rijedak nalaz oveće ciste u čijoj stijenci nalazimo samo manji ili veći ostatak solidnog dijela tumora u

obliku tzv. muralnog nodulusa. On može biti i tako malen da se pri operaciji previdi, pa se dobije dojam samo ciste u malome mozgu. Ciste su u pravilu ispunjene bistrom tekućinom jantarne boje, koja na zraku brzo koagulira, a ponekad je i ksantohromna zbog primjese hematogenih pigmenta. U takvim je slučajevima moguća zamjena sa hemanjioblastom (LINDAU).

Tabela II

Pojava cista

	Cistični	Solidni	Ukupno
Broj slučajeva . . .	47	20	67
Procenat	70,1%	29,9% *	100%

Kako se iz tabele vidi, velika većina tumora u našem materijalu bila je cistična (70,1%). RINGERTZ i NORDENSTAM su opisali ciste u 78% slučajeva, HENSCHEN u preko 60%, a MARON i SUR. u 66,1% slučajeva.

Još je CUSHING (1931) primijetio da su ciste češće lokalizirane u hemisferama, a kasnije su to i drugi potvrdili (BUCY i GUSTAFSON, ABON i SUR., RINGERTZ i NORDENSTAM, HENSCHEN). Na slijedećoj tabeli prikazao sam pojavu cista prema lokalizaciji tumora u našem materijalu.

Tabela III

Odnos cista prema lokalizaciji tumora

	Cistični	Solidni	Ukupno
Vermis	11 55%	9 45%	20 100%
Vermis plus hemisfera	26 76%	8 23%	34 100%
Hemisfera	10 76%	3 23%	13 100%

Kako se vidi iz tabele, procentualno su bili znatno više cistični tumori koji su zahvaćali hemisfere. Zanimljiva je i vrijedna spomena činjenica da je kod gotovo svih naših tumora iz druge skupine (vermis plus hemisfera) solidni dio tumora, u mnogo slučajeva samo u obliku «muralnog nodula», bio uz vermis odnosno u samom vermisu, dok je cista bila smještena lateralno.

Uz naše prijašnje zaključke o izrazitom prevaliranju tumora koji su zahvaćali vermis nad čisto hemisferalnim tumorima, upravo spome-

nuti podatak smatram značajnim, jer on ukazuje da su CA u načelu zaista »tumori medijalne linije«, kako je to CUSHING ustvrdio, a mnogi drugi potvrdili. Tumor u velikoj većini slučajeva najvjerojatnije i počinje rasti u vermisu, ali se rado širi lateralno, u hemisferu, gdje, zbog čestog cističnog pretvaranja, dosegne takvu veličinu da se u stvari počinje klinički manifestirati kao hemisferalni tumor, a i anatomski tako djeluje. To je važna činjenica za diferencijalnu dijagnozu prema meduloblastomu, koji je tipični vermisni tumor, ali i kao takav ostaje, jer rijetko uraste u hemisfere, a češće svojim brzim rastom prodre u IV komoru.

O mehanici nastajanja cista kod CA bilo je više mišljenja. Neki su autori smatrali da ciste nastaju transudacijom iz »muralnog nodulusa« ili solidnog dijela tumora (CUSHING), dok drugi govore o likvefakciji samog tumorskog tkiva (ELVIDGE, PENFIELD i CONE, ZÜLCH). Kako će se vidjeti iz naših histoloških nalaza, mogli smo nedvojbeno dokazati prijelaze između hidropičnih promjena tumorskog tkiva, mikrocista i velikih cista i doći do zaključka da se ciste primarno stvaraju u samom tumoru, ali pri njihovu daljem povećavanju najvjerojatnije transudacija također igra neku ulogu. Sasma je vjerojatno da se ta naknadna transudacija odigrava ponajviše preko »muralnog nodulusa«, koji, u pravilu, sadržava mnogo krvnih žila, premda je u našem materijalu bilo slučajeva gdje smo i u stijenci same ciste našli također na obilne konvolute žila.

Što se tiče prevaliranja cista u hemisferalnim dijelovima CA, mislim da razlog tome treba tražiti u anatomskim okolnostima, ali treba imati na umu i neke druge elemente. Prije svega, za stvaranje ciste potrebno je određeno vrijeme. Ako je tumor u hemisferi, on može dugo vremena polagano rasti i cista može doseći prilično velike razmjere ali ipak još ne izaziva jačih kliničkih simptoma, dok će u vermisu, gdje je količina mozgovine kudikamo manja, tumor brzo doseći jezgre krova IV komore i flokulo-nodularni sistem te izazvati jače neurološke smetnje, a urastanjem u samu komoru može izazvati smetnje cirkulacije likvora i hidrocefalus sa općim povišenjem intrakranijalnog pritiska. Drugim riječima, veća masa mozgovine hemisfera omogućuje opsežniji, a time i dugotrajniji rast tumora, zbog čega postoje i veće mogućnosti stvaranja cista. Slabija cirkulacija krvi u hemisferama (MABON i SUR.) može također igrati neku ulogu, pa će možda i zbog toga likvefakcija tumora biti brža. U prilog mišljenju da su degenerativne promjene u samom tumoru ipak prvenstveno uzrok stvaranju cista govori i činjenica da se tumoru slične građe i osobina kao CA javljaju i na drugim mjestima u CNS i da su tamo također često cistični, ako ima dovoljno mozgovine u koju se mogu širiti i dugo vremena rasti (RINGERTZ i NORDENSTAM, GRČEVIĆ i YATES). S druge strane, činjenica da su cerebelarni hemangioblastomi također gotovo redovito praćeni cistama samo prividno sugerira da je uzrok tomu lokalizacija u malome mozgu, jer je poznato da se hemangioblastomi i hemangiomi i na drugim mje-

stima u CNS-u često javljaju sa cistama, a taj fenomen kod hemangioblastoma najvjerojatnije treba tumačiti zaista transudacijom i cirkulatornim poremećenjem zbog samoga tumora i njegove građe.

4. Histološka građa CA

»Cerebelarni astroцитom«, više nego i jedna druga neuroektodermalna neoplazma, predstavlja kompleksnu tvorbu u kojoj, pored tumorskog tkiva, sudjeluje na vrlo zanimljiv način i okolno tkivo maloga mozga. Sumirajući naša zapažanja i nalaze, mogli bismo stoga govoriti o: 1. histološkoj slici samoga tumora, i, 2. histološkoj slici pojava koje se dešavaju u njegovoj okolini.

Histološka slika tumora

Proučavanjem našega materijala mogli smo utvrditi da se u CA s velikom konstantnošću javljaju četiri tipične histološke strukture, četiri tipična uzorka tkiva. Tri od njih su vjerojatno prisutna u svakom CA i samo je stvar količine tkiva dobivene za histološki pregled da li će patolog naći ta tri ili četiri tipa tkiva zajedno, ili će u histološkom preparatu biti samo jedan tip toga tkiva, ili možda dva. Zbog toga se i dešava da u protokolima biopsijskih laboratorija jako variraju histološki opisi CA. Kako poznavanje tih tipičnih i konstantnih struktura može biti od velike koristi kliničkom patologu, a naročito u intraoperacionoj biopsijskoj dijagnostici, gdje se obično barata s vrlo malim komadićem materijala, smatrao sam korisnim detaljno opisati ta četiri tipa tkiva i dati im ime po njihovoj najviše istaknutoj karakteristici.

a) *Tip I*, ili *spongioblastički tip* tkiva CA, je, u stvari, prototip tkiva CA. Njegova glavna karakteristika dolazi do izražaja već kod malog povećanja, a očituje se u izduljenim vretenastim stanicama u obilju dugih vlakana, koja pokazuju tendenciju stvaranja paralelnih struja i snopova (sl. 1). Mjestimice su ta vlakna gušće poredana a nešto dalje razređuju se i razrahljuju, pa onda opet, bez ikakve pravilnosti, kondenziraju u gusta veća ili manja polja. Pod većim se povećanjem vidi da vretenaste stanice imaju ovalne, dugoljaste, a ponekad i gotovo štapčaste jezgre, s dosta malo kromatina. Po strukturi su te jezgre slične jezgrama astrocita, ali su u pravilu manje. Na jednom, ili na oba pola jezgre obično se vidi omanja »kapa« citoplazme, koja je lagano eozinofilna, a iz koje izlaze jedno ili više često izrazito valovitih (poput vlasi) vlakana karaktera glije (sl. 2. i 3). Ta se vlakna dadu lako impregnirati srebrnim karbonatom, a dobro se mogu prikazati i Malloryjevim hematoksilinom (P. T. A. H.). Kod mnogih smo stanica primijetili pojavu koju je opisao još BERGSTRAND, da je jedan od produljaka

bio duži i deblji, a neke su stanice imale i po dva ili više takvih »debelih«, često valovitih produljaka. Neka su od tih debelih vlakana pokazivala kvrgasta kobasicasta zadebljanja, koja su često dobivala oblik tipičnih *Rosenthalovih vlakana* (sl. 4, 5. i 6). Najviše smo tih Rosenthalovih vlakana susrećali u gustim partijama tkiva, gdje su vlakna bila kondenzirana, a posebno na periferiji tumora, u blizini pije i u stijen-kama makrocista.

b) *Tip II*, ili *paučinasti tip* tkiva CA odgovara rahlim i sluzavim partijama tumora i često zauzima njegov veliki dio. Pod malim povećanjem to tkivo djeluje rahlo i prozračno, a vlakna, koja i ovdje dominiraju, stvaraju nježnu mrežu poput paučine. Slika, međutim, nije monotona, jer se takva sasna paučinasta područja, u kojima se obično vide i brojne mikrociste, izmjenjuju sa gušćima, u kojima se vlakna kondenziraju i javljaju se »struje« i vrtlozi (kao u tipu I) (sl. 7). Često se vidi kondenzacija tkiva u obliku malih polja u kojima gotovo i nema jezgara, već su to samo stisnuta vlakna, koja kao da imaju tendenciju stvaranja vrtložaste strukture oko jednog centra (sl. 8). To jako podsjeća na gliozne formacije kod granularnog ependimitisa. Pojava mikrocista vrlo je karakteristična i gotovo redovita pojava u ovom tipu tkiva CA, a one naročito dolaze do izražaja kad se pod malim povećanjem promatra preparat bojadisan »trobojnom« metodom po Massonu (tri-chrome) (sl. 9). Tada se, naime, oboji pseudomucinozna tekućina u mikrocistama, a rub cista čini vijenac neobojena vakuola. Pod velikim povećanjem vidi se da je tkivo tipa II prilično celularno, a građeno je od stanica sa sličnim jezgrama onima u tipu I, ali su one često manje izdužene i više ovalne. Oskudna eozinofilna citoplazma nije ovdje vezana samo uz polove jezgara, a produljci su tako razmaknuti da stanice dobivaju više stelarni oblik i izgledaju poput malih astrocita (sl. 10). Neke od stanica šalju samo s jednog polja po više vlakana, a na mnogo se mjesta mogu naći stanice s više nježnih i kraćih produljaka i jednim debelim unduliranim, slične onima koje smo opisali u tipu I. Produljci stanica se nastavljaju u nježna vlakna, koja s vlaknima iz drugih stanica prave paučinastu mrežu.

Uzrok ovoj rahloj »paučinastoj« strukturi leži u jakom edemu tkiva i vakuolarnoj degeneraciji stanica te se može zaključiti da se tip II tkiva CA javlja kada tkivo tipa I postane edematozno, a stanice vakuolarno i hidropski degeneriraju.

Naime, pojava intracelularnih vakuola i hidropskog nabrekuća stanica može izazvati dva morfološka fenomena. To je, u prvom redu, bubrenje stanica s pomicanjem jezgara prema periferiji; citoplazma nestaje ili od nje ostaju samo nježne niti između vakuola. S druge strane, zbog nakupljanja tekućine izvan stanica razmiču se primarno polarno smješteni produljci, i stanice dobivaju stelarni oblik. Kako su, kako je gore opisano, zbog intracelularnih vakuola citoplazme stanica ostale samo u obliku tankih niti, i te citoplazmatske niti sudjeluju u formiranju »paučinaste mreže«, te ih je u jako uznapredovalom hidropsu tkiva nemoguće razlučiti od pravih vlaknatih staničnih produljaka bez im-

pregnacije srebrnim karbonatom, kojim se produljci impregniraju, a citoplazmatske niti ne. Drugi fenomen bubrenja stanica očituje se u nakupljanju tekućine oko jezgre, koja ostaje u sredini stanice, pa se oko nje stvara bezbojni »halo«, što podsjeća na oligodendrogliju. Tu smo pojavu nazvali »pseudo-oligodendro slikom« i ona je dosta česta u CA (sl. 11). Konačni ishod hidropskog bubrenja vakuolarne degeneracije je pucanje stanične membrane i slijevanje tekućine u male šupljnice koje nastaju konfluiranjem nekoliko raspucanih stanica. To je početak stvaranja mikrocista, koje se kasnije povećavaju pucanjem okolnih stanica i na njihovu rubu se vidi karakteristični vijenac takvih stanica sa vakuolarnim nabubrenim dijelom okrenutim prema lumenu mikrociste, a jezgama utisnutim na drugu stranu. Vodenasti sadržaj tih mikrocista se kasnije zgušćuje, postaje metakromatičan i daje dojam jedne pesudomucinozne tvari. Na mnogo mjesta u našim preparatima mogli smo promatrati prijelaze takvih mikrocista u veće ciste konfluiranjem kojega je konačni rezultat stvaranje velike ciste. Kada nestane velika cista oko nje se obrazuje gusto vlaknato glijino tkivo.

Gore opisane stanice, koje u rahlim partijama izgledaju kao mali astrociti, dobivaju opet vretenasti oblik čim se tikvo malo zgusne, a na mjestima jače kondenzacije vlakana (tip »ependimitis granularis«), one su sasvim vretenaste i ne razlikuju se od stanica tipa I CA.

U »paučinastom tkivu« također smo naišli na Rosenthalova vlakna. ali su ona, u pravilu, uvijek bila obilnija u gušćim partijama, a vrlo rijetka u rahlim.

Vaskularizacija je i u ovom tipu tkiva CA bila relativno oskudna, mada su se ponekad javljale slike proliferiranih krvnih žila sa hijalnim stijenkama, a bilo je i slučajeva gdje smo vidjeli čitave konvolute glomerularnih krvnih žila.

c) *Tip III ili angiogliomski tip tkiva CA.* To je tkivo vrlo zanimljive građe i zbog svoje izrazite vaskularnosti, naročito ako se radi o malom bioptičkom materijalu, može lako histologa navesti na dijagnozu »hemangioblastoma«, tim više što je i makroskopski to tkivo crveno i lako krvrari pri operaciji. Glavna karakteristika je mnoštvo kapilarnih i nešto većih krvnih žilica, često s debelim hijalnim stijenkama (sl. 12. i 13). Te su vaskularne polimorfne strukture izmiješane sa gliomskim tkivom u kome su jasno izražene formacije tipa I i tipa II tkiva CA. Rahlo je gliomsko tkivo često tako izmiješano s kapilarnom mrežom da je teško razlučiti (bez srebrne impregnacije) endotelijalne stanice kapilara od glijnih stanica. I u ovom tkivu ima redovito mnoštvo tipičnih mikrocista, a isto tako i velikih cista. Međutim, stijenke makrocista sadržavaju ovdje redovito mnogo krvnih žila, a često se vide i veće nakupine hematogenog pigmenta. Rosenthalova vlakna su u »angiogliomnom tipu« tkiva također redovita pojava, a u gušćim partijama, oko krvnih žila i u stijenkama makrocista, naročito su obilna. Ima još jedna pojava koju smo mogli primijetiti samo u ovom tipu tkiva CA. To su sferoidna tijela, ponekad i do 30 mikrona u promjeru, ispunjena sitnim zrnčima (sl. 14). Ta se zrnca bojađu eozinom ružičasto, kre-

zilverioleto i toluidinskim pravilom svijetlozilverno, odnosno plavo, ne primaju Sudan III niti Sudan black, a niti Nilblausulfat; PAS su slabo pozitivna, jako su argentofilna, a metodom Loyeza i Weila za mijelinske ovojnice bojadisu se blijedo. Iako djeluju kao bestrukturane kugle, ponekad se uz periferiju može naći stisnuta piknotička jezgra. Ta se »globoidna« *tijela* znatno razlikuju od tzv. zrnatih stanica (Gitterzellen), a njihovo porijeklo nismo mogli ustanoviti, iako pretpostavljamo da su također mezenhimalnog porijekla, čemu u prilog govori i činjenica da smo ih nalazili samo u »angliogliomskom« tkivu, a posebno uz krvne žile. ZÜLCH (1956) je također spomenuo slične sferoidne formacije, koje je smatrao »velikim makrofagima« (grossleibige Makrophagen), ali nije primijetio da se oni javljaju u karakterističnom tipu tkiva. On ih pokušava dovesti u vezu sa Rosenthalovim vlaknima, no naša zapažanja nisu mogla to potvrditi.

d) *Tip IV, ili gliofibromatozni tip tkiva CA* je također vrlo karakteristična pojava koju gotovo redovito susrećemo. Radi se o tumorskoj infiltraciji mekih opna, u prvom redu pije. Kako je već prije istaknuto, anatomska građa maloga mozga, s razgranatim folijima i vrlo dubokim sulkusima, uvjetuje rano dopiranje tumora iz dubine do pije. Pri urastanju u meke opne tumor mijenja svoju histološku sliku, stimulirajući snažno bujanje mezenhimalnih pijinih elemenata. Rezultat toga je sasvim karakteristično jako vlaknato tumorsko tkivo, u kome su gliomatozne stanice i vlakna izmiješani s retikulinskim i kolagenim vlaknima i krvnim žilama, pa nastaje slika koja na prvi pogled podsjeća na neurofibrom (sl. 15 i 16). Glijine niti su ovdje često debele i izgledaju hijalino, a u njima se redovito razvijaju Rosenthalova vlakna. Krvne žile mogu pokazivati izrazito glomerularne i sinusoidalne proliferacije, a Rosenthalova vlakna su na takvim mjestima posebno obilna. Kako tumor često prodire do pije u dubi sulkusa, a između dva već tumorom infiltrirana folija, to se u histološkom preparatu nerijetko nailazi na slike u kojima izgleda da je »gliofibromatozno« tkivo u samom centru tumora, a kod obilnijih infiltracija više događa se da histolog dobije u histološkom materijalu samo to tkivo, što onda daje sasvim drugačiju sliku o tipu tumora i otežava njegovo ispravno klasificiranje.

Upravo taj tip IV tkiva CA je i naveo BERGSTRANDA na ideju o »distoniji«, a s time u vezi i malformaciji, tim više što je najvjerojatnije retikulinske i kolagene niti koje su mu se srebrnim nitratom impregnirale shvatio kao živčane, nakon čega je poizbježno i neke od stanica smatrao ganglijskim. Ispravno tumačenje toga tkiva iznijeli su BUCY i GUSTAFSON, a kasnije i ZÜLCH, shvaćajući ga kao infiltraciju tumorskog tkiva u meke opne, što su naša zapažanja u potpunosti potvrdila.

Prva dva tipa tkiva CA (tip I. ili »spongioblastični« i tip II. ili »paučinasti«) prisutni su u gotovo svakom CA i oni predstavljaju samo dvije morfološke manifestacije jednog te istog tkiva, kome je tip I prototip, a tip II njegova edematozna i vakuolarno degenerirana varijanta. Tip IV (»gliofibromatozni«) također spada u konstantne nalaze, a kako smo prije naglasili, taj je tip rezultat urastanja CA (dakle tipa

I i tipa II) u meke opne. Tip III («angiogliomski») se može pojaviti samo na nekim mjestima u tumoru i tako sudjelovati u formiranju šarene slike tkiva CA, pa bi se i on mogao u takvim slučajevima tumačiti sekundarnim promjenama (lokalnim ekscisivnim bujanjem krvnih žila i kapilara). Međutim, pojava u našem materijalu gotovo čistih «angiogliomskih» CA (čak i u slučajevima kada nam je na raspolaganju stajalo obilno tumorsko tkivo za histološki studij) potiče me na pomisao da u njegovu nastajanju možda ipak igraju ulogu neki specifični i dublji faktori.

Na tabeli IV prikazano je kako su se i u kome procentu gore opisani tipovi tkiva CA javljali u našem materijalu. Na istoj je tabeli prikazan i odnos između pojedinih tipova tkiva CA i lokalizacije tumora, te pojave makrocista.

Tabela IV

Odnos između pojedinih tipova tkiva CA, lokalizacije tumora i pojave makrocista

Tip tkiva	I	I-II	II	II-IV	I-II-III	I-IV	III
Broj slučajeva . .	5	14	—	1	34	5	8
	7,5%	20,8%	—	1,5%	50,8%	7,5%	11,9%
Cistični	3	7	—	1	25	5	6
Solidni	2	7	—	—	9	—	2
Vermis	2	3	—	—	11	1	3
Vermis plus							
hemisfere	2	8	—	1	18	1	4
Hemisfere	1	3	—	—	5	3	1

Iz tabele se vidi da su najviše slučajeva (50,8%) bila prisutna sva tri glavna tipa tkiva CA (tip I, tip II i tip IV, tj. «spongioblastički», «paučinasti» i «gliofibromatozni»). Tip I i II, a bez urastanja u meke opne (bez tipa IV) bio je nađen u 20,8% slučajeva. Manja područja jake vaskularizacije sa formacijama poput tipa III («angiogliomski») našli smo u više slučajeva i oni nisu zasebno na tabeli označeni, ali smo u 8 slučajeva (11,9%) našli da je taj tip III toliko dominantno slikom da smo ih nazvali «čistim angiogliomskim» CA. Po 3 slučajeva (7,5%) bili su građeni, u materijalu koji nam je bio na raspoloženju, samo od tkiva tipa I, odnosno tipa I i IV, a samo jedan slučaj (1,5%) je sadržavao isključivo tkivo tipa II i IV. Naš materijal nije niti u jednom slučaju bio sastavljen isključivo od tkiva tipa II («paučinasti»).

Gornje podatke treba, dakako, uzeti sa rezervom, jer, kako sam u opisu materijala spomenuo, njegov dobar dio bio je dobiven sa operacija, pa čitav tumor nije mogao biti histološki istražen. Ako, međutim, izdvojimo tip I, vidjet ćemo da je on bio prisutan u 86,8% slučajeva, a ako tome pridodamo «angiogliomsku» grupu (8 slučajeva sastavljenih od tipa III), koja je sva sadržavala i elemente tipa I, procenat slučajeva koji su sadržavali tkivo tipa I penje se na 98,5%. Tip II našli

smo u 73,1% (zajedno sa »angiogliomskom grupom« u 85%) slučajeva, a tip IV u 59,8% (zajedno sa »angiogliomskom grupom« u 71,7%) slučajeva. Fuziformni karakter tkiva došao je, dakle, više ili manje do izražaja u svim našim slučajevima, što očito potvrđuje ispravnost zaključka da je tip I prototip tkiva CA.

Histološka slika okoline tumora

Granična zona CA prema okolini u pravilu nije široka, ali se često nailazi na mjesta gdje tumorske stanice dosta daleko prodiru u tkivo maloga mozga. U toj infiltracionoj zoni među tumorskim stanicama nailazili smo često na potpuno sačuvane ganglijske stanice. Prisustvo reaktivno umnoženih astrocita, koji ponekada prave i veće nakupine u okolini tumora, može infiltracionoj zoni dati dosta pleiomorfan izgled, a u nekoliko slučajeva oko tumora se je formirala prava gljina reaktivna skleroza poput ožiljkastog tkiva.

Tipične su promjene okolnih folija maloga mozga. Ti su foliji stajeni, atrofični, granularni sloj kore je jako reduciran ili je sasma nestao, a Purkinjeove stanice također nestaju. U molekularnom sloju kore proliferira Bergmanova gljia (Golgijske epitelne stanice) i ona šalje dugačke perpendikularne produljke prema piji. U sklerotičkim folijama oko tumora često se taloži vapno u obliku malih grudica, i to uvijek u području granularnog sloja (sl. 17).

Iako makrociste smatramo sastavnim dijelom tumora, moramo spomenuti da je često veliki dio stijenke građen od guste vlaknate glije za koju je teško reći da li pripada tumoru ili je to reaktivno proliferirana gljia okoline. Prijelazi između tumorskog tkiva, koje je na tim mjestima redovito jako kondenzirano, i reaktivne gliozne čahure su postepeni i teško je jedno od drugoga sa sigurnošću razlučiti.

Sekundarne promjene u tkivu CA

Kako se iz dosadašnjeg opisa vidi, više karakterističnih struktura, koje se sa priličnom konstantnošću javljaju u tim tumorima, smatramo odrazom sekundarnih promjena. Radi preglednosti ponovno ćemo ih nabrojiti, a neke i opširnije dopuniti.

a) *Vakuolarna i hidropsko-mukoidna degeneracija*, je od svih sekundarnih promjena najviše zastupana i ona je uzrok stvaranju tipa II (»paučinastog«) CA. Kao što smo prije istakli, posljedica iste degeneracije su i »pseudoooligo slike«, a ponekad se javljaju i »pseudopapilarne« formacije, koje nastaju prividnim nakupljanjem stanica oko krvnih žila u edematoznom tumorskom tkivu. Zbog takva nakupljanja edemom pritisnutih jezgara ponekad se javljaju i lažne orijaške stanice. Mikro-

ciste su također posljedica takve degeneracije. Kako se vidi iz tabele V, mikroците smo našli u 80,5% naših slučajeva, a »pseudooligodendro slike« u 37,3% slučajeva.

b) *Opapnjenje* smo našli u 19,5% slučajeva, većinom u granularnom sloju susjednih folija maloga mozga, ali ponekad i u kondenziranim vlaknatim perifernim partijama tumora, pa i u stijenci cista.

c) *Rosenthalova vlakna* smo našli u 95,5% naših slučajeva, što još više potvrđuje značaj koji je tome fenomenu dao ZÜLCH.

Kako smo na drugom mjestu detaljnije opisali (GRČEVIĆ i YATES 1956), radi se o kobasičastim izduljenim tijelima, često oblika punoglavca, s globoidnim odebljanjem na jednom kraju, dok se drugi kraj stanjuje do promjera glijina vlakna, u koje se ta tijela, kako smo nedvojbeno mogli dokazati, često nastavljaju. Većinom, međutim, a pogotovo standardnim metodama bojadisanja, nije lako utvrditi vezu između tih tijela i glijinih vlakana, pa otuda i razna mišljenja o njihovu porijeklu u literaturi. Prvi ih je opisao ROSENTHAL (1898), koji je smatrao da se radi o abnormalnim promjenama glijinih vlakana. BIELSCHOWSKY i UNGER (1920), koji su ih i nazvali »Rosenthalovim vlaknima«, smatrali su da se radi o abortivnim mijelinskim ovojnicama. Slično mišljenje je kasnije iznio i BERGSTRAND (1937). LIBER (1937) je na bazi raznih bojadisanja zaključio da materijal iz čega se sastoje »Rosenthalova vlakna« potječe od hemoglobina i zato ih je nazvao »haem bodies«. U CA je te čudne formacije prvi primijetio već HILDEBRANDT, a iza njega odmah i LANDAU (1911), no njihov eventualni značaj sugerirao je tek BERGSTRAND, a posebno BUCY i GUSTAFSON (1939) i ZÜLCH (1940-41), koji su ih smatrali promjenom glijinih vlakana. ZÜLCH, te RINGERTZ i NORDENSTAM smatraju ih tipičnim i konstantnim nalazom u »spongioblastomima«. U toku jednog drugog rada (GRČEVIĆ i YATES 1956) pokušali smo na materijalu od 1000 neuroektodermalnih tumora CNS-a ustanoviti pojavu Rosenthalovih vlakana i utvrdili smo da se ona zaista javljaju samo u jednom tipu tumorskog tkiva, koje odgovara *Zülchovoj grupi* »spongioblastoma«, a koje smo nazvali *piloidnim gliomima*. U toj je grupi najviše bio zastupan »cerebelarni astroцитom«. Tom smo prilikom detaljnije obradili i neke histokemijske osobine Rosenthalovih vlakana i ustanovili da pokazuju jaki afinitet za željezni hematoksilin, kiseli fuksin i srebrne soli (impregniraju se metodama za astrogliju); negativno reaguju na mast, ugljikohidrate, amiloid, vapno i željezo, a pozitivna je bila reakcija vezanim tetrazonijumom, što je ukazivalo na visok sadržaj bjelancevina.

d) *Vaskularne proliferacije* smo redovito nalazili kod prodora tumorskog tkiva u meke opne, a patološke vaskularizacije u stijenkama makrocista također nisu bile rijetka pojava (sl. 18). Kad govorimo o vaskularnim proliferacijama mislimo na glomerularne i sinusoidalne formacije, često sa hijalinskim stijenkama, a slične onima koje nalazimo obično kod glioblastoma. Neki su autori pokušali da i kod CA te proliferacije pripišu većoj malignosti (MABON i SURAD.), no pažljivim uspoređivanjem histoloških slika naših slučajeva sa podacima o trajanju

bolesti, trajanju života poslije operacije i godinama starosti pacijenata, nismo mogli otkriti nikakvih signifikantnih razlika između slučajeva u kojima smo našli i obilnije »patološke vaskularizacije« i onih »avaskularnih« tumora. Kako se vidi iz tabele V, čak 70,1% naših slučajeva pokazivalo je više ili manje vaskularnih proliferacija, što svakako govori protiv uvriježenog mišljenja da su CA u pravilu »avaskularni«. Doduše, ovdje treba naglasiti da su vaskularne proliferacije bile uglavnom nadene u tipu IV (infiltracije pije) i tipu III (»angiogliozni«), dok je tip I i tip II tkiva sadržavao rijetko patoloških vaskularizacija. Pošto, kako se iz naših analiza vidi, CA treba gledati kao jednu kompleksnu neoplastičku formaciju šarene histološke slike, to se i podatak o »patološkoj vaskularizaciji« treba gledati sa toga stajališta i uključiti tu pojavu u čitav kompleks, bez obzira da li je to primarna ili sekundarna struktura, tim više, što patološka vaskularizacija može navesti histologa-dijagnostičara, pogotovo u intraoperacionoj bioptičkoj dijagnostici, u zabunu i pogrešne zaključke o karakteru tumora.

Što se tiče tipa III (»angioglioznog tipa«) tkiva CA, difuzna fina vaskularizacija i intimno izmiješani kapilarni i gliomski elementi u tome tipu tkiva teško bi se mogli protumačiti kao sekundarna pojava istog tipa kao što su gore spomenute »patološke vaskularizacije«, iako smo i u tome tipu tkiva nailazili na tipične sekundarne vaskularne proliferacije. Zato sam, kao što je prije istaknuto, više u prilog mišljenju da se kod tipa III radi o primarnom fenomenu.

Tabela V
Sekundarne promjene kod CA

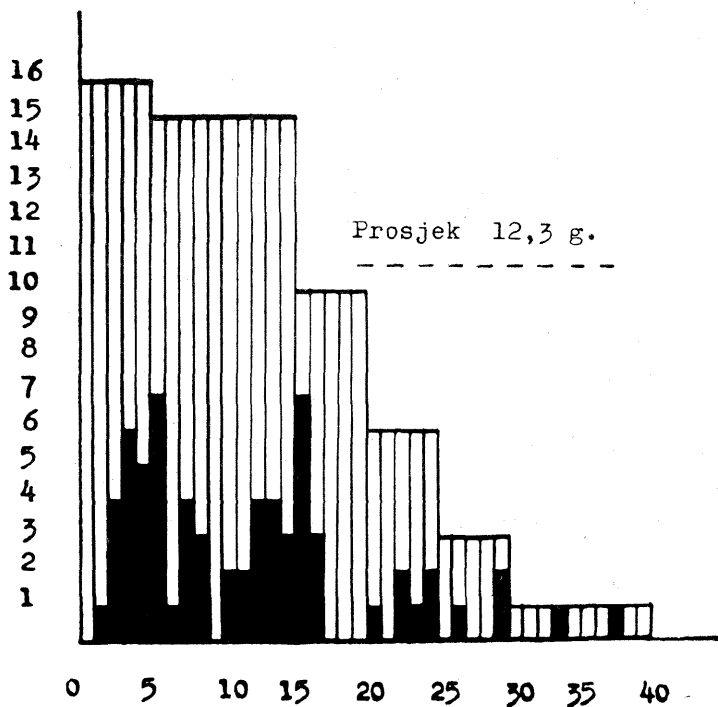
Promjena	Patološka vaskularizacija	Pseudo-oligo slike	Mikrociste	Rosenthalova vlakna	Globoidna tijela	Kalcifikacija
Broj slučajeva . .	47 70,1%	25 37,3%	54 80,5%	64 95,5%	12 17,9%	13 19,5%

Tabela VI
Odnos između tipova tkiva CA i sekundarnih promjena

	I	I-II	II	II-IV	I-II-IV	I-IV	III	Ukupno
Vaskularizacija	1	2	—	1	30	5	8	47
Pseudo-oligo slike	—	6	—	1	17	—	1	25
Mikrociste	—	12	—	1	34	—	7	54
Rosenthal, vlakna	5	14	—	1	33	4	7	64
Globoid, tijela	—	—	—	—	—	—	8	8
Kalcifikacija	1	—	—	—	11	1	—	13

5. Starost pacijenata i spol

Iz grafikona, na kome su na apscisi nanizane godine starosti, dok ordinata pokazuje broj slučajeva, vidi se da je velika većina naših pacijenata bila ispod 15 god. (68,6%), a prvi kvinkvenij je bio zastupan sa najviše slučajeva (16). U drugom i trećem kvinkveniju bio je pod-



Grafikon I

Pojava CA u našem materijalu prema dobnim grupama od 5 g.

jednaki broj slučajeva (po 15), da bi se u četvrtom već osjetno spustio na 10 i dalje naglo padao na 6, 3, 1, 1. Crna polja unutar grafikona označuju svaki pojedini slučaj. Naš najmlađi pacijent je imao 2 godine, a najstariji 38. Prosjek starosti je bio 12,3 god.

Ako naše rezultate usporedimo sa onima iz literature, vidimo da su CA u CUSHINGOVOM materijalu bili najčešći između 10–15 godine; LOISEL je našao najveći broj između 1–10 god., BERGSTRAND je imao isti rezultat kao Cushing, a BAILEY, BUCHANAN i BUCY su najveći broj CA našli između 5–10 god. Podaci RINGERTZOWI i NORDENSTAMOWI (5–12 god.) su slični ZÜLCHOVIMA (8–12 god.). Prosječne starosti godine bile su kod CUSHINGA 13 g., HENSCHENA 16,7 god. MABONA I SUR. 13,6 god., ZÜLCHA (1940) 14,7 god. Najviši prosjek imali su ELVIDGE I SUR. (21,9 god.), a najniži BUCY i GUSTAFSON (8,9 god.). U BERGSTRANDOVOM materijalu je 78,6% slučajeva bilo ispod 26 god. života. ZÜLCH je imao 67%, a RINGERTZ i NORDENSTAM 71% mladih od 20 god., dok su MABON i SUR. imali čak 73% slučajeva mladih od 16 god.

Usporedba naših rezultata s gore navedenim pokazuje da su naši pacijenti bili nešto mlađi nego kod većine drugih autora, što, međutim, samo potvrđuje izrazitu pojavu CA u ranoj mladosti.

Što se tiče razlika u godinama starosti između pacijenata s medijalnim i lateralnim lokalizacijama CA, koje su neki autori spomenuli (ELVIDGE I SUR., RINGERTZ i NORDENSTAM, HENSCHEN), u našem se materijalu nisu pojavile u omjeru koji bi se mogao smatrati signifikantnim, a isto tako nije bilo razlike u godinama starosti između cističkih i solidnih tumora.

Većina naših pacijenata bila je ženskog spola i omjer je iznosio 38 ♀ : 29 ♂.

Prevaliranje ženskog spola izrazilo se signifikantno i u ZÜLCHOVU materijalu, a i JEFFERSON (1953), raspravljajući o diferencijalnoj dijagnozi između meduloblastoma i »cerebelarnog astrocitoma«, primjećuje: »if the child is a male, he is more likely to have a medulloblastoma«.*

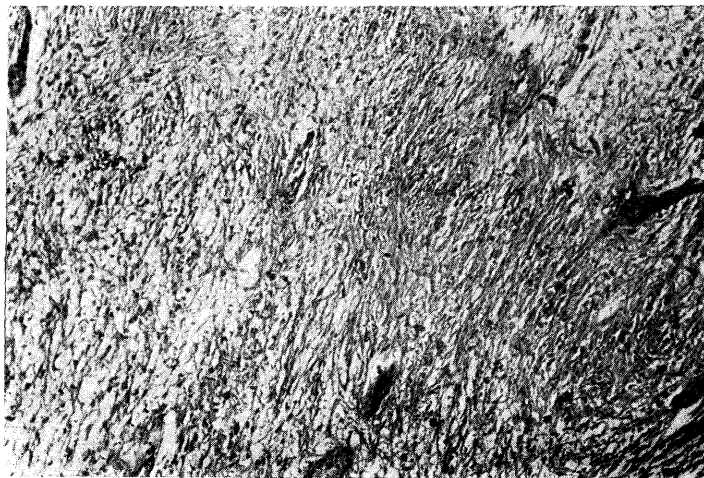
6. Rezultati analize kliničkog materijala

Dužina anamneze

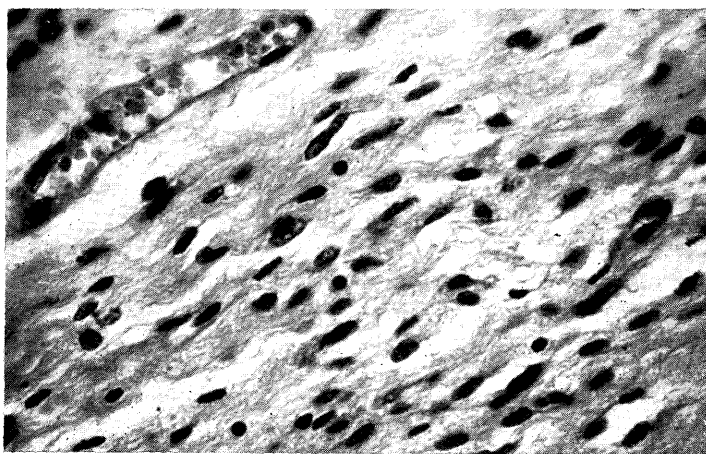
Iz grafikona se vidi da naš materijal nije mogao potvrditi uvriježeno mišljenje da CA u pravilu ima dugu anamnezu i ona je bila duža od 2 godine u svega 6 naših slučajeva (8,9%). U ukupno 17 slučajeva anamneza je bila duža od godinu dana (25,3%). Prema tome je velika većina naših slučajeva imala anamnezu kraću od godine dana (74,7%), a 34 slučaja (50,7%) kraću od 6 mjeseci. U 14 slučajeva ona je bila kraća od 3 mjeseca (20,8%). Prosječna dužina anamneze bila je 10,4 mj., što je manje nego kod drugih autora, a najbliže je rezultatima MABONA I SUR. (11,3 mj.).

Čisto lateralni tumori imali su u našem materijalu nešto duže prosječno trajanje anamneze (13 mj.) od onih medijalnih (11 mj.), što se

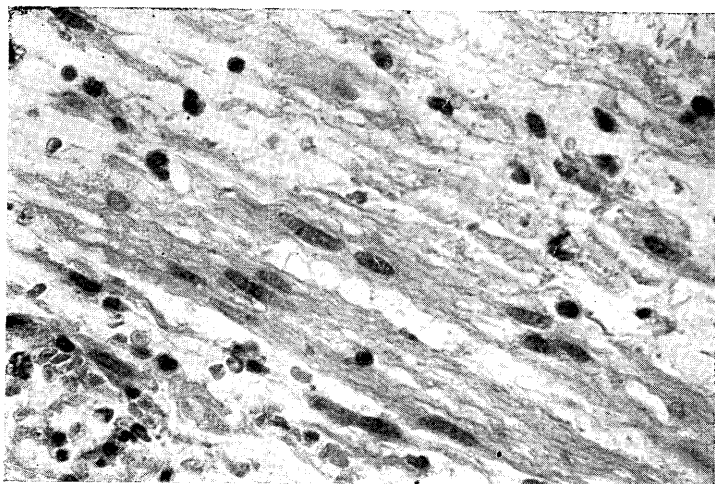
* Ako je dijete muško, vjerojatnije je da ima meduloblastom.



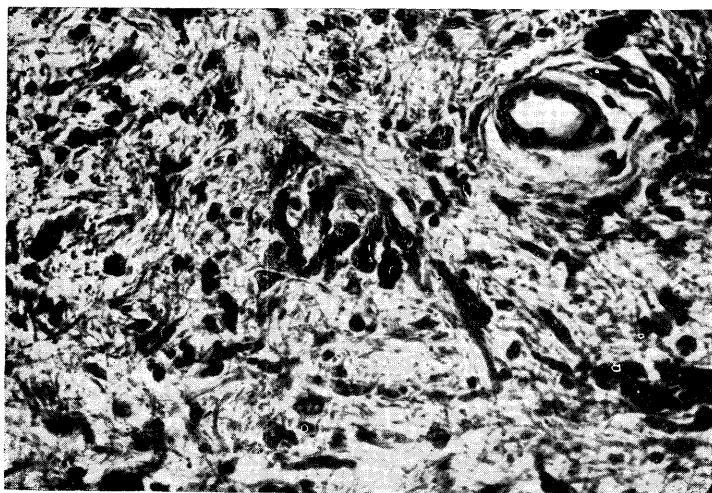
Sl. 1 – Tip 1 (spongioblastički) tkiva CA. Vretenaste stanice sa obiljem vlakana koja teku paralelno i prave snopove. Lijevo dolje prelaz u rahlo »p-učnasto« tkivo. Hematoksilin-eozin, $\times 100$.



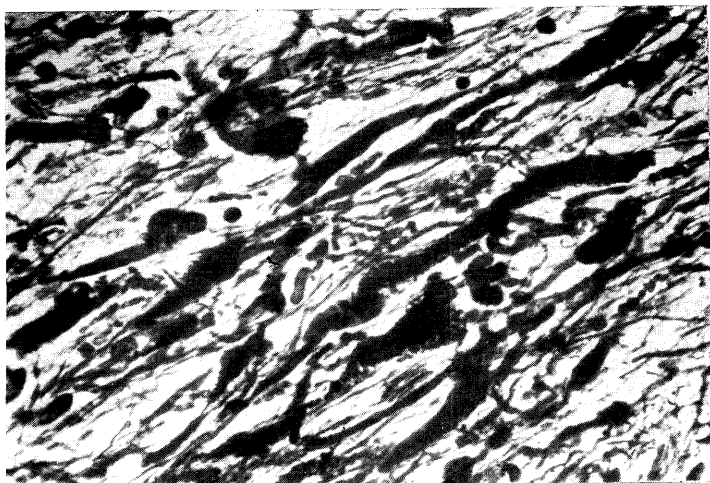
Sl. 2 – Tip 1 tkiva CA. veliko povećanje. Tumorske stanice imaju pretežno ovalne dugoljaste jezgre, a na njihovim polovima se vidi »kapac« citoplazme, iz koje izlazi jedno ili više tankih, često valovitih, gljinih vlakana. Hematoksilin-eozin, $\times 600$.



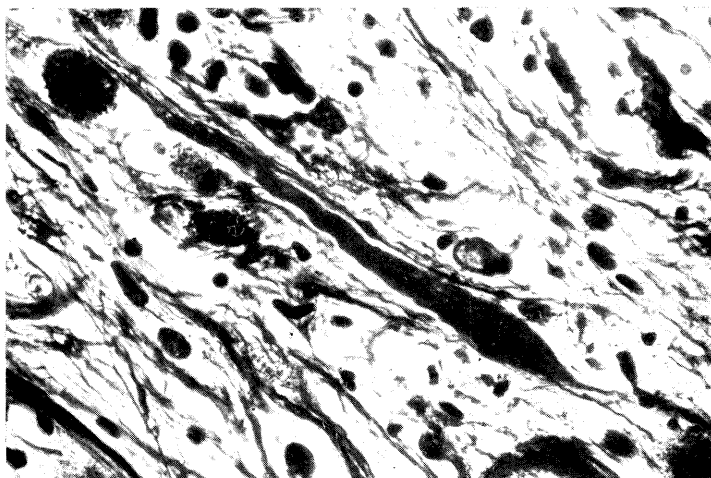
Sl. 3 - Tip I tkiva CA, veliko povećanje. Neke od tumorskih stanica imaju vrlo dugačke polarne izrazito valovite (poput vlasi) produljke (glijina vlakna). Između stanica vidi se početak hidropsa, s vakuolama tekućine koje razmiču vlakna.
Hematoksilin-eozin, $\times 600$.



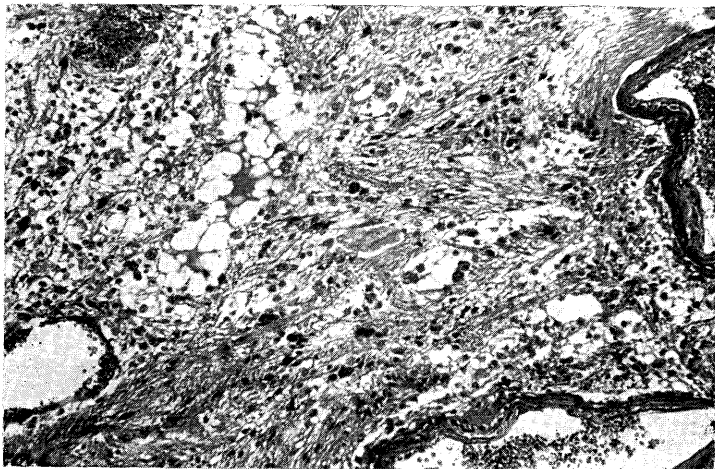
Sl. 4 - Rosenthalova vlakna, PTAH (Mallory), $\times 400$



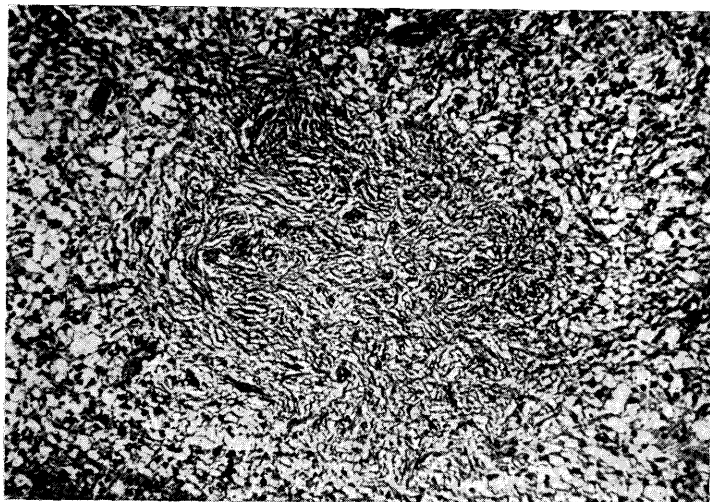
Sl. 5 – Nepravilna odebljanja gljinih vlakana – stvaranje »Rosenthalovih vlakana«.
Trostruka impregnacija srebrnim karbonatom (Hortega), $\times 800$.



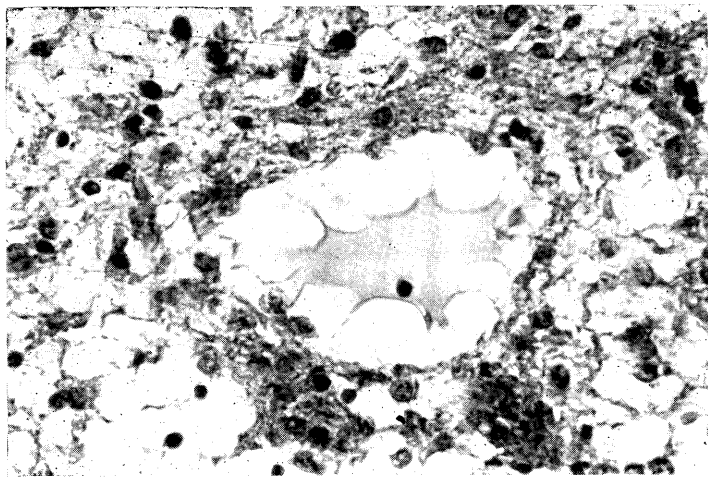
Sl. 6 – Formirano »Rosenthalovo vlakno« sa očuvanim gljinih vlaknom na oba pola
Trostruka impregnacija srebrnim karbonatom (Hortega), $\times 800$.



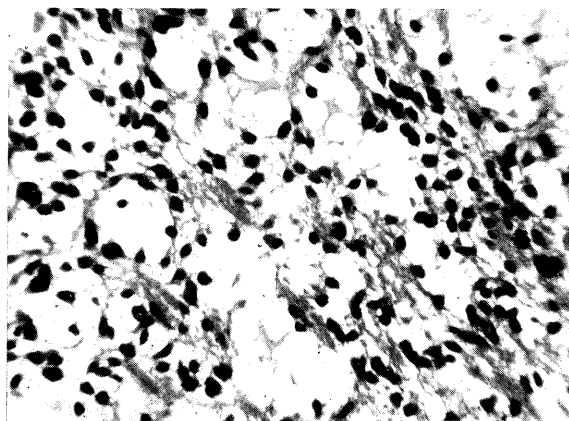
Sl. 7 – Jasno izražen tip II («paučinasti») tkiva CA u lijevoj polovini slike, s kondenziranim partijama tipa I u desnoj polovini. Tipična šarena slika CA.
Masson (trobojna metoda), $\times 200$.



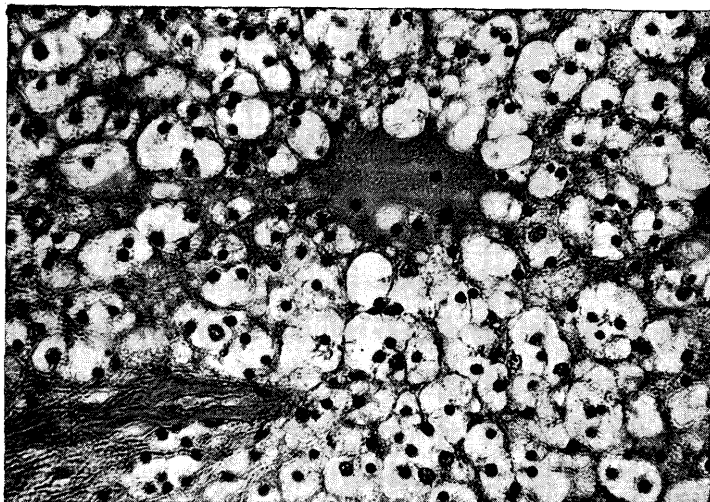
Sl. 8 – Kondenzacija vlakana u vrtložaste acelularne formacije slične bujanju subependimalne glike, PTAH (Mallory). $\times 200$.



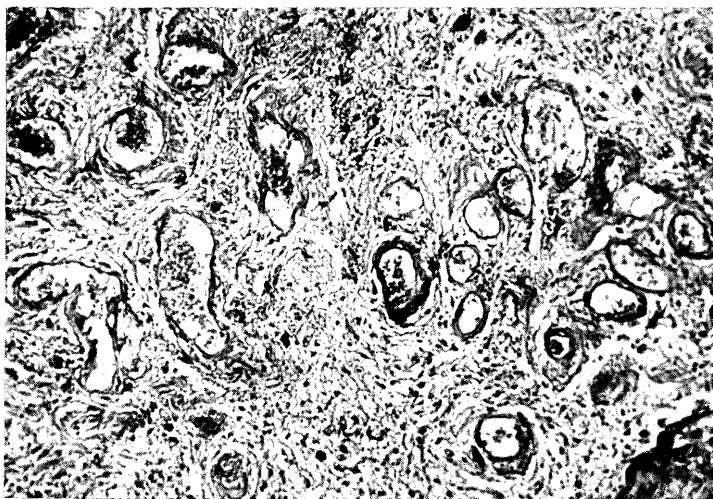
Sl. 9 – Tipična »mikrocista« u tipu I tkiva CA. Rub ciste čine intracelularne vakuole hidropski degeneriranih tumorskih stanica. Masson (trobojna metoda), $\times 600$.



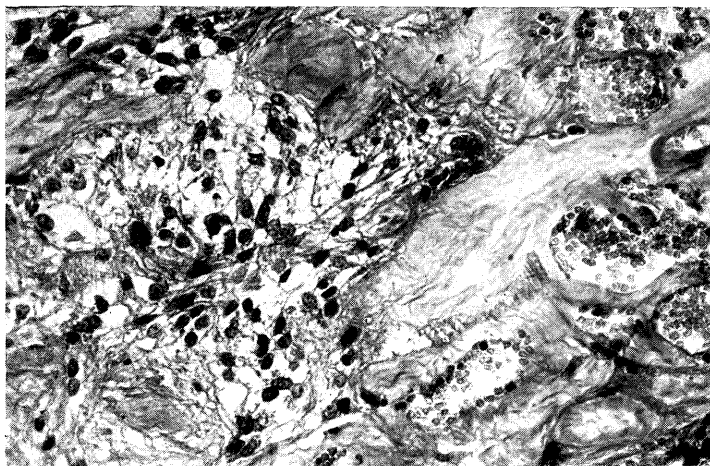
Sl. 10 – Tip II tkiva CA, s brojnim intracelularnim i intercelularnim vakuolama, zbog kojih se produljeći razmiču, a stanice dobivaju stelani oblik. Citoplazma stanica je intracelularnim vakuolama također razderana u tanke mostiće, koji nještine djeleju kao glijine niti. Masson (trobojna metoda), $\times 360$.



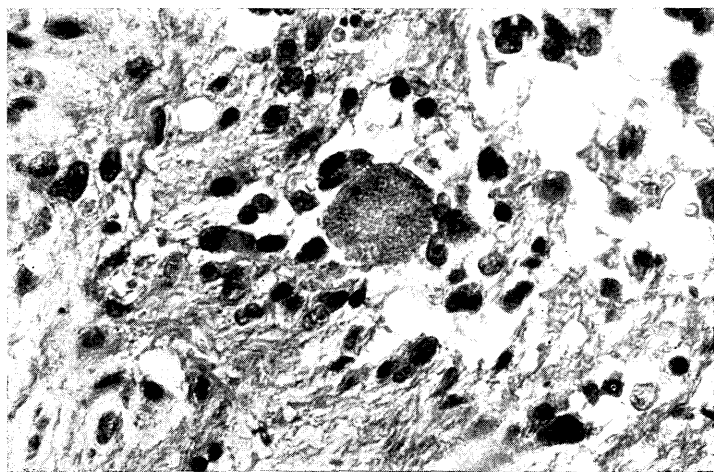
Sl. 11 - Nakupina hidropski degeneriranih nabubrenih stanica oko jedne mikrociste.
Pseudo-oligodendro slika . Masson (trobojna metoda). $\times 400$.



Sl. 12 - Tip III (angiogliozni) tkiva CA. Malo povećanje. Mnoštvo krvnih žila raznog
kalibra ispremiješano sa gliomatoznim tkivom, Masson (trobojna metoda). $\times 140$.



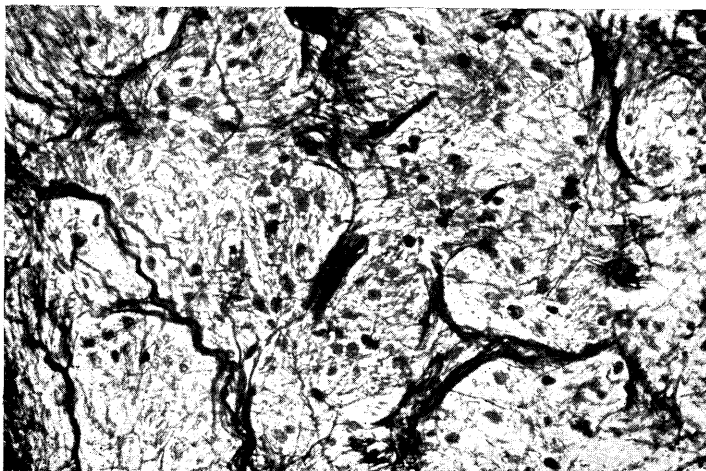
Sl. 13 – Tip III, veliko povećanje. Rahlo gliomatozno tkivo tipa II izmiješano s kapilarnim sudovima i angiomatoznim sistemom većih sudova sa hijalnim stijenkanima. Masson (trobojna metoda). $\times 400$.



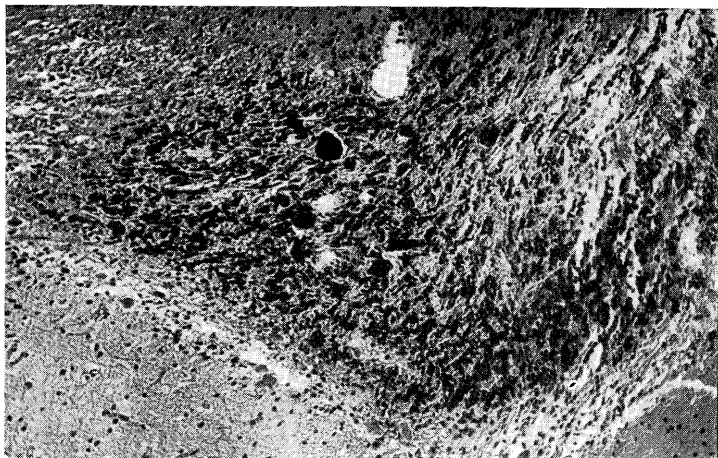
Sl. 14 – Globoidno tijelo u tkivu Tipa III. Hematoksilin-eroin. $\times 760$.



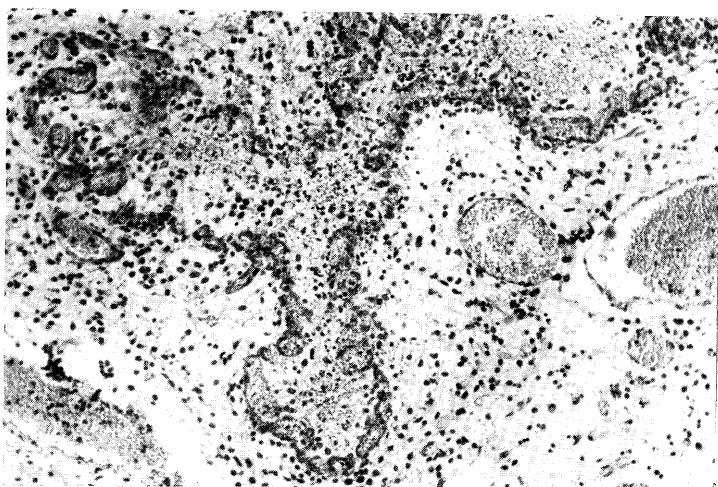
Sl. 15 – Tip IV (gliofibromatozni) tkiva CA. Gliomatozne stanice i vlakna su izmiješani s retikularnim i kolagenim vlaknima pije. Prodor tumora u meke opne, Masson (trobojna metoda), $\times 140$.



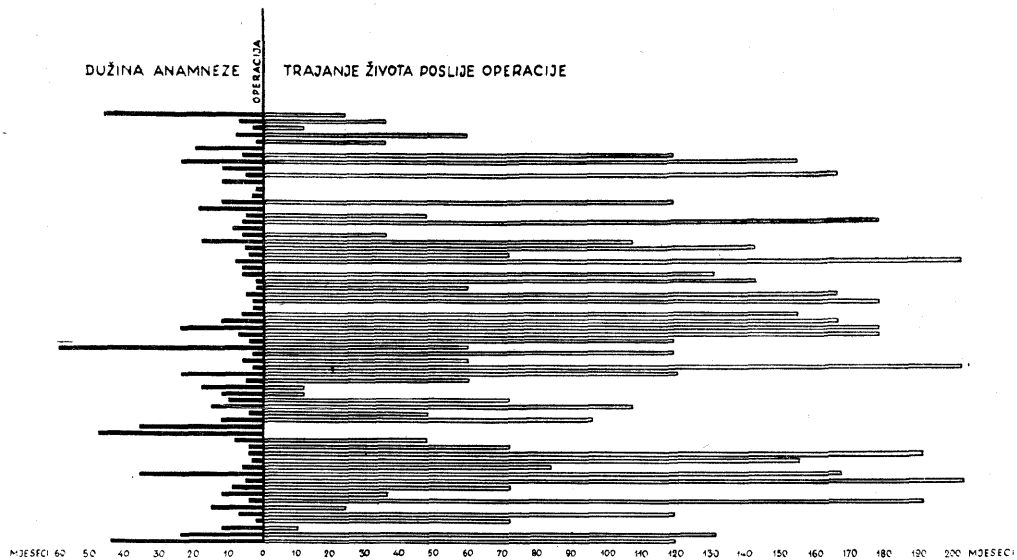
Sl. 16 – Tip IV tkiva CA. Veće povećanje. Retikularne i debele kolagene niti prožimlju gliomatozno tkivo. Impregnacija Hortega-Scharenberg za vezivo, $\times 360$.



Sl. 17 – Kaleifikacije u sklerotičkom foliju kore maloga mozga u susjedstvu tumora.
Hematoksilin-eozin, $\times 100$.



Sl. 18 – Sinusoidalne patološke vaskularne proliferacije u tkivu CA.



Grafikon II

moglo i očekivati iz anatomsko-fizioloških razloga (jer tumor u hemisferi ima više mjesta za širenje i duže vremena će trebati da izazove teže simptome).

Trajanje života poslije operacije

U 65 naših slučajeva mogao sam na bazi detaljno provedene ankete ustanoviti kako je tekao dalji tok života pacijenta poslije izvršene operacije. Rezultati toga su prikazani horizontalnim linijama u desnoj polovini grafikona II, kome apscisa označuje godine, a ordinate slučajeve po redu od 1 do 65.

Uspjeh operativnog liječenja bio je zaista velik i svega 11 pacijenata je umrlo poslije operacije ili u kraćem postoperativnom periodu. Od ostala 54 pacijenata, jedan je živio još 10 mjeseci, 3 su doživjela godinu dana, dva su živjela još 2 godine, 4 po 3 godine, 3 po 4 godine, 5 po pet godina, 5 po šest godina, jedan pacijent je živio još nakon 7, jedan nakon 8, dva nakon 9, sedam nakon 10, 2 nakon 11, 2 nakon 12, tri nakon 13, četiri nakon 14, četiri nakon 15, dva nakon 16, a 3 pacijenata živjela su još nakon 17 godina.

Treba napomenuti da je od gore navedena 54 pacijenata, koji su preživjeli operaciju, samo 9 naknadno umrlo, a ostali su do dana završetka ankete (I. IV 1956) još svi bili na životu. Raspon trajanja života poslije operacije od 1 do 17 godina nastao je, naravno, zbog materijala razne starosti, jer su slučajevi koje smo obradili bili izlučeni iz materijala od posljednjih 18 godina Neurokirurškog odjela u Manchesteru.

Podaci o trajanju života poslije operacije u svakom slučaju rječitio govore u prilog osobitoj benignosti CA, jer je takav operativni rezultat nemoguće postići ni s jednom drugom grupom moždanih neuroektodermalnih tumora. Usporedba tih rezultata s prosječnim trajanjem života poslije operacija »cerebralnih astrocitoma« pokazuje veliku razliku u vladanju između te dvije grupe.

Pregled osnovne simptomatologije naših slučajeva

Tabela VII

Subjektivne tegobe kod naših slučajeva

	Glavobolja	Povraćanje	Nesigurnost u hodu	Vrtoglavica	Dvoslike
Broj slučajeva i procenat	65 97%	62 92,5%	46 68,6%	18 28,6%	26 38,5%

Od subjektivnih tegoba, *glavobolja* je bila najčešći simptom i ona se je manifestirala u 97% naših slučajeva, od kojih je u velikoj većini bila i prvi simptom bolesti. Ona je u pravilu počinjala kao jutarnja, a kasnije se je javljala i preko dana. Većina pacijenata se je tužila na bolove u zatiljku, ali je kod mnogih bila u početku frontalna, često »iznad i

iza očiju«, a kod nekoliko slučajeva je do kraja i ostala frontalna. Bilo je, međutim, pacijenata, koji su se tužili na bolove u tjemenu, a u jednom slučaju su bili bitemporalni. Bolovi su se javljali u početku uvijek u napadima koji su obično bili kratki, a intervali između njih ponekada su bili i mjesec dana; kasnije su se ti intervali smanjivali, glavobolje su postajale sve češće i duže su trajale, a kod više slučajeva je glavobolja »u zadnje vrijeme« bila konstantna.

Gotovo isto tako čest simptom je bilo *povraćanje*, koje se pojavilo u 92,5% slučajeva i obično je dolazilo zajedno sa atakama glavobolje, najčešće u jutro.

»*Nesigurnost u hodu*« je postojala u 68,6% naših slučajeva. Kronološki, taj se je simptom u većini slučajeva javio tek neko vrijeme nakon glavobolje i povraćanja, no u nekoliko slučajeva je to bio prvi simptom.

Na *vrtoglavicu* se je tužilo 18 naših pacijenata (28,6%). Taj podatak, pogotovo jer se radi o retrospektivnoj analizi, treba uzeti s rezervom. Pitanje je, naime, koliko je od toga otpalo na pravi vertigo, jer je poznato da pacijenti znadu ponekad nesigurnost u hodu opisati kao vrtoglavicu, a i diplopija može izazvati kod pacijenta sličan osjećaj.

Diplopija se je javila kod 26 (38,5%) slučajeva, i to najčešće u zadnjim fazama bolesti, često uz napade glavobolje i povraćanja.

Tabela VIII
Objektivni nalazi kod naših slučajeva

	Asinergija	Adiadohokineza	Nystagmus	Zastojna papila	Hipotonija mišića
Broj slučajeva i procenat	51 75%	31 46,2%	39 58,2%	62 92,5%	20 29,8%

Od objektivnih nalaza, *edem papile očnog živca* bio je najčešći znak i on je postojao u 92,5% naših slučajeva.

Iza toga po čestoci dolazi *asinergija* (smetnje koordinacije ekstremiteta), koja je bila nađena u 75% slučajeva. U polovini tih slučajeva promjene su bile znatno jače na donjim ekstremitetima. Kod većine ostalih one su bile podjednake na donjim i gornjim ekstremitetima, a svega u nekoliko slučajeva su jače bili zahvaćeni gornji ekstremiteti. Na pojavu jače inkoordinacije kretnji donjih ekstremiteta kod CA upozorio je JEFFERSON (1953).

Tabela IX
Pareze moždanih živaca

	Okulomotorius	Trigeminus	Abducens	Facijalis
Broj slučajeva i procenat	4 5,9%	7 10,4%	26 38,8%	14 20,8%

Nystagmus je bio prisutan kod 39 (58,2^o%) naših slučajeva, *adiadohokineza* kod manje od polovine (46,2^o%), a smanjenje *tonusa* mišića samo kod 29,8^o% naših slučajeva.

Od *kranijalnih živaca*, najčešće je bio oštećen *abducens* (38,8^o% slučajeva). Pareza *facijalisa* je postojala kod 20,8^o%, a *okulomotoriusa* kod 5,9^o% slučajeva. Smetnje u području senzornog *trigeminusa* pojavile su se u 10,4^o% slučajeva, a poremećenje *sluha* ili *šum u ušima* u 26,8^o% slučajeva. Šum u ušima se je obično javljao zajedno s napadima glavobolje.

Tabela X
Asinergija

Lokalizacija	D	L	D>L	L>D	L+D	O	Ukupno
V	—	5	—	2	5	8	20
V + L	1	10	—	4	2	4	21
V + D	6	—	4	2	2	4	18
D	1	—	3	—	4	—	8
V + L + D	1	—	3	—	4	—	8
Ukupno	8	15	7	8	13	16	67

Tabela XI
Nystagmus

Lokalizacija	+	—	Ukupno
V	13 (65%)	7	20
V + L	4 (33,3%)	8	12
V + D	11 (78,5%)	3	14
V + L + D	3 (37,4%)	5	8
L	5 (55,5%)	4	9
D	3 (75%)	1	4
Ukupno	39	28	67

Tabela XII
Adiadohokineza

Lokalizacija	D	L	D>L	L>D	L+D	O	Ukupno
V	1	3	—	3	2	11	20
V + L	1	5	—	2	—	13	21
L	—	—	—	—	—	—	—
V + D	4	5	2	—	2	5	18
D	—	—	—	—	—	—	—
V + L + D	—	—	1	—	—	7	8
Ukupno	6	13	3	5	4	36	67

Tabela XIII

Abducens

Lokalizacija	D	L	D+L	O	Ukupno
V	—	5	2	13	20
V + L	2	6	4	9	21
L					
V + D	2	1	2	13	18
D					
V + D + L	—	—	2	6	8
Ukupno	4	12	10	41	67

Tabela XIV

Facijalis

Lokalizacija	D	L	D+L	O	Ukupno
V	1	2	—	17	20
V + L	1	4	—	16	21
L					
V + D	3	1	—	14	18
D					
V + D + L	1	1	—	6	8
Ukupno	6	8	—	53	67

Na tabelama X–XIV pokušao sam prikazati odnos između lateralizacije nekih simptoma i lokalizacije tumora. U horizontalnim kolonama označena je lateralizacija simptoma, a u vertikalnim, lokalizacija tumora (kratice znače: V = vermis, V + L = vermis + lijeva hemisfera, L = lijeva hemisfera, itd.).

Slaganje lateralizacije simptoma s lokalizacijom tumora najviše se odrazilo kod asinergije, a zanimljivo je da su se simptomi na lijevoj strani javljali mnogo češće nego na desnoj. To se naročito odražuje kod vermisnih tumora, koji su se gotovo u svim simptomima znatno češće javljali na lijevoj strani. Vrijednost ovih posljednjih podataka je, dakako, vrlo relativna i mora se uzeti s rezervom, jer bi za egzaktno analiziranje odnosa lateralizacije i lokalizacije bilo potrebno svaki pojedini slučaj temeljito anatomske istražiti, a to je moguće samo kod serijskih studija čitavog malog mozga zajedno s tumorom.

Ako bismo pokušali s patofiziološke strane komentirati simptome CA u našem materijalu, prije svega bismo morali konstatirati dominaciju simptoma i znakova uzrokovanih povišenim intrakranijalnim tlakom (glavobolja, povraćanje, edem papila). Oni nastaju uglavnom zbog ome-

tanja normalne cirkulacije likvora urastanjem tumora u IV komoru, ili kompresijom IV komore ili akvedukta odozgo ili sa strane. Zbog toga ćemo u velikoj većini slučajeva naći više ili manje izraženi hidrocefalus. S druge strane, ekspanzija tumora uzrokovat će pomicanje moždanih masa, i to prvenstveno prema dolje, sa utiskivanjem tonzila maloga mozga u veliki okcipitalni otvor, što će također igrati ulogu u nastajanju općih simptoma. Rjeđe se moždane mase pomiču prema gore, pri čemu se javlja kompresija mezencefalona o slobodni rub tentorija, te pritisak na venu magnu Galeni. Ovo posljednje može uzrokovati zastoje u području unutarnjih cerebralnih vena, a time i horioidnih pleksusa, zbog čega se javlja hiperprodukcija likvora i pojačavanje hidrocefalusa.

Vjerujemo da će dobar procenat pareza abducensa i smetnji u vidu biti posljedica povećanog intrakranijskog tlaka, koji je u nekoliko naših slučajeva doveo i do kratkotrajnih ukočenja šije. Međutim, pareza abducensa može nastati i direktnom kompresijom tumora na dno IV komore. Istim mehanizmom mogao bi se protumačiti i neki procenat pareza facijalisa, no veći dio sigurno otpada na kompresiju toga živca u ponto-cerebelarnom uglu, što je slučaj i sa smetnjama u području stato-akustikusa.

Među simptomima sa strane samoga maloga mozga izrazito su prevladali simptomi *neocerebelluma*, što odgovara našim podacima o lokalizaciji CA, tj. činjenici da u velikoj većini slučajeva, pogotovo onih cističkih, najveći dio tumora leži lateralno, u hemisferi, kuda se širi iz vermisa. Poznato je, naime, da na *neocerebelum* u području vermisa otpada samo mali dio, dok cerebelarne hemisfere većim dijelom pripadaju *neocerebelumu*. Usporedbom sa meduloblastomima, koji su izrazito medijalni, dakle vermisi tumori, vidi se da u njihovoj simptomatologiji prevladira flokulo-nodularni sindrom (JEFFERSON 1953, BAILEY 1948).

O pitanju klasifikacije i nomenklature CA

Studij našega materijala je mogao, prije svega, potvrditi da postoje nepobitni elementi na temelju kojih treba tzv. astrocitom maloga mozga izdvojiti iz grupe astrocitoma. Pored izrazitih bioloških karakteristika, po kojima se oni razlikuju od astrocitoma, histološke razlike su takve da potpuno opravdavaju taj stav.

Osnovni stanični elementi tih tumora ne mogu se smatrati astrocitima, barem ne u klasičnom smislu. Oni su u pravilu vretenasti, bipolarni ili unipolarni, s produljcima koji pokazuju sasvim karakteristične tendencije formiranju »struja« i snopova, s hijalinizacijom i kondenzacijom. Te su stanice redovito i manje od astrocita, a njihova izrazita sklonost degenerativnim promjenama, naročito vakuolarnoj i hidropskoj degeneraciji, te upravo specifična pojava Rosenthalovih vlakana čine tu razliku još upadljivijom. Ponašanje CA prema okolini je također sasvim karakteristično, a naročito je tipična struktura tkiva koje

infiltrira meke opne (tip IV tkiva). Slične pojave ne vide se u pravilu kod cerebralnih klasičnih astrocitoma.

Slične tumore našli smo i u bazalnim međijalnim strukturama kao u optičkoj hijazmi (optikus gliom), dnu treće komore i moždanom stablu, a nekoliko smo ih našli čak i u hemisferama velikog mozga (GRČEVIĆ i YATES 1956). Bilo je upadljivo da su to sve bili mladi pacijenti, pretežno djeca, tumori su bili često cistični, a prevladavanje ženskog spola je bilo signifikantno. Ta je čitava grupa odgovarala Zülchovim »spongioblastomima«, a do sličnih zaključaka su došli i RINGERTZ i NORDENSTAM. U klasičnoj literaturi o gliomima najbliži sličnom zaključku su bili ELVIDGE, PENFIELD i CONE, jer kad njihove »pilocistične astrocitome« pribrojimo onome što su oni nazvali »spongioblastoma«, pojavljuje se ista grupa kao kod Zülcha, Ringertza i Nordenstama i kod nas.

Što se tiče terminologije, naziv »spongioblastoma« je nezgodan, pošto tumorske stanice nisu spongioblasti, a čak je i njihova sličnost sa spongioblastima samo površna. Po histogenetskoj klasifikaciji, »spongioblastoma« sugerira nediferenciran, a time i malignan tumor, dok se kod CA radi o izrazito spororastim tumorima, a isto tako i kod čitave grupe »spongioblastoma« (hijazma, dno treće komore, moždano stablo itd.). Taj je naziv to više neprikladan što D. RUSSELL pod istim nazivom opisuje jednu drugu grupu zaista malignijih tumora, čije stanice uistinu sličje spongioblastima, pa je korektnije taj naziv rezervirati za njenu grupu. Naziv »pilocitički astrocitom« također nije bolji, ukoliko ne istaknemo da su svi »pilocistički astrocitomi« klinički i biološki sasvim drugačiji od ostalih astrocitoma. Tu se, međutim, pojavljuje jedan drugi problem. Naime, i kod običnih se astrocitoma mogu mjestimice stanice poredati u »struje« i zadobiti prividno fuziformni oblik. To se događa kad tumor raste uzduž živčanih snopova, pa se adaptira na njihov smjer. Kod tumora grupe o kojoj je ovdje riječ, međutim, stanice imaju vretenast oblik bez obzira gdje tumor raste i one zadržavaju taj oblik. Te izdužene stanice s polarnim produljcima poput vlasi i sa tipičnim sekundarnim promjenama, naročito Rosenthalovim vlaknima, ne mogu biti nazvane astrocitima, ako se držimo klasičnih histoloških principa. One svakako pokazuju svojstva prilično diferenciranih i »mirnih« stanica. Možda neki disontogenetski faktor igra ovdje ulogu, čemu u prilog svakako govori i javljanje tih tumora u male djece i u lokalizacijama oko medijalne linije. ZÜLCH i HENSCHEN su sugerirali njihovo porijeklo u subependimalnoj gliji, gdje su fuziformni elementi redovito nalaz, a naročito u reaktivnoj gliozii. I neki naši rezultati (GRČEVIĆ i YATES 1956) bi mogli govoriti tome u prilog, ali isto tako i u prilog disontogenetskoj pozadini, i to baš zbog Rosenthalovih vlakana, koja nismo mogli naći u pravim cerebralnim astrocitima, ni u drugim gliomima, a našli smo ih u piloidnom glioznom tkivu oko kraniofaringeoma i hemangioblastoma, dakle dva tumora čije je disontogenetsko porijeklo izvan svake sumnje. Osim toga, Rosenthalova vlakna su redovito nalaz kod gliomatoznih bujanja u Recklinghausenovoj neurofibromatozi, a ta bujanja često imaju histološku sliku »spongioblastoma«

(glioma opticum, gliom dna treće komore, gliomatozna bujanja uz ependim, difuzni gliom ponsa itd). Konačno, i novija iskustva kultiviranja glioma in vitro (LUMSDEN 1955) pokazuju da se stanice »spongioblastoma« u kulturi drugačije vladaju nego stanice »astrocitoma«, tj. one i u kulturi zadržavaju svoj vretenasti polarni oblik, a to ranija kultiviranja nisu bila utvrdila (D. RUSSELL i BLAND 1934).

Pošto se, dakle, očito radi o posebnoj vrsti tumora čije su biološke karakteristike svi priznali, a koji su svuda klinički odijeljeni od »dru- gih astrocitoma«, a potvrdivši na bazi detaljnih histoloških istraživanja da je i histološka slika tih tumora definitivno drugačija nego ona astro- citoma, uvjereni smo da ih treba konačno odijeliti u klasifikaciji kao posebnu grupu. Kako nam se čini, upravo je naziv »spongioblastoma« koji je svakako neprikladan i navodi na krivu biološku interpretaciju sugerirajući malignost, glavni razlog oklijevanja mnogih neuropatologa da prihvate tu koncepciju. Zato smo smatrali da bi jedan sasma de- skriptivni naziv, bez prejudiciranja porijekla, najbolje odgovarao toj grupi tumora, dok god se njihovo porijeklo tačno ne utvrdi. Stoga predlažemo naziv *glioma piloides* (*piloidni gliom*), koji samo ističe dvije osnovne karakteristike tumorskih stanica: njihov gliozni karakter i tipično ponašanje i morfologiju njihovih produljaka (*piloides* poput vlasi).

Zbog nekih histoloških struktura koje smo u ovome radu opisali i komentirali, a za koje smatramo da su posebno tipične za cerebelarnu lokalizaciju piloidnih glioma (naročito tip III i tip IV tkiva), predla- žemo da se uz naznaku grupe kojoj pripadaju, u njihov naziv stavi i lokalizacija, te da se nazovu *piloidnim gliomima maloga mozga* (*glioma piloides cerebelli*).

DODATAK

Kako sam prije opisao, od ukupno 78 »astrocitoma« maloga mozga, u našem materijalu su samo 67 bili *piloidni gliomi*. Od preostalih 11, šest su pokazivali histološku sliku koja se nije razlikovala od tipičnih cerebralnih astrocitoma. Zanimljivo je da su i ostale osobine tih 6 tu- mora bile različite od piloidne grupe. Tako su prosječne godine starosti bile 33,8 god., samo jedan je bio cističan, a trajanje života iza operacije bilo je znatno kraće i slično iskustvima koje imama sa cerebralnim astrocitomima.

Od ostalih 5 slučajeva dva su pokazivala neke tipične strukture pilo- idnih glioma, ali stanice su bile više polimorfne, pojavljivale su se ori- jaške stanice i patološke mitoze, pa smo ih shvatili kao malignu formu piloidnih glioma.

Deveti tumor je pokazivao izrazite strukture malignog glioblastoma astrocitarnog tipa, s nekrozama, palisadama spongioblasta, jakom ple-

iomorfijom stanica itd., a radilo se o muškarcu od 40 god. Taj je slučaj interesantan sam po sebi, jer mnogi autori smatraju da se multiformni glioblastom uopće ne javlja u malome mozgu.

Deseti slučaj je bio »spongioneuroblastom« u smislu *Globusa* i *Kuhlenbecka*, s tipičnim neuroblastima i ganglijskim stanicama izmiješanim s gliomatoznim tkivom, a jedanaesti je bio sasvim netipični tumor i ostavili smo ga neklasificiranog.

ZAKLJUČAK

1. *Piloidni gliomi maloga mozga* (tzv. »astrocitomi maloga mozga«) samo u površnim partijama izgledaju oštro ograničeni i to zbog karakterističnog srastanja s mekim opnama, dok je »zona infiltracije« u dubini često prilično široka i postepena.

2. Iako se čini da počinju u vermisu, u pravilu se šire u hemisfere, te, patološko-anatomske, a i kliničke, velika većina tih tumora, kod dosegnu značajnu veličinu, predstavlja lateralne tumore (hemisferalne).

3. Vrlo se često javljaju ciste, koje su u najvećoj većini slučajeva u hemisferalnom dijelu tumora. Cista nastaje prvenstveno zbog sklonosti tumorskog tkiva hidropskoj i vakuolarnoj degeneraciji, zbog čega se najprije stvaraju mikrociste, a kasnije njihovim konfluiranjem nastaju velike ciste. Transudacija igra u povećavanju cista ulogu, ali najvjerojatnije samo sporednu. Anatomske okolnosti u hemisferama maloga mozga također pogoduju stvaranju cista.

4. U vrlo karakterističkoj »šarenoj« slici *piloidnog glioma maloga mozga* javljaju se s velikom pravilnošću četiri tipa tkiva, koje smo nazvali: *tip I ili spongioblastički, tip II ili paučinsti, tip III ili angiogliozni i tip IV ili gliofibromatozni*. Prvi od tih tipova smatramo prototipom tkiva piloidnog glioma, tip II nastaje hidropskom i vakuolarnom degeneracijom i edemom prvoga, tip IV nastaje infiltracijom tumora u meke opne, a tip III predstavlja posebnu vaskularnu podvrstu tkiva.

5. Od čitavog niza sekundarnih promjena u tkivu piloidnog glioma istakli smo značaj *Rosenthalovih vlakana*.

6. *Piloidni gliomi maloga mozga*, kao i uopće piloidni gliomi, javljaju se u mladim godinama života. Prosjek dobi je u našem materijalu iznosio 12.3 god., a vršak javljanja je pao u prvih 5 godina života.

7. Prevaliranje ženskog spola nad muškim bilo je u našem materijalu značajno.

8. Rezultati obrade kliničkih podataka o našim slučajevima jasno su potvrdili izrazito benigni karakter piloidnih glioma maloga mozga.

9. Pregled kliničke simptomatologije je pokazao konstantnost pojave nekih simptoma i znakova. Od općih su to bili znaci pojačane intrakranijalne presije, a od lokalnih su dominirali znaci sa strane neocerebeluma.

10. Na bazi tipičnih bioloških karakteristika, a također i sasma karakteristične histološke slike, mišljenje smo da tzv. »astrocitome maloga mozga« treba izdvojiti iz grupe »astrocitoma« i uključiti u grupu tzv. »spongioblastoma«, s time da se čitavoj grupi da naziv *glioma piloides*, a s obzirom na neke histološke osobitosti da se ta cerebelarna forma piloidnih glioma nazove *glioma piloides cerebelli*.

11. Nalaz 6 slučajeva pravih »stelarnih« astrocitoma u našem materijalu isključuje tvrdnju nekih autora da svi »astrocitomi maloga mozga« pripadaju jednoj grupi, odnosno, da osim tih, koje smo nazvali *piloidnim gliomima maloga mozga*, nema drugih benignijih glioma u malome mozgu.

Na ovome mjestu zahvaljujem prof. A. C. P. Campbellu, koji mi je odobrio upotrebu laboratorija i materijala svoga zavoda, i na njegovoj korisnoj kritičnosti kojom je pratio pripremanje ovog rada, te prof. Sir. Geoffrey Jeffersonu i Dr. R. T. Johnsonu, koji su mi ljubezno stavili na raspolaganje klinički materijal i povijesti bolesti ovdje obrađenih slučajeva.

LITERATURA

1. *Alpers, B. J., Rowe, S. N.*: The astrocytomas, *Am. J. Cancer*, 30, 1, 1937. – 2. *Bailey, P.*: Histological atlas of gliomas, *Arch. of Path.* 4, 871, 1927. – 3. *Bailey, P.*: Further remarks concerning tumors of the glioma group, *Bull. J. Hopkins Hosp.* 40, 354, 1927. – 4. *Bailey, P.*: Cellular types in primary tumors of the brain, *Penfield's Cytology of the nerv. system*, Hoeber, New York, 1932, V. 3. – 5. *Bailey, P.*: Intracranial tumors, *Ch. Thomas, Springfield*, 1948. – 6. *Bailey, P., Buchanan, D., Bucy, P.*: Intracranial tumors of infancy and childhood, *Univ. of Chicago Press, Chicago* 1939. – 7. *Bailey, P., Cushing, H.*: Tumors of the glioma group, *Lippincot, Philadelphia*, 1926. 8. *Bailey, P., Eisenhardt, L.*: Spongioblastomas of the brain, *J. Comp. Neur.* 56, 391, 1932. – 9. *Bartel, A., Landau, W.*: Ueber Kleinhirncysten, *Frank. Z. Path.* 4, 75, 1910. – 10. *Bergstrand, H.*: Über das sog. Astrocytom des Kleinhirns, *Virchows Arch.* 287, 573, 1932. – 11. *Bergstrand, H.*: Weiteres über sog. Kleinhirnstrocytome *Virchows Arch.* 299, 725, 1937. – 12. *Bielschowsky, M., Unger, E.*: Syringomyelie mit Blastom und Teratombildung, *J. Psychol. u. Neur.*, 25, 173, 1920. – 13. *Brzustowicz, R., Kernohan, J.*: Cell rests in the region of the IVth ventricle, *Arch. of Neurol.* 67, 585, 1952. – 14. *Bucy, P., Gustafson, W. A.*: Structure, nature and classification of the cerebellar astrocytomas, *Am. J. Cancer* 35, 327, 1939. – 15. *Cushing, H.*: Experiences with the cerebellar astrocytomas, *Surg. Gyn. & Obstetr.* 52, 129, 1931. – 16. *Cushing, H.*: Intracranial tumors, *Ch. Thomas, Springfield*, 1932. – 17. *Elvidge, A., Penfield, W., Cone, W.*: The gliomas of the CNS, *Proc. Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis.* 16, 107, 1935. – 18. *Fabritius, H.*: Ein Fall von cystischem Kleinhirntumor, *Zieglers Beitr.* 51, 215, 1911. – 19. *Gagel, O.*: Über Hirn-geschwulste, *Z. Neur.* 161, 69, 1938. – 20. *Hausman, L., Stevenson, L.*: Astrocytomas of the cerebellum, *Arch. of Neur.* 30, 110, 1933. – 21. *Henschen, F.*: Tumoren des ZNS etc., *Hdb. spez. path. Anat. u. Hist.*, Bd. 13/3. Springer, Berlin, 1955. – 22. *Hildebrandt, K.*: Zur Kenntnis der gliomatösen Neubildungen des Gehirns, *Virchows Arch.* 185, 341, 1906. – 23. *Hortega del Rio*: Nomenclatura y classification de los tumores del sistema nervioso, *Lopez & Ethegoyen*, Buenos Aires, 1945. – 24. *Jefferson, G.*: The differential diagnosis of lesions of the posterior fossa, *Proc. Roy. Soc. Med.* Vol. 46, No. 9, 719, 1953. – 25. *Kernohan, J. W., Mabon, R. F., Sien, H. J., Adson, A. W.*: A simplified classification of the gliomas, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 24, 71, 1949. – 26. *Kernohan, J. W., Sayre, G. P.*: Tumors of the CNS, *Atlas of Tumor Pathology, AFIP, Washington* 1952. – 27. *Krause, F.*: Chirurgie des Gehirns, Urban & Schwarzenberg, Wien, 1908. – 28. *Landau, W.*:

Das diffuse Gliom, Frank. Z. Path. 5, 469, 1910. – 29. Landau, W.: Über Rückbildungsvorgänge in Gliomen, Frank. Z. Path. 7, 351, 1911. – 30. Loisel, G.: Les astrocytomes du cervelet de l'enfant, Arnette, Paris, 1935. – 31. Lumsden, C. E.: Observations on the morphogenesis and growth rate of astrocytic gliomas in tissue culture, Int. Congress of Neuropath. (2nd), London, 1955. Proc. of., Pergamon Press, London, 1958. – 32. Mabon, R. F., Svien, J. H., Adson, A. W., Kernohan, J. W.: Astrocytomas of the cerebellum, Arch. of Neur. 64, 74, 1950. – 33. Martinez, A., Budinic, M.: Sobre la histogenesis del astrocitoma cerebeloso, Acta Neurochir. 4, 277, 1955. – 34. Ringertz, N., Nordenstam, H.: Cerebellar astrocytoma, J. Neuropath. & Exp. Neurol., Baltimore, 9, 354, 1950. – 35. Rosenthal, W.: Über eine eigentümliche, mit Syringomyelie komplizierte Geschwulst des Rückenmarks, Ziegler's Beitr. 23, 111, 1898. – 36. Russell, D.: The pathology of intracranial tumors, Postgr. Med. J. 26, 109, 1950. – 37. Russell, D., Rubinstein, L. J.: Pathology of tumors of the nervous syst. Arnold, London, 1959. – 38. Scherer, H. J.: Cerebral astrocytomas and their derivatives, Am. J. Cancer. 40, 159, 1940. – 39. Scherer, H. J.: Critical review etc., J. Belge Neur. 3, 147, 1940. – 40. Scharenberg, K., Jones, E.: Cerebellar astrocytomas, Ann. meet. Am. Assoc. Neuropath., Atlantic City 1957 (pers. commun.). – 41. Stevenson, L.: Tumors of the cerebellum, Arch. of Neur. 26, 875, 1931. – 42. Zülch, K. J.: Über das »sog. Kleinhirnstrozytom«, Virchows Arch., 307, 222, 1940. – 43. Zülch, K. J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung, J. A. Barth, Leipzig, 1951 (II. Edit. 1956). – 44. Zülch, K. J.: Hdb. Neurochirurgie, Springer, Berlin, 1956.

*Iz Neuropsihijatrijske klinike Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu*

(Predstojnik: Prof. dr R. Lopašić)

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 23. III 1962.

