

# Sesja 2. Neuroonkologia

*Przewodniczą: prof. Przemysław Nowacki, prof. Jacek Fijuth*

## **Epidemiologia nowotworów neuroepitelialnych mózgu**

Przemysław Nowacki ..... 10

## **Gwiaździaki — klasyfikacja histokliniczna i molekularna**

Radziszaw Kordek ..... 11

## **Badania obrazowe w diagnostyce guzów mózgu**

Leszek Królicki, Maciej Jakuciński, Renata Andrysiak ..... 12

## **Złośliwe glejaki mózgu — wyzwanie dla współczesnej neuroonkologii**

Jacek Fijuth ..... 16

## Epidemiologia nowotworów neuroepitelialnych mózgu

### Przemysław Nowacki

Katedra i Klinika Neurologii  
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Istotną część zmian patologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) stanowią nowotwory. Badania epidemiologiczne pierwotnych nowotworów mózgu nie należą do łatwych. Składa się na to kilka powodów, widocznych zwłaszcza w krajach rozwijających się. Szacunkowe obliczenia wskaźników występowania uzależnione są od dostępności świadczeń medycznych, regulacji prawnych dotyczących rządowych programów rejestracji nowotworów, dostępu do wysokiej klasy badań neuroobrazowych. Jak wynika z raportu „Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku”, opracowanego w 2006 roku przez Wojciechowską i wsp., problem ten dotyczył wówczas także Polski. W Stanach Zjednoczonych pierwotne nowotwory OUN występują z częstością około 15/100 000 rocznie, natomiast w Polsce współczynnik zachorowalności wynosił w opisanym roku 7,9/100 000 u mężczyzn i 6,6/100 000 u kobiet. Nie wskazuje to na niższą zapadalność na nowotwory OUN w Polsce, lecz sugeruje, że nadal w naszym kraju rozpoznawalność tych nowotworów jest za niska. Informacje epidemiologiczne powinny mieć dla neurologa istotne znaczenie praktyczne, bowiem jest on zwykle pierwszym lekarzem, który podejmuje się ustaleń rozpoznania. W procesie tym ważne jest, jak często występują poszczególne typy nowotworów, uwzględniając wiek zachorowania, czyli wiedza, z jakim prawdopodobieństwem możemy podejrzewać konkretny typ nowotworu w określonym przypadku. Dane epidemiologiczne, wraz ze stanem klinicznym i wynikami badań neuroobrazowych mają bardzo istotne znaczenie pomocnicze dla neurochirurga oraz w ustalaniu rozpoznania przez neuropatologa. Bez weryfikacji histopatologicznej trudno jest bowiem jednoznacznie ustalić wskaźniki epidemiologiczne, zwłaszcza w odniesieniu do subpopulacji poszczególnych grup nowotworów mózgu.

Generalnie guzy OUN obejmują zaledwie 2% wszystkich nowotworów u człowieka, tym niemniej częstość ich występowania zdecydowanie różni się u dzieci i dorosłych. U dzieci po białaczkach i chłoniakach to około 20% wszystkich nowotworów złośliwych, natomiast u dorosłych — tylko 9%. Nowotwory OUN występują z częstością około 15/100 000/rok. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2007 roku do ważniejszych nowotworów neuroepitelialnych należą: guzy szeregu astrocytarnego: gwiaździki rozlane (włóknkowy, gemistocytarny, protoplazmatyczny, gwiaździak anaplastyczny, glejak wielopostaciowy). Do grupy nowotworów neuroepitelialnych zaliczane są też gwiaździki o rozroście ograniczonym: gwiaździak włosowatokomórkowy, żółtakogwiaździak pleomorficzny, gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy, a ponadto: skąpodrzewiak, skąpodrzewiak anaplastyczny, nowotwory gleju wyściółkowego, brodawczak spłotu naczyńiówkowego, guzy neu-

ronalne i neuronalno-glejowe, guzy szyszynki, nowotwory pochodzenia zarodkowego (embrionalne). Generalnie nowotwory neuroepitelialne stanowią około 35% guzów śródczaszkowych.

Ze wskaźników epidemiologicznych odnoszących się do gwiaździków rozlanych wynika, że obejmują one 10–15% nowotworów neuroepitelialnych. Najczęstsze są gwiaździki włóknkowe (G2 WHO), stanowiąc 75–80% guzów w grupie gwiaździków rozlanych. Gwiaździki gemistocytarne (G2), cechujące się względnie dużym ryzykiem zezłośliwienia, występują w ponad 20% przypadków, a protoplazmatyczne (G2) w zaledwie 1%.

Spśród gwiaździków „ograniczonych”, żółtakogwiaździaki pleomorficzne (G2) stanowią mniej niż 1% guzów neuroepitelialnych, a gwiaździki włosowatokomórkowe (G1) — 4%; tego typu guzy stanowią około 60% gwiaździków rdzenia kręgowego. Gwiaździak olbrzymiokomórkowy podwyściółkowy (G2) rzadko występuje w populacji guzów neuroepitelialnych, spotykany jest natomiast u 6–8% chorych na stwardnienie guzowate. Tak zwane guzki podwyściółkowe, zmiany prekursorowe dla tego gwiaździka, ale nie sam guz, występują znacznie częściej — u prawie 90% pacjentów z tą chorobą.

Gwiaździak anaplastyczny (G3) może się rozwijać *de novo* jako nowotwór pierwotnie złośliwy lub w wyniku zezłośliwienia gwiaździków wysokozróżnicowanych. Pierwszy wariant dotyczy 25–50%, drugi — 50–75% przypadków tego guza. Glejak wielopostaciowy (G4) jest szczególnie częsty u dorosłych. W tej grupie wiekowej glejaki wielopostaciowe i gwiaździki anaplastyczne stanowią około 55% wszystkich nowotworów neuroepitelialnych, przy czym zdecydowanie przeważa pierwszy z wymienionych. W 65–70% przypadków glejak wielopostaciowy ma charakter wtórny, wywodząc się z gwiaździków anaplastycznych, a nawet z guzów o wysokim stopniu zróżnicowania. Pozostałe 30–35% to glejaki wielopostaciowe rozwijające się *de novo*. Glejakomięsak powstaje na bazie 2–8% glejaków wielopostaciowych.

Skąpodrzewiak (G2), w tym odmiana anaplastyczna (G3) obejmują około 6% nowotworów neuroepitelialnych.

Wyściółczaki (G2), z odmianą anaplastyczną (G3), to nowotwory stanowiące około 6% guzów neuroepitelialnych. Znacznie częściej występują one w rdzeniu kręgowym, stanowiąc do 60% rozwijających się tam nowotworów pochodzenia glejowego. Lokalizacja guza związana jest z wiekiem chorych: u dzieci nowotwór ten występuje głównie podnamiotowo, u dorosłych natomiast częściej nadnamiotowo. Podwyściółczak (G1) rozpoznawany jest rzadziej niż wyściółczak. Guz ten jest związany z układem komorowym, 65–70% guzów jest zlokalizowanych wokół komory IV, pozostałe natomiast — nadnamiotowo, głównie wokół komór bocznych.

W układzie komorowym występuje brodawczak spłotu naczyńiówkowego (G2). Jest to rzadki guz neuroepitelialny (ok. 2% przypadków), w przeciwieństwie do wyściółczaków u dzieci zlokalizowany nadnamiotowo, a u dorosłych w komorze IV. Należy podkreślić, że 20% guzów spłotu naczyńiówkowego to rak tej struktury (G4).

Do najczęstszych guzów neuronalnych i neuronalno-glejowych należą: nerwiak komórkowy ośrodkowy (G2), dysem-

brioplastyczny nowotwór neuroepitelialny (G1) oraz zwojokoglejak (G2). Jest to nieliczna grupa guzów, obejmująca około 3% nowotworów neuroepitelialnych. Część z tych guzów występuje głównie u dzieci i młodych osób dorosłych.

Guzy neuroepitelialne wywodzące się z szyszynki to: szyszyniak (G2) i szyszyniak zarodkowy (G4), nowotwór o dużej złośliwości.

Dane statystyczne wskazują na różnice w częstości występowania nowotworów neuroepitelialnych w zależności od płci i wieku chorych. Globalnie guzy te przeważają u mężczyzn. Szczyt zachorowalności na glejaka wielopostaciowego przypada u mężczyzn na VI i VII, a u kobiet na VII i VIII dekadę życia. Krzywa zachorowalności na ten nowotwór wznosi się znacząco między 35. a 64. rż. Do typowych nowotworów neuroepitelialnych wieku dziecięcego i okresu dojrzewania należą natomiast: żółtąk gwiaździatek pleomorficzny, rdzeniak, szyszyniak zarodkowy, wyściółczak zarodkowy, a więc guzy złośliwe. W wieku średnim dominują neuroepitelialne nowotwory łagodne, natomiast u osób starszych pojawiają się głównie procesy rozrostowe o charakterze złośliwym, przede wszystkim glejaki wielopostaciowe.

Na przestrzeni ostatnich kilku dekad odnotowywany jest stopniowy wzrost 5-letnich okresów przeżycia: w przypadku glejaka wielopostaciowego o około 6%, gwiaździaków o 33,5%, a rdzeniaków nawet o 90%. W latach 1953–1968, 1969–1978 i 1979–1988 odsetek 5-letnich przeżyć po usunięciu gwiaździaków wynosił odpowiednio: 21%, 31% i 36%.

Analiza epidemiologiczna czynników ryzyka rozwoju nowotworów neuroepitelialnych, uwzględniająca wiele aspektów, zarówno środowiskowych, jak i genetycznych, nie przyniosła istotnych rozstrzygnięć. Incydentalne opisy znaczącego wpływu badanego czynnika na ryzyko powstania nowotworu nie znajdowały potwierdzenia w innych doniesieniach. Nadzieja na pogłębienie wiedzy na temat epidemiologii nowotworów OUN wiąże się z burzliwie rozwijającą się biologią molekularną oraz badaniami genetycznymi.

## Gwiaździaki — klasyfikacja histokliniczna i molekularna

### Radziław Kordek

Zakład Patologii, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

W klinice stosowane są niekiedy określenia nieprawidłowe i mylące, trudne do akceptacji w zgodzie z dzisiejszą wiedzą. Spotykamy określenie „gwiaździak łagodny”, nieprawidłowo obejmujące gwiaździaka włosowatokomórkowego i rozlanego G2, lub określenie „gwiaździak złośliwy”, obejmujące gwiaździaka anaplastycznego i *glioblastoma*, lecz bez gwiaździaka rozlanego G2. Kluczowe jest uznanie kilku zasad:

- gwiaździaki naciekające w sposób rozlany są diametralnie różne (biologicznie, molekularnie) od gwiaździaków włosowatokomórkowych i rozróżnianie tych nowotworów ma istotne znaczenie diagnostyczne i kliniczne;

- gwiaździaki rozlane są nowotworami złośliwymi, jednak o różnym stopniu złośliwości: gwiaździak rozlany G2 cechuje się niższą złośliwością, a gwiaździak anaplastyczny i *glioblastoma* — wyższą złośliwością;
- gwiaździak włosowatokomórkowy jest nowotworem w zdecydowanej większości łagodnym, podczas gdy gwiaździak rozlany G2 ma rokowanie zbliżone do raka piersi (!) — nie można zatem tych nowotworów traktować tak samo.

**Gwiaździak włosowatokomórkowy** jest zazwyczaj dobrze odgraniczony i jest najczęściej nowotworem występującym u dzieci, chociaż może także występować u dorosłych. Spotyka się go w całym ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W pewnych lokalizacjach występuje jednak częściej: glejak nerwu wzrokowego, skrzyżowania wzrokowego, obszaru podwzgórza i trzeciej komory. W badaniach obrazowych gwiaździaki pilocytarne wzmacniają się po podaniu kontrastu i zwykle towarzyszą im torbiele. Gwiaździaki włosowatokomórkowe bardzo rzadko ulegają transformacji złośliwej, a chorzy poddawani są najczęściej radioterapii.

Molekularnie gwiaździaki włosowatokomórkowe charakteryzują się nadekspresją NF1 i często wykazują utratę 17q, natomiast nie posiadają delekcji 17p — dość powszechnej w innych gwiaździakach. W żadnym z badanych gwiaździaków włosowatokomórkowych nie znaleziono mutacji *P53*. Nowotwór ten jest częstą manifestacją neurofibromatozy typu pierwszego (choroby von Recklinghausena), lecz nie wykazano dotąd mutacji genu *NF1*. Są to więc pod względem molekularnym i biologicznym całkiem inne nowotwory niż gwiaździaki rozlane.

Gwiaździaki włosowatokomórkowe są zaliczone w podziale WHO do pierwszego stopnia złośliwości. Bardzo interesujący jest fakt częstych, samoistnych remisji nieoperacyjnych gwiaździaków włosowatokomórkowych, szczególnie u chorych z zespołem Recklinghausena, lecz także u innych chorych. Według zestawienia opublikowanego w 2004 roku w czasopiśmie *Acta Neurochirurgica* zahamowanie wzrostu obserwowano w 32,5% guzów mózgowych, a regresję w 14%. W innej pracy odsetek regresji wyniósł 45,5% (*Pediatr. Radiol.* 2005; 1086). Sugeruje to rozważanie ostrożnych strategii terapeutycznych i budzi niepokój co do wyników leczenia, które nie przekraczają odsetków samoistnych remisji.

Gwiaździaki naciekające w sposób rozlany obejmują gwiaździaka rozlanego (WHO G2), gwiaździaka anaplastycznego (WHO G3) i glejaka wielopostaciowego (*glioblastoma*, GB, G4). Tę grupę nowotworów łączą liczne wspólne cechy: typ naciekania, lokalizacja, wiek chorych oraz zbliżony profil zmian molekularnych, a także zdolność do progresji nowotworów o niższym stopniu złośliwości w kierunku GB.

Gwiaździak rozlany G2 nie jest nowotworem łagodnym — większość chorych umiera w ciągu 10 lat, a średnie przeżycie wynosi około 8 lat. Jest to rokowanie porównywalne z niektórymi rakami. Rokowanie u chorych z gwiaździakiem anaplastycznym jest znacznie gorsze, chociaż nadal nieco lepsze niż w przypadkach glejaka wielopostaciowego: średnie przeżycie wynosi około 2 lat, lecz przeżycia wieloletnie są rzadkie.

Szczyt zachorowań przesuwają się wraz ze wzrostem złośliwości na czwartą dekadę dla gwiazdki rozlanego (średnia 34 lata), początek piątej dekady życia dla gwiazdki anaplastycznego (średnia 41 lat) i szóstą dekadę dla glejaka wielopostaciowego (średnia 54 lata). Gwiazdki rozlane w badaniach obrazowych są zazwyczaj źle odgraniczone, z wyraźnym efektem masy. W badaniu TK i MR w guzach G2 nie występuje efekt pokontrastowego wzmocnienia — jego obecność sugeruje progresję nowotworu.

Gwiazdki anaplastyczne wykazują cechy atypii, takie jak w glejaku wielopostaciowym, jednak bez obecności ognisk martwicy i proliferacji mikronaczyniowych (*patrz* — glejak wielopostaciowy).

Glejak wielopostaciowy (*glioblastoma*) to bogatokomórkowy nowotwór z przeważającym różnicowaniem astrocytarnym, charakteryzujący się atypią i pleomorfizmem jąder komórkowych, aktywnością mitotyczną oraz występowaniem ognisk martwicy tkankowej i rozrostu naczyń.

Ze względu na różny mechanizm genetyczny wyróżnia się tzw. wtórny GB, który rozwija się wskutek progresji z preegzystentnych glejaków o niższej złośliwości, oraz pierwotny GM, powstający *de novo*, z krótkim wywiadem klinicznym, występujący częściej u osób starszych. Wtórny glejak wielopostaciowy charakteryzuje się zaburzeniami molekularnymi stwierdzanymi w gwiazdkiach G2 i G3: mutacją TP53 oraz utratą heterozygotyczności 17p, 10q, 19q. Natomiast pierwotny GB (*de novo*, bez poprzedzających gwiazdki o niższej złośliwości) jest związany z amplifikacją lub nadekspresją EGFR oraz MDM2, LOH 10p i 10q, delecją p16 i mutacją PTEN. Zaburzenia tych nie stwierdza się w gwiazdkiach G2 i G3.

Podsumowując, w grupie podstawowych gwiazdki można wyróżnić trzy odmienne molekularnie i biologicznie jednostki:

- gwiazdki włosowatokomórkowe;
- gwiazdki rozlane G2, anaplastyczne G3 i wtórny glejak wielopostaciowy;
- pierwotny glejak wielopostaciowy.

## Badania obrazowe w diagnostyce guzów mózgu

**Leszek Królicki, Maciej Jakuciński,  
Renata Andrysiak**

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Badania obrazowe stanowią obecnie jedną z podstawowych metod diagnostycznych u chorych z podejrzeniem zmian ogniskowych w mózgu. Techniki te można podzielić na dwie zasadnicze grupy: badania morfologiczne — przedstawiające położenie, wielkość i zmiany anatomiczne typowe dla określonego typu guza oraz badania czynnościowe — definiujące wybrane aspekty funkcjonalne guza. Do podstawowych badań morfologicznych należą przede wszystkim TK i badania MR z zastosowaniem klasycznych sekwencji T1-, T2-, i PD-zależnych. Do badań czynnościowych należą badania z zastosowaniem metod radioizotopowych, spektroskopii MR, badania dyfuzyjne,

perfuzyjne. Oba typy badań mają charakter komplementarny, a wybór odpowiedniej techniki zależy od stawianego przez klinicystę pytania. Obecnie metody obrazowe znajdują zastosowanie we wstępnej diagnostyce zmian chorobowych układu nerwowego, ocenie granic guza, obrzęku naciekania, ocenie stopnia złośliwości i heterogenności guza, kontroli leczenia oraz diagnostyce wznowy procesu chorobowego.

### Obrazowe badania morfologiczne w diagnostyce guzów mózgu

Typowymi cechami morfologicznymi wskazującymi na obecność procesu nowotworowego są: sygnał hipodensyjny w badaniu TK i hipointensyjny w obrazach T1, hiperintensyjny w obrazach T2 w badaniu MR, efekt masy, obrzęk towarzyszący guzowi, zwapnienia, ogniska martwicy. Objawy te występują jednak z różnym nasileniem i częstością w różnych typach guzów i nie są patognomiczne dla procesów nowotworowych, mogą występować również w innych schorzeniach układu nerwowego. Nawet guzy o podobnym obrazie histologicznym mogą znacznie różnić się na obrazach TK czy MR.

Ze względu na tę różnorodność obrazów morfologicznych w ostatecznej ocenie (przybliżonej) należy uwzględnić nie tylko charakter sygnału, czy charakter wzmocnienia sygnału po podaniu środka kontrastowego, ale również dane epidemiologiczne, wiek badanego (dzieci, dorośli), okolicę, w której położona jest zmiana chorobowa, a także objawy kliniczne (np. długotrwały wywiad wskazujący na padaczkę wskazuje na guz wolno rosnący położony w okolicach korowych).

### Wybrane metody czynnościowe MRI w diagnostyce guzów mózgu

#### Badanie dyfuzyjne

Badanie z zastosowaniem tej sekwencji powinno być integralną częścią badania MR [1, 2]. Metoda ta pozwala na ocenę dyfuzji cząsteczek wody w obrębie guza. Niektóre zmiany ogniskowe OUN charakteryzują się typową, swobodną dyfuzją wody, inne wykazują wyraźne ograniczenie dyfuzji cząsteczek wody. Ogniska charakteryzujące się ograniczoną dyfuzją są widoczne na obrazach DWI MRI jako ogniska hiperintensywne. Typowym przykładem zmian ogniskowych charakteryzujących się ograniczoną dyfuzją wody jest udar w fazie podostrej. Objaw ten wskazuje na obecność obrzęku cytotosycznego. W praktyce klinicznej, w diagnostyce zmian nowotworowych, metoda ta służy do oceny stopnia złośliwości glejaków. Guzy niskozróżnicowane (glejak wielopostaciowy, gwiazdki anaplastyczne) wykazują ograniczoną dyfuzję wody (wykazują sygnał hiperintensyjny). W glejakach wysokozróżnicowanych (np. gwiazdki włosowate) obserwuje się prawidłową intensywność sygnału. Ograniczoną dyfuzją w obrębie granic guza charakteryzują się również zmiany o dużej gęstości komórek i zwiększonym stosunku objętości jądra do objętości komórki. Należą do nich chłoniaki, rdzeniaki (*medulloblastoma*) i oponiaki. Ograniczona dyfuzja w guzach podnamiotowych u dzieci jest objawem bardziej przemawiającym za *medulloblastoma* niż za wyściółczakiem (*ependymoma*). Należy także za-

znaczyć, że ograniczona dyfuzja jest typowa dla torbieli epidermalnej. Sekwencja ta jest także bardzo przydatna w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych wykazujących obwodowe wzmocnienie po podaniu środka kontrastowego. Głównym problemem w tych przypadkach jest różnicowanie między ropniem a glejakiem z obszarem martwicy. W przypadku ropnia stwierdza się silny sygnał hiperintensywny, natomiast w obrębie martwicy — objaw ten występuje bardzo rzadko.

### Tensor dyfuzji

Ocena kierunku dyfuzji cząsteczek wody pozwala na obrazowanie przebiegu włókien nerwowych [3–5]. Technika ta opiera się na założeniu, że tkanki mózgu mają charakter anizotropowy: biegnące włókna nerwowe ograniczają swobodną dyfuzję cząsteczek wody, dyfuzja cząsteczek wody jest ukierunkowana wzdłuż włókien nerwowych. W obrębie kory mózgowej czy płynu mózgowo-rdzeniowego kierunek dyfuzji nie wykazuje uporządkowania. Metoda ta pozwala więc na obrazowanie przebiegu grubych włókien nerwowych. Prezentacja obrazu w formie 3D określana jest mianem traktografii. Przebieg włókien nerwowych we współczesnych aparatach jest kodowany kolorem. Przyjęto, że włókna łączące półkule (np. przebiegające w spoidłach) są kodowane kolorem czerwonym, włókna asocjacyjne (np. pęczek podłużny górny — *superior longitudinal fasciculus*) — kolorem zielonym, a włókna zstępujące — kolorem niebieskim. Intensywność koloru jest proporcjonalna do stopnia anizotropii, a więc uporządkowania włókien nerwowych. Uszkodzenie włókien, np. przez guz mózgu, powoduje utratę właściwości anizotropowych i zaburza obraz MR.

Podstawowym zastosowaniem traktografii jest ustalenie położenia guza mózgu w stosunku do głównych dróg nerwowych, co ułatwia planowanie operacji neurochirurgicznych — ustalenie dojścia operacyjnego, które spowoduje jak najmniejsze uszkodzenie głównych dróg nerwowych. Badanie to umożliwia także ocenę, czy guz przemieszcza włókna nerwowe, nacieka je, uszkadza, czy też powoduje ich obrzęk. Wynik tego badania odgrywa również rolę prognostyczną co do stopnia uszkodzenia funkcji ruchowych po operacji (ocena dróg korowo-rdzeniowych).

### Badania perfuzji

Jednym z głównych parametrów pozwalających na charakterystykę guzów mózgu jest ocena przepływu krwi. W technikach radiologicznych wykorzystuje się w tym celu badanie dynamiczne po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Przepływ środka kontrastowego powoduje proporcjonalne do przepływu krwi (a właściwie do średniego czasu przejścia) zmiany gęstości (TK) lub czasu T1 (MRI). Im przepływ krwi jest większy, tym krzywa obrazująca zmiany badanych parametrów w czasie jest wyższa. Badanie wymaga szybkiego podania środka kontrastowego (z prędkością 3–4 ml/s); w ciągu 80 sekund średnio uzyskuje się około 700 skanów mózgowia. Analiza krzywych zmian gęstości tkanki (TK) lub czasu T1 (MRI) pozwala na uzyskanie — kodowanych kolorem — wartości: regionalnej objętości krwi (CBV), regionalnego przepływu krwi (CBF), średniego czasu przejścia (MTT) oraz czasu narastania/spadku krzywej (TTP, *time to peak*). Ba-

danie perfuzyjne może być także wykonane z zastosowaniem tzw. techniki znakowanych spinów krwi tętniczej. Metoda ta pozwala na wykonanie badania bez konieczności podawania środków kontrastowych. Obecnie podstawowym wskazaniem do przeprowadzenia badania jest ocena tzw. obszaru penumbry u chorych w ostrej/podostrej fazie udaru (w celu ustalenia wskazań do leczenia trombolitycznego). Badanie perfuzyjne powinno być również integralną częścią badania MR w diagnostyce guzów mózgu [6–9]. Szybki wzrost guza (stopień złośliwości) wiąże się z występowaniem niedokrwienia i miejscowej hipoglikemii. Czynniki te prowadzą do aktywacji endotelialnego czynnika wzrostu (VEGF) odpowiadającego za angiogenezę. W wyniku neoangiogenezy powstają nieprawidłowe naczynia krwionośne, charakteryzujące się zwiększoną objętością krwi w ich łożysku i zwiększonym jej przepływem. Ze względu na kręty przebieg naczyniowy obserwuje się również spowolniony przepływ krwi, czego wyrazem jest wydłużony MTT.

Badanie perfuzji jest przydatne w diagnostyce różnicowej (proces rozrostowy/łagodny), w ocenie stopnia złośliwości guza nowotworowego, w ocenie wznowy procesu nowotworowego oraz w różnicowaniu między przerzutem a guzem pierwotnym.

**A.** Badanie pozwala niejednokrotnie na różnicowanie między ogniskami demielinizacji, zapalnymi zmianami ziarniniakowymi a procesami rozrostowymi — zmiany łagodne z reguły charakteryzują się zmniejszonymi wartościami CBV, CBF i MTT.

**B.** Guzy wysokozróżnicowane charakteryzują się znacznie mniejszym przepływem krwi w porównaniu z glejakami anaplastycznymi czy glejakami wielopostaciowymi. Należy podkreślić, że nawet 1/3 glejaków wysokozróżnicowanych nie wykazuje wzmocnienia sygnału po standardowym podaniu kontrastu. Wynik ten nie wyklucza jednak obecności guza o mniejszym stopniu zróżnicowania. W tych przypadkach o stopniu złośliwości decyduje badanie perfuzyjne. Nawet jeśli glejak nie ulega wzmocnieniu po podaniu kontrastu w standardowym badaniu, to zwiększony przepływ krwi wskazuje na obecność guza niskozróżnicowanego.

**C.** W diagnostyce różnicowej między przerzutem a guzem pierwotnym należy ocenić charakter zmian hemodynamicznych w obszarze towarzyszącego zmianie ogniskowej obrzęku. Guzy pierwotne mają z reguły charakter naciekowy — w obrębie strefy obrzęku obserwuje się w związku z tym zwiększone wartości CBV. Przerzut z kolei nie nacieka, a w obrębie strefy obrzęku występuje niedokrwienie.

**D.** Badanie perfuzyjne jest również przydatne w określeniu miejsca biopsji guza mózgu wykazującego heterogenną strukturę. Problem ten jest istotny klinicznie, ponieważ, jak się ocenia, nawet w 1/3 przypadków stopień złośliwości guza jest większy niż wskazuje na to wynik badania histopatologicznego, ze względu na niewłaściwe miejsce pobrania materiału.

**E.** Wskazuje się, że badanie perfuzyjne jest przydatne w diagnostyce różnicowej między glejakami a guzami innego pochodzenia (przerzuty, chłoniaki) oraz guzami zewnątrzosiowymi, np. oponiakami). Łożysko naczyniowe guzów innego pochodzenia niż z komórek układu nerwo-

wego charakteryzuje się brakiem bariery krew–mózg. Łożyisko naczyń guzów pochodzenia glejowego, nawet glijaka wielopostaciowego, wykazuje obecność bariery krew–mózg (choć jej czynność jest znacznie uszkodzona). Obecność bariery wpływa na charakter zmian hemodynamicznych.

**F.** Badanie perfuzyjne okazuje się również bardziej przydatne w określeniu granic guza nowotworowego niż klasyczne badanie, łącznie z podaniem kontrastu. Glijaki z reguły mają charakter naciekowy, a charakter sygnału w rzucie strefy obrzęku okołoguzowego w klasycznych badaniach nie pozwala na wykluczenie obecności procesu nowotworowego w tym obszarze.

**G.** Badanie perfuzyjne jest także przydatne w różnicowaniu zmian popromiennych i odrostu guza po radioterapii. Sygnał w klasycznych sekwencjach MR ma zbliżony charakter, w obu stanach może występować obrzęk, ogniska krwawienia i efekt masy, co więcej, zarówno w obrębie gliozy po radioterapii, jak i wznowy stwierdza się wzmocnienie sygnału po podaniu środka kontrastowego. W badaniu perfuzyjnym strefa zmian popromiennych charakteryzuje się obniżonymi wartościami CBV (w wyniku zapalenia *endotelium* naczyń krwionośnych), natomiast odrost guza zwiększonymi wartościami CBV.

**H.** Szereg doniesień wskazuje, że badanie perfuzyjne jest na tyle czułe w różnicowaniu procesu rozrostowego, że może być stosowane w ocenie działania nowych metod leczenia guzów mózgu.

### Spektroskopia rezonansu magnetycznego

Technika spektroskopii rezonansu magnetycznego (MRS) pozwala na pomiar *in vivo* stężenia niektórych substancji chemicznych w sposób nieinwazyjny, bezpośrednio z wybranych obszarów badanego narządu i zmian ogniskowych [9]. Technika ta opiera się na analizie zmian właściwości magnetycznych wybranych atomów budujących różne substancje chemiczne (ten sam atom wbudowany w różne związki chemiczne wykazuje nieznacznie odmienne wartości częstotliwości rezonansowej). Obecnie możliwa jest ocena stężenia związków chemicznych zawierających  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  oraz  $^{23}\text{Na}$ . Ze względu na wymagania techniczne (odpowiednie pole magnetyczne aparatu MR) najczęściej wykonywane jest badanie spektroskopowe związków zawierających  $^1\text{H}$  (tzw. spektroskopia wodorowa, protonowa). Różnice w częstotliwości rezonansowej poszczególnych związków chemicznych podawane są w jednostkach określanych jako ppm (*parts per milion*), natomiast stężenie jest proporcjonalne do pola powierzchni pod krzywą spektroskopową. Określenie stężenia wybranej substancji możliwe jest:

- w sposób pośredni; porównuje się pole powierzchni pod krzywą dla badanego związku chemicznego z polem powierzchni związku chemicznego przyjętego jako tzw. standard wewnętrzny; przyjmuje się, że uniwersalnym standardem wewnętrznym jest stężenie Cr/PCr;
- w sposób bezpośredni; porównuje się pole powierzchni pod krzywą dla danego związku chemicznego z polem powierzchni dla tego związku w fantomie zawierającym roztwór badanej substancji o znanym stężeniu.

Ze względów praktycznych najczęściej stosuje się pierwszą z wymienionych metod.

Określono, że poszczególne związki chemiczne możliwe do oceny w badaniu spektroskopii protonowej są markerami wybranych parametrów czynnościowych. Do najczęściej ocenianych związków chemicznych należą:

- NAA (N-acetylasparaginian, ppm — 2.0) — wykazano, że stężenie tego związku chemicznego jest proporcjonalne do liczby komórek nerwowych; zmniejszenie stężenia NAA wskazuje na zmniejszoną liczbę neuronów;
- Cho (cholina, ppm — 3.2) — jest metabolitem wskazującym na czynność (zawartość) błon komórkowych. Zwiększone stężenie Cho wskazuje więc na nasilenie procesów proliferacyjnych — np. rozrost guza mózgu;
- Cr/PCr (kreatyna/fosfokreatyna, ppm — 3.0 i 3.9) jest wskaźnikiem procesów metabolicznych — energetycznych. Wykazano, że stężenie Cr/PCR jest stabilne w mózgu, niezależnie od charakteru zmian chorobowych. Dlatego, jak zaznaczono powyżej, stężenie tych związków traktowane jest często jako standard wewnętrzny;
- Mi (mioinozytol, ppm — 3.6) jest wskaźnikiem zawartości komórek glejowych. Zwiększenie stężenia Mi wskazuje na rozplęwanie komórek glejowych (np. w schorzeniach zwyrodnieniowych mózgowia);
- Lac (kwas mlekowy, ppm — 1.3) jest wyrazem nasilenia przemian beztlenowych. Zwiększone stężenie Lac jest wskaźnikiem zawartości makrofaagów (w ogniskach udarowych), czy też złośliwości guza mózgu;
- Lip (substancje lipidowe, ppm — 0.9–1.5) zawartość tych substancji wskazuje na stopień złośliwości guza mózgu.

Spektroskopia MR, w zależności od celu badania, jest wykonywana z zastosowaniem odpowiednich parametrów — odpowiednich wartości TE. Stosuje się również dwie metody badania — jedna z nich polega na wyborze przez operatora woksela położonego w obrębie wybranej okolicy (ramię woksela z reguły wynosi co najmniej 1 cm), druga — tzw. metoda wielowokselowa (*multivoxel spectroscopy, chemical shift imaging CSI*) — pozwala na kodowanie kolorem stężenia wybranej substancji w wybranej warstwie tomograficznej. Obraz spektroskopowy jest następnie nakładany na obraz anatomiczny MRI, co pozwala na ocenę stężenia badanej substancji w określonych strukturach anatomicznych.

Badanie spektroskopowe jest przydatne w diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych w mózgowiu, np. typowym wzorcem dla glijaka mózgu jest zmniejszone stężenie NAA (spadek liczby neuronów), zwiększone stężenie Cho oraz zwiększone stężenia Lac i Lip (w zależności od stopnia złośliwości biologicznej guza). Spektroskopia MR pozwala na różnicowanie między guzem nowotworowym i ziarniną zapalną: w ziarninie zapalnej nie stwierdza się obecności Cho. Podobnie możliwe jest różnicowanie między przerzutem a guzem pierwotnym: badanie polega na ocenie stężenia Cho w obrębie obrzęku okołoguzowego — w przypadku guza pierwotnego stwierdza się zwiększone stężenie Cho (z powodu nacieku guza), natomiast w przypadku przerzutu sygnał jest prawidłowy (guz przerzutowy wzrasta bez naciekania okolicznych tkanek). W oparciu o podobne zasady MRS umożliwia różnicowanie między wznową guza nowotworowego a martwicą popro-

mienną u chorych po radioterapii. Typowym objawem w MRS dla oponiaka jest stwierdzenie sygnału dla alaniny.

### Funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI)

Badanie to pozwala na określenie położenia ośrodków mózgowia odpowiedzialnych za poszczególne funkcje OUN (ośrodki odpowiedzialne za pamięć, mowę, ruch, czucie itp.). Badanie MR przeprowadzane jest w trakcie wykonywania określonej czynności przez badanego (ruch palców, mowa, inne). Metoda ta opiera się na dwóch podstawowych zjawiskach:

- zjawisku fizjologicznym; w ciągu kilku pierwszych sekund wykonywania określonego zadania obserwuje się gwałtowny wzrost przepływu krwi w okolicy mózgowia odpowiedzialnej za to zadanie. Wzrost przepływu jest znacznie większy niż zapotrzebowanie metaboliczne na tlen. W związku z powyższym w regionie tym zwiększa się (przejściowo) stężenie oksyhemoglobiny;
- zjawisku fizycznym; oksyhemoglobina i deoksyhemoglobina wykazują zróżnicowane właściwości magnetyczne: oksyhemoglobina jest ferromagnetykiem, deoksyhemoglobina — paramagnetykiem.

Zatem w trakcie wykonywania paradygmatu (zaplanowanego testu) przez badanego następuje spadek sygnału MR (w ciągu kilku pierwszych sekund), w porównaniu do badania wyjściowego. Różnice w wartości sygnału (kodowane kolorem) są następnie nakładane na obraz anatomiczny struktur mózgowia. Spadek intensywności sygnału jest niewielki (rzędu 3% w polu magnetycznym 1,5 T, 6% w polu magnetycznym 3,0 T dla woksela o wymiarach  $3 \times 3 \times 5$  mm), ale możliwy do rejestracji. Metoda ta określana jest mianem techniki BOLD (*blood oxygen level dependent contrast*). Jest ona szeroko stosowana w badaniach funkcji poznawczych mózgu. W warunkach klinicznych znalazła zastosowanie przede wszystkim do przedoperacyjnej oceny położenia ośrodków mowy, pamięci, ruchu, czucia, w celu odpowiedniego zaplanowania leczenia operacyjnego guzów mózgu [10–12]. Wprowadzenie tej metody, wraz z traktografią, pozwala na ograniczenie powikłań pooperacyjnych. Należy pamiętać, że guz mózgu, w wyniku efektu masy prowadzi do przemieszczenia struktur mózgowia, co może znacznie utrudniać lokalizację poszczególnych ośrodków w oparciu o dane dotyczące funkcji mózgu uzyskane u osób zdrowych. W badaniu uwiadcniają się zarówno pierwotne, jak i dodatkowe ośrodki funkcjonalne. Stanowi to ograniczenie badania. Nie pozwala ono na jednoznaczną ocenę, które struktury mogą być usunięte bez istotnego uszkodzenia danej funkcji (np. dodatkowa kora ruchowa), a których usunięcie spowoduje trwałe inwalidztwo (np. pierwotna kora ruchowa).

### Badanie PET w diagnostyce guzów mózgu

Badanie z zastosowaniem tomografii pozytonowej należy do badań z zakresu medycyny nuklearnej. Metoda ta polega na podaniu choremu substancji chemicznej znakowanej radioizotopem emitującym pozytony (radiofarmaceutyk) i rejestracji rozkładu promieniowania powstającego w wyniku zjawiska anihilacji (w wyniku reakcji między pozytonem i elektronem powstają dwie fale elektromagnetyczne, biegnące w dwóch przeciwnych kierunkach, o ściśle określonej energii 511 keV). Na uwagę zasługuje

duża rozdzielczość uzyskiwanych obrazów możliwa dzięki dokładnej korekcji zjawiska pochłaniania i rozproszenia.

Metody radioizotopowe należą do technik obrazujących określoną czynność badanego narządu. Charakter badanych zmian czynnościowych zależy od zastosowanego radiofarmaceutyku. W odniesieniu do diagnostyki zmian rozrostowych w zakresie układu nerwowego zastosowanie znajdują przede wszystkim:

- fluorodeoksyglukoza (18FDG) — analog glukozy; stopień gromadzenia znacznika jest wprost proporcjonalny do nasilenia przemian metabolicznych dla glukozy;
- analogi aminokwasów (tyrozyny i metioniny); guzy nowotworowe gromadzą znakowane aminokwasy, niezależnie od stopnia złośliwości;
- cholina — jej gromadzenie jest proporcjonalne, jak zaznaczono powyżej, do przemian metabolicznych w obrębie błon komórkowych.

Procesy metaboliczne w komórkach nowotworowych charakteryzują się szczególnymi różnicami w porównaniu do komórek prawidłowych. Odmienności te określone są mianem fenotypów. Jednym z fenotypów nowotworowych jest zwiększona przemiana dla glukozy. Stopień zużycia glukozy zależy od stopnia złośliwości biologicznej guza (zjawisko Warburga). Badanie z zastosowaniem FDG guzów mózgu wykazuje pewne ograniczenie wynikające z wysokiego metabolizmu glukozy w prawidłowych tkankach mózgu. Badanie to nie znajduje zastosowania w pierwotnej diagnostyce guza mózgu, pozwala natomiast na przedoperacyjną ocenę stopnia złośliwości guza oraz wznowy procesu nowotworowego.

W ocenie stopnia złośliwości guza, ze względów praktycznych stosuje się skalę porównawczą — stopień gromadzenia znacznika w rzucie guza porównuje się do stopnia gromadzenia znacznika w korze mózgowej i istocie białej. Mniejsze gromadzenie znacznika w obrębie zmiany chorobowej w porównaniu do istoty białej wskazuje na I–II stopień złośliwości (wg klasyfikacji WHO), gromadzenie większe niż w korze mózgowej wskazuje na IV stopień złośliwości biologicznej, bez względu na obraz morfologiczny i histologiczny charakter guza.

U chorych po leczeniu operacyjnym i radioterapii brak gromadzenia FDG przemawia przeciwko wznowie procesu nowotworowego. Obecność ogniska gromadzenia wskazuje na wznowę lub proces zapalny (po radioterapii). Dodatni wynik badania jest więc przydatny w określeniu miejsca biopsji, celem ustalenia ostatecznego rozpoznania. Czułość badania przewyższa inne metody diagnostyczne.

Innym fenotypem nowotworowym jest zwiększona aktywność mechanizmów transportujących aminokwasy. Zatem ogniska zwiększonego gromadzenia analogów metioniny, tyrozyny, a także choliny świadczą o procesie rozrostowym. Znaczniki te charakteryzują się znacznie większą swoistością niż FDG — nie gromadzą się w obrębie zmian zapalnych, nie gromadzą się w obrębie prawidłowych struktur mózgowia.

Technika PET jest od kilku lat dostępna w Polsce. Na terenie naszego kraju działa 12 ośrodków PET. Ze względu na dostępność znaczników możliwe jest wykonywanie badań przede wszystkim z zastosowaniem FDG. Badania te są refundowane przez NFZ ze wskazaniem: podejrzenie wznowy procesu nowotworowego.

## Piśmiennictwo

- Castillo M., Smith J.K., Kwock L., Wilber K. Apparent diffusion coefficients in the evaluation of high-grade cerebral gliomas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 60–64.
- Mishra A.M., Gupta R.K., Jaggi R.S. i wsp. Role of diffusion-weighted imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of ring-enhancing intracranial cystic mass lesions. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2004; 28: 540–547.
- Field A.S., Wu Y.C., Alexander A.L. Principal diffusion direction in peritumoral fiber tracts: color map patterns and directional statistics. *Ann. NY Acad. Sci.* 2005; 1064: 193–201.
- Goebell E., Fiehler J., Ding X.Q. i wsp. Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients: a combined diffusion tensor imaging and 1-H-MR spectroscopy study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2006; 27: 1426–1431.
- Nucifora P.G., Verma R., Lee S.K., Melhem E.R. Diffusion tensor MR imaging and tractography. *Radiology* 2007; 245: 367–384.
- Young G.S. Advanced MRI of brain tumours. *Neurol. Clin.* 2007; 25: 947–973.
- Kaur B., Tan C., Brat D.J. i wsp. Genetic and hypoxic regulation of angiogenesis in gliomas. *J. Neurooncol.* 2004; 70: 229–243.
- Sugahara T., Korogi Y., Kochi M. i wsp. Correlation of MR imaging — determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1998; 171: 1479–1486.
- Law M., Cha S., Knopp E.A. i wsp. High grade gliomas and solitary metastases: Differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002; 222: 715–721.
- Sunaert S., Yousry T.A. Clinical applications of functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin. North Am.* 2001; 11: 221–236.
- Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: Insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 476–486.
- Smits M., Vernooij M.W., Wielopolski P.A. i wsp. Functional MR imaging of language processing: An overview of easy to implement paradigms for patient care and clinical research. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28: 1354–1361.

## Złośliwe glejaki mózgu — wyzwanie dla współczesnej neuroonkologii

Jacek Fijuth

Zakład Radioterapii Katedry Onkologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Gwiaździki naciekające w sposób rozlany — gwiaździki rozlany (WHO II), gwiaździk anaplastyczny (WHO III) i glejak wielopostaciowy (*glioblastoma*, WHO IV) posiadają zbliżony profil zmian molekularnych, a także zdolność do progresji nowotworów o niższym stopniu złośliwości w kierunku glejaka wielopostaciowego.

Większość gwiaździków naciekających w sposób rozlany — niezależnie od stopnia złośliwości — wykazuje obecność mutacji genu *P53* i/lub LOH 17p — zawierającego ten gen. Guzy z mutacją *P53* cechują się częstszą progresją i krótszym czasem do nawrotu i progresji. Inną, dość często stwierdzaną zmianą jest nadekspresja PDGFR $\alpha$  na poziomie mRNA, której zazwyczaj nie towarzyszy amplifikacja tego genu. Wśród innych zaburzeń molekularnych można wymienić delecje chromosomu 6 i utratę heterozygotyczności 10p i 22q. Dodatkowe zaburzenia molekularne, takie jak utrata heterozygotyczności (10q, 19q, 22q), delecje chromosomów oraz mutacje lub amplifikacje *PTEN*, *CDK4*, *EGFR P16*, *P19* i *RB* pojawiają się podczas progresji do gwiaździka anaplastycznego. Niektóre z powyższych zaburzeń korelują z rokowaniem i odpowiedzią na leczenie, przez co mogą być potencjalnie celem nowych, ukierunkowanych terapii.

W glejakach, bez względu na stopień histologicznej złośliwości, postępowanie chirurgiczne pozostaje podstawową metodą leczenia.

Stosowanie pooperacyjnej radioterapii (RT) w naciekających glejakach WHO II jest przedmiotem kontrowersji. W badaniach europejskich i amerykańskich organizacji radioterapeutycznych (EORTC i RTOG) wykazano, że pooperacyjne napromienianie wydłuża czas do progresji nowotworu, ale nie wpływa na 5-letnie, ogólne przeżycie chorych. Po makroskopowo doszczętniej resekcji chirurgicznej możliwe jest odstąpienie od pooperacyjnej radioterapii, jeżeli spełnione są wszystkie poniższe warunki:

- brak komponentu gemistocytarnego;
- wiek poniżej 40 lat;
- brak wzmocnienia kontrastowego w badaniach TK i MR.

Chorzy, którzy nie spełniają opisanych warunków oraz po częściowej resekcji guza, powinni być kwalifikowani do pooperacyjnej RT, planowanej i realizowanej trójwymiarowo (ang. *conformal RT*). W opinii wielu autorów, do pooperacyjnej radioterapii powinni być kwalifikowani chorzy starsi, w gorszym stanie neurologicznym, natomiast w przypadku chorych młodszych, bez objawów uszkodzenia układu nerwowego, zaleca się postawę wyczekującą. Rekomendowana dawka wynosi 54 Gy w punkcie ICRU w obszarze PTV, we frakcjach dziennych po 1,8 Gy. Wymagana jednorodność dawki w PTV wynosi 95–107%. W przypadku *astrocytoma gemistocyticum* zalecane jest podwyższenie dawki do 60 Gy. W każdym przypadku wymagane jest określanie dawki w obszarze skrzyżowania nerwów wzrokowych, pnia mózgu, gałek ocznych, soczewek oraz rdzenia przedłużonego (jeśli jest objęty napromienianiem). Dawki tolerancji dla narządów krytycznych wynoszą: skrzyżowanie nerwów wzrokowych — 50 Gy (jeśli guz obejmuje lub jest zlokalizowany w najbliższym sąsiedztwie skrzyżowania — 54 Gy), pień mózgu — 54 Gy, soczewki — 3 Gy (w przypadku bezpośredniego sąsiedztwa oka — 5 Gy). Zalecane jest napromienianie z zastosowaniem fotonów X. Pomimo postępu w technikach chirurgicznych i metodach planowania i przeprowadzania radioterapii gwiaździki WHO II pozostają guzami o niskiej wyleczalności, ocenianej w wieloletniej obserwacji po leczeniu. O ile przeżycie 5-letnie waha się w granicach 45–80%, to przeżycie 10-letnie obniża się do 20–45%.

W gwiaździkach anaplastycznych (WHO III), w odróżnieniu od gwiaździków rozlanych (WHO II), uzupełniająca radioterapia jest nieodzownym etapem leczenia, bez względu na doszczętność chirurgicznego usunięcia guza. Wybór strategii postępowania i stopień radykalności leczenia zależy od rokowania, w którego określeniu jest pomocny podział na grupy prognostyczne według RPA–RTOG. Podawana jest dawka 60 Gy w 30 frakcjach dziennych po 2 Gy. W celu zwiększenia skuteczności konwencjonalnej RT możliwe jest miejscowe podwyższenie dawki za pomocą stereotaktycznej radiochirurgii lub brachyterapii, z zastrzeżeniem, że w badaniach z losowym doбором chorych nie wykazano jednoznacznie wydłużenia przeżycia po eskalacji dawki promieniowania. Po makroskopowo doszczętniej resekcji guza 5-letnie przeżycie wynosi około 45%, a po biopsji jedynie 5%.

Wartość chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z radioterapią u chorych na złośliwe glejaki była w przeszłości przedmiotem kontrowersji, mimo stosunkowo dużej liczby badań, w których oceniano stosowanie obydwu



metod. Wyniki tych badań były jednak obarczone błędami metodycznymi oraz niedoskonałością diagnostyki radiologicznej i technik napromieniania. W 2002 roku opublikowano wyniki metaanalizy grupy GMT (*Glioma Meta-analysis Trialists Group*, 2002) oparte na systematycznym przeglądzie wszystkich dotychczasowych badań randomizowanych, w których u chorych po leczeniu chirurgicznym stosowano radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią (pochodne nitrozomocznika w monoterapii, jak również w schematach wielolekowych) lub samodzielnie (GMT Group, 2002). Wykazano znamienne wydłużenie przeżycia chorych leczonych z zastosowaniem chemioterapii — tzw. współczynnik ryzyka zgonu wyniósł 0,85 ( $p < 0,0001$ ), co odpowiadało obniżeniu względnego ryzyka zgonu o 15%, bezwzględnemu zwiększeniu wskaźnika przeżycia jednorocznego o 6% (40% v. 46%) i 2-letniego o 5% (15% v. 20%) oraz poprawie mediany przeżycia o 2 miesiące (podobne tendencje wykazano dla czasu przeżycia do wystąpienia progresji).

Jednoczesne zastosowanie chemioterapii i radioterapii może teoretycznie powodować apoptozę subletalnie uszkodzonych w wyniku napromieniania komórek nowotworowych oraz oddziaływać na mikroogniska nowotworu poza polem napromienianym.

W 2005 roku opublikowane zostały wyniki badania prowadzonego we współpracy *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) i *National Cancer Institute of Canada* (NCIC), w którym porównano radioterapię pooperacyjną uzupełnioną temozolomidem z wyłącznym napromienianiem. Chorzy z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego byli napromieniani do dawki 60 Gy lub poddawani radioterapii z jednoczesnym stosowaniem temozolomidu w sposób ciągły, w dobowej dawce 75 mg/m<sup>2</sup> oraz kontynuowali leczenie temozolomidem po zakończeniu radioterapii (6 cykli z podawaniem leku przez 5 dni w dobowej dawce 200 mg/m<sup>2</sup> co 28 dni). W grupie chorych otrzymujących skojarzone leczenie stwierdzono znamienne lepsze wyniki, które dotyczyły czasu przeżycia wolnego od progresji (odpowiednio: 6,9

i 5,0 miesięcy), czasu przeżycia całkowitego (odpowiednio: 14,6 i 12,1 miesiąca) oraz wskaźnika przeżycia 2-letniego (odpowiednio: 26,5% i 10,4%). W obserwacji wydłużonej do 5 lat utrzymywała się istotna różnica w przeżyciach chorych, na korzyść chorych, u których stosowano leczenie skojarzone z temozolomidem (12% v. 3%). Dodatkowo przeprowadzona analiza zależności między wynikami leczenia i metylacją genu *MGMT* (kodującego białko odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń wywołanych przez temozolomid i pochodne nitrozomocznika) wykazała znacznie większe korzyści płynące z leczenia u chorych z obecnością wspomnianej nieprawidłowości. Metylacja *MGMT* jest uznanym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na chemioterapię, a także samodzielną radioterapię i jest ewidentnym czynnikiem rokowniczym. Przeżycie 2-letnie chorych *MGMT* (-) po samodzielnej radioterapii wynosi poniżej 2%, a *MGMT* (+) po RT skojarzonej z temozolomidem wynosi 46%.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami AOTM, w przypadku chorych, którzy kwalifikują się do radioterapii w dawce 60 Gy, leczenie napromienianiem może być skojarzone z jednoczesną chemioterapią temozolomidem, zarówno w anaplastycznych glejakach WHO III, jak i w glejaku wielopostaciowym. Powyższy schemat jest objęty programem terapeutycznym NFZ.

W skąpodrzewiakach najczęściej obserwowanym zaburzeniem genetycznym jest utrata materiału genetycznego na długim ramieniu chromosomu 19(19q) i krótkim ramieniu chromosomu 1(1p). Utratę heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) na 1p lub 19q stwierdza się w 75–80%, natomiast utratę zarówno 1p, jak i 19q — w 60–70% nowotworów tej grupy. Powyższe zaburzenie łączy się ze zwiększoną wrażliwością skąpodrzewiaków na chemioterapię stosowaną według schematów PCV i CCU i jest zasadniczym, pozytywnym czynnikiem rokowniczym. Średnie przeżycie chorych na anaplastycznego skąpodrzewiaka wynosi około 60 miesięcy, w przypadku chorych LOH (+) wynosi około 8,7 roku, a u chorych LOH (-) skraca się do 2,7 roku.

