

Wieloletnie przeżycie chorych z glejakiem wielopostaciowym — opisy przypadków

Agata Rojek¹, Wojciech Lesław Zub², Marta Waliszewska-Prosół¹,
Joanna Bładowska³, Krystian Obara¹, Maria Ejma¹

¹Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

²Klinika Neurochirurgii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

³Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Glejaki wielopostaciowe należą do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego o bardzo dużym stopniu złośliwości. Czas przeżycia od rozpoznania u większości chorych wynosi jedynie kilkanaście miesięcy, a mediana przeżycia około 12 miesięcy. Jedynie 3–8% chorych żyje dłużej niż 3 lata. W pracy opisano przypadki młodego mężczyzny oraz kobiety z rozpoznaniem glejaka wielopostaciowego, którzy żyją odpowiednio 56 i 69 miesięcy. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa podjęto próbę zestawienia czynników związanych z lepszym rokowaniem i dłuższym przeżyciem chorych na glejaka wielopostaciowego.

Polski Przegląd Neurologiczny 2015; 12 (2): 107–115

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, wieloletnie przeżycie, rokowanie

Wprowadzenie

Glejaki wielopostaciowe (GBM, *glioblastoma multiforme*) należą do pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN), o dużym stopniu złośliwości zarówno pod względem histopatologicznym, jak i klinicznym. Przypisuje się mu najwyższy, IV stopień złośliwości według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Stanowi

10–18% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych i 50–60% nowotworów gleju gwiaździstego [1, 2]. Roczna zapadalność na GBM wynosi około 5 przypadków na 100 tys. osób [3]. Częstość występowania u dorosłych wzrasta z wiekiem, a najwyższa zachorowalność przypada na 5. i 6. dekadę życia [3, 4].

Wyróżnia się dwie postaci GBM — pierwotną i wtórną [5, 6]. Pierwsza z nich występuje najczęściej u osób powyżej 55. roku życia. Charakteryzuje się szybką manifestacją kliniczną i odpowiada guzom powstającym *de novo*, które już w początkowym okresie wzrostu prezentują utkanie typowe dla GBM. W postaci wtórnej, dotyczącej zwykle osób poniżej 45. roku życia, guz rozwija się na podłożu glejaka o niższym stopniu złośliwości. W tych przypadkach czas transformacji do formy złośliwej i manifestacji klinicznej może wynosić 1–10 lat (średnio 4–5 lat). Oba podtypy GBM różnią się również profilem molekularnym, determinującym transformację nowotworową i rokowanie [5, 7, 8]. W glejaku pierwotnym częstą nieprawidłowością jest amplifikacja lub nadekspresja receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) oraz białka MDM2, utrata heterozygotyczności na chromosomach 10p i 10q, delecja supresorowego p16, kontrolującego wzrost komórek przez inhibicję kinaz CDK4 i CDK6 oraz delecja supresorowego PTEN na chromosomie 10. Wtórny glejak niejednokrotnie jest związany z mutacją genu białka p53, utratą heterozygotyczności na chromosomach 10q, 17p, 19q oraz nadekspresją receptora czynnika płytkowego [1, 7].

Adres do korespondencji:

lek. Agata Rojek

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

e-mail: agataajak@op.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 107–115

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

Obraz makroskopowy GBM jest niejednorodny. W obrębie tego samego guza obserwuje się zmienne utkanie histologiczne oraz duże zróżnicowanie komórkowe z wyraźną atypią i bardzo licznymi podziałami komórkowymi. Cechą reprezentatywną rozrostu jest jego naciekający charakter, znamienna angiogeneza z tworzeniem struktur kłębuszkowatych, niekontrolowana aktywność proliferacyjna, obecność ognisk martwicy otoczonych strefami pseudopalisad oraz ognisk krwotocznych o różnym czasie powstania. Glejak wielopostaciowy bywa niekiedy tak mocno unaczyniony, że przypomina malformację naczyniową lub zawał mózgu ze strefą nadmiernego przepływu krwi [9]. Guz może rozwinąć się w dowolnej okolicy mózgu, zazwyczaj jednak jest zlokalizowany nadnamiotowo. Zwykle wykazuje rozrost w kierunku podkorowym. Rzadko daje przerzuty poza OUN [1].

Rokowanie w GBM jest niepomyślne, niezależnie od stosowania optymalnego, zgodnego z aktualnym stanem wiedzy leczenia. Większość chorych przeżywa jedynie kilkanaście miesięcy, umiera najczęściej po około 15 miesiącach od ustalenia rozpoznania a mediana przeżycia jest określana na 11–12 miesięcy [3, 10]. Jak wynika z badań, tylko 3–8% chorych żyje dłużej niż 3 lata [3, 11]. Taki okres przeżycia, równy i większy niż 2,5–3 lat od ustalenia rozpoznania jest określany mianem wieloletniego przeżycia (LTS, *long-term survival*) [12–15].

W niniejszej pracy przedstawiono 2 przypadki chorych z rozpoznaniem GBM — młodego mężczyzny oraz kobiety — którzy żyją, odpowiednio, 56 i 69 miesięcy. Pooperacyjny okres bez wznowy guza w pierwszym przypadku wynosił 39 miesięcy, zaś w drugim stosowano jedynie leczenie zachowawcze. Na podstawie danych z piśmiennictwa w dyskusji autorzy przeprowadzili analizę czynników wpływających na dłuższe przeżycie chorych na GBM.

Opisy przypadków

Przypadek 1.

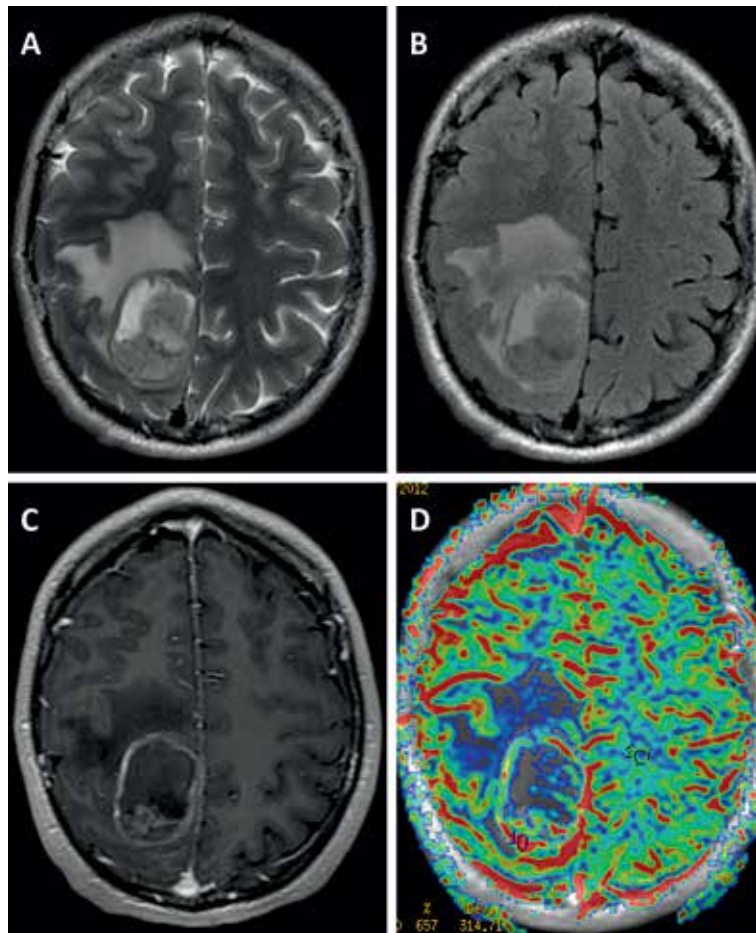
U 32-letniego, uprzednio zdrowego mężczyzny, po 12-godzinnym locie samolotem wystąpił po raz pierwszy w życiu ogniskowy napad Jacksonowski, z wtórnym uogólnieniem i następowym stanem pomrocznym. W badaniu neurologicznym stwierdzono objawy lewostronne; wygładzony fałd nosowo-wargowy, niewielki niedowład połowiczny kończyn z przewagą w kończynie dolnej, nieco obniżone napięcie mięśniowym, żwawszymi odruchami głębokimi oraz objawem

Babińskiego. W rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy wykazano obecność niejednorodnego guza o wymiarach $3,0 \times 4,2 \times 4,4$ cm, zlokalizowanego przyszczałkowo, w prawej okolicy ciemieniowej, otoczonego strefą obrzęku (ryc. 1). Siostra i matka pacjenta miały zdiagnozowanego czerniaka.

Zastosowano leczenie operacyjne — prawostronną kraniotomię ciemieniową z makroskopowo całkowitym usunięciem guza. W badaniu histopatologicznym: GBM IV stopnia. W 2. dobie po zabiegu obserwowano napad Jacksonowski. Do leczenia włączono karbamazepinę. Dodatkowo zastosowano napromienianie i chemioterapię temozolomidem.

W kolejnych latach chory pozostawał pod stałą opieką poradni onkologicznej. Był aktywny zawodowo. Czuł się dobrze, nie zgłaszał bólu głowy ani innych dolegliwości. W badaniu neurologicznym utrzymywał się nieznaczny niedowład lewych kończyn oraz dyskretne upośledzenie sprawności chodu. Co 6–12 miesięcy wykonywano kontrolne badania MRI głowy — obraz mózgowia pozostawał stabilny; w prawej okolicy ciemieniowej obecna była łoża pooperacyjna otoczona obszarem gliozy, nie obserwowano ognisk wzmożonej perfuzji ani innych cech wznowy procesu nowotworowego.

Po 40 miesiącach od zabiegu neurochirurgicznego stan chorego się pogorszył. Skarżył się na utrzymujące się od około 3 tygodni zaburzenia chodu i równowagi. Był w pełni zorientowany, nawiązywał logiczny kontakt słowny, miał jednak podwyższony nastrój. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wówczas nieznaczną asymetrię ust na niekorzyść strony lewej, niewielki niedowład lewej kończyny górnej ze spastycznym napięciem mięśniowym i wygórowanymi odruchami głębokimi, bez patologicznych objawów piramidowych. Obecne były: dyskretne drżenie pozycyjne i zamiarowe kończyn, mniej sprawne ruchy naprzemienne lewej kończyny górnej, chwiejna próba Romberga oraz niepewny chód na szerszej podstawie. Chorego hospitalizowano. W kontrolnym MRI głowy wykazano guzowatą zmianę o wymiarach około $4,3 \times 5,4 \times 3,0$ cm, zlokalizowaną pośrodkowo w obu półkulach, obejmującą ciało modzelowate, sklepienie i okolice przegrody przezroczystej. Zmiana ta wpuklała się do części centralnych komór bocznych, ulegała niejednorodnemu wzmocnieniu kontrastowemu, głównie w części obwodowej; w obszarze centralnym obraz odpowiadał martwicy. Guz był otoczony strefą obrzęku, która obejmowała istotę białą cen-



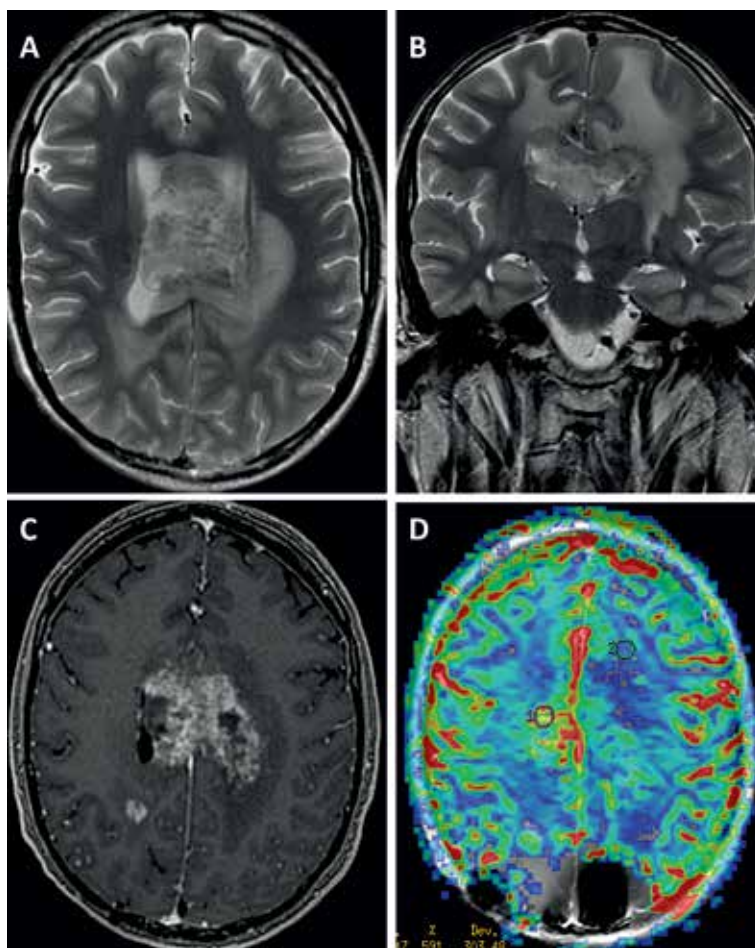
Rycina 1A–D. Rezonans magnetyczny głowy: obrazy T2-zależny (A) oraz FLAIR (B) w projekcji osiowej, obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C), badanie PWI — mapa perfuzji (D). W okolicy ciemieniowej prawej przystrzałkowo widoczny owalny niejednorodny guz, ulegający niejednorodnemu, obwodowemu wzmocnieniu kontrastowemu. W badaniu PWI zmiana wykazuje cechy hiperperfuzji z podwyższeniem parametru względnej objętości krwi mózgowej (rCBV, *relative cerebral blood volume*) do 6,0; PWI (*perfusion weighted imaging*) — obrazowanie perfuzyjne metodą rezonansu magnetycznego

trum semiovale, a po lewej stronie dochodziła do jąder podstawy. Zobrazowano również dodatkowy obszar rozrostu na sklepistości prawej okolicy ciemieniowej o wymiarach około $0,9 \times 1,1 \times 1,5$ cm. W obu ogniskach były widoczne cechy hiperperfuzji z podwyższeniem parametru względnej objętości krwi mózgowej (rCBV, *relative cerebral blood volume*) i wzmożonym współczynnikiem perfuzji, odpowiadającym zmianom krwotocznym (ryc. 2). W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) zarejestrowano w obu okolicach centralno-ciemieniowo-potylicznych zmiany napadowe, uogólniające się i nasilające w czasie prób aktywnych. Chorego nie zakwalifikowano do ponownego zabiegu neurochirurgicznego. Włączono intensywne leczenie przeciwozrękowe (deksametazon 40 mg/d., 20% r-r mannitol 500 ml/d.,

furosemid 40 mg/d.), suplementację elektrolitami i inhibitorami pompy protonowej. W czasie hospitalizacji stan pacjenta pozostawał stabilny, nie uzyskano jednak znaczącej poprawy w zakresie zaburzeń równowagi i sprawności chodu.

Miesiąc po stwierdzeniu wznowy GBM u chorego 2-krotnie wykonano zabieg stereo-radiochirurgiczny w Centrum Onkologii w Gliwicach. Uzyskano zmniejszenie niedowładu lewej kończyny górnej, ustąpienie zawrotów głowy oraz ogólną poprawę samopoczucia. W kolejnych miesiącach pacjent przebywał w warunkach domowych, był samodzielny. Kontrolne obrazy MRI mózgowia miały charakter stabilny.

Osiem miesięcy po leczeniu stereotaktycznym u chorego ponownie obserwowano nasilenie objawów deficytu neurologicznego



Rycina 2A–D. Kolejne badanie rezonansu magnetycznego głowy: obraz T2-zależny w projekcji osiowej (A) oraz czołowej (B), obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C), badanie PWI — mapa perfuzji (D). W kontrolnym badaniu MRI widoczny rozległy naciek nowotworowy obejmujący pień ciała modzelowatego oraz wrastający do światła komór bocznych. Po podaniu kontrastu guz ulega niejednorodnemu, głównie obwodowemu wzmocnieniu. W badaniu PWI cechy hiperperfuzji z podwyższeniem parametru względnej objętości krwi mózgowej (rCBV, *relative cerebral blood volume*) do około 5,9. W okolicy ciemieniowej prawej na sklepieniu widoczne kolejne ognisko nacieku nowotworowego; PWI (*perfusion weighted imaging*) — obrazowanie perfuzyjne metodą rezonansu magnetycznego

w postaci niedowładu połowicznego lewostronnego i zaburzeń równowagi. Podjęto decyzję o kolejnym cyklu leczenia temozolomidem. Jednak z uwagi na zaburzenia obrazu krwi i układu krzepnięcia po podaniu pierwszej dawki leku chemioterapię przerwano. Obecnie, w 56. miesiącu od rozpoznania GBM, chory oczekuje na ponowną kwalifikację do chemioterapii po uzyskaniu poprawy w zakresie parametrów hematologicznych. Zgłasza okresowe zawroty głowy. W badaniu neurologicznym stwierdza się zaburzenia mowy o typie afazji mieszanej, umiarkowany niedowład połowiczny lewostronny oraz miernie nasilone zaburzenia równowagi. Chory porusza się samodzielnie w obrębie mieszkania.

Przypadek 2.

Pięćdziesięcioletnia kobieta zachorowała w wieku 49 lat. Została wówczas przyjęta na oddział neurologiczny po czwartym w ciągu pół roku ogniskowym, wtórnie uogólnionym napadzie padaczkowym, rozpoczynającym się prężeniami prawej kończyny górnej. W badaniu neurologicznym poza dyskretną asymetrią ust na niekorzyść prawej strony oraz niedoczulicą połowiczną prawostronną nie stwierdzono odchyłań od normy. W zapisie EEG zarejestrowano wysokonapięciowe i ostrowierzchołkowe fale wolne 1,5–2 Hz w lewej okolicy skroniowo-ciemieniowej. W badaniach obrazowych głowy (tomografia komputerowa, MRI) wykazano zmiany naciekowe, słabo wzmacniające się po kontraście,

obejmujące lewy płąt ciemieniowy, skroniowy i potyliczny oraz ciało modzelowate. Główna masa guza była zlokalizowana w okolicy rogu tylnego lewej komory bocznej. Struktury środkowe były przemieszczone w prawo o 0,6 cm. Dodatkowo wrzucie kory mózgowej lewego płata ciemieniowego był widoczny drugi guz o średnicy 14 mm. Chorej nie zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego, jedynie do biopsji stereotaktycznej. Do leczenia włączono kwas walproinowy oraz deksametazon. Na podstawie obrazu histopatologicznego bioptatu rozpoznano GBM (IV stopień wg WHO). Zastosowano skojarzoną terapię temozolomidem i napromienianiem. Przeprowadzono radykalną radioterapię z modulacją intensywności wiązki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) — obszar guza z marginesem $D_c = 60$ Gy/w 30 frakcjach, w II etapach; aparat Clinac Z, fotony 6 MeV — po zakończeniu której kontynuowano monoterapię temozolomidem (kolejne 6 cykli).

W kontrolnym badaniu MRI przeprowadzonym pół roku po rozpoznaniu choroby, po zakończeniu leczenia skojarzonego, w trakcie monoterapii temozolomidem, wykazano niedużą progresję masy guza wokół lewego trójkąta komorowego i w ciele modzelowatym po lewej stronie. Przemieszczenie struktur środkowych nie uległo nasileniu. Nie zmieniła się także wielkość guza zlokalizowanego obwodowo w lewym płacie ciemieniowym.

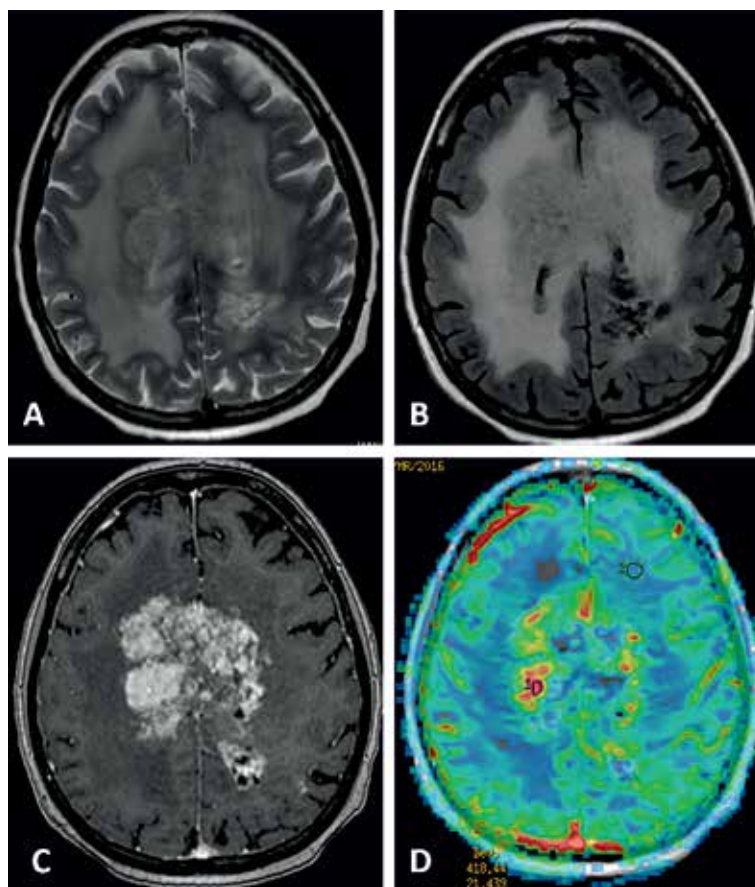
W kolejnych miesiącach stan neurologiczny chorej był stacjonarny. W kolejnych obrazach MRI obserwowano dyskretny wzrost guza oraz podwyższenie intensywności jego wzmocnienia kontrastowego. W badaniu perfuzyjnym stwierdzono wówczas strefy znacznie podwyższonej perfuzji, świadczące o wysokiej aktywności procesu rozrostowego. Jednak w badaniach MRI przeprowadzonych w okresie 9–24 miesięcy od zachorowania strefa wzmocnienia kontrastowego, cechy obrzęku oraz rozmiary drugiego guza uległy stopniowemu zmniejszeniu. Dwa lata od rozpoznania GBM strefa wzmocnienia kontrastowego wokół trójkąta komorowego lewego i w obrębie ciała modzelowatego była niewielka, guz w lewym płacie ciemieniowym nie był widoczny, a struktury środkowe mózgu nie były przemieszczone w osi dwubocznej. W kolejnych latach stan kliniczny chorej i obrazy MRI jej mózgowia były stabilne.

W 54. miesiącu (po 4,5 roku) od zachorowania pomimo dobrego samopoczucia pacjentki w badaniu MRI wykazano progresję procesu rozrostowego mózgu (ryc. 3). Ponownie zastosowano chemioterapię — kursy temozolomidu i PCV (lomustyna,

winkrystyna, prokarbazyna), które kontynuowano przez kolejne 11 miesięcy. Mimo leczenia stan chorej pogarszał się, stwierdzano progresję zmian w badaniach obrazowych mózgowia. W 67. miesiącu choroby pacjentka przestała chodzić, nie komunikowała się z otoczeniem. Została przyjęta do Kliniki Neurologii po uogólnionym napadzie padaczkowym. Wówczas nie nawiązywała kontaktu słownego, nie spełniała poleceń, głowę i gałki oczne miała skierowane w prawo, źrenice były równe i prawidłowo reagowały na światło. W badaniu przedmiotowym stwierdzono ośrodkowe uszkodzenie lewego nerwu twarzowego, porażenie lewej kończyny górnej z niższym napięciem mięśniowym i słabszymi odruchami głębokimi, w pozostałych kończynach napięcie było spastycznie podwyższone, odruchy głębokie żwawe, stwierdzano także obustronnie dodatni objaw Babińskiego. W MRI głowy stwierdzono rozległy naciek nowotworowy, obejmujący ciało modzelowate i szerzący się na wyściółkę komór bocznych oraz istotę białą okolic czołowych i ciemieniowych (ryc. 3). Po włączeniu intensywnego leczenia przeciwobrzękowego uzyskano poprawę stanu świadomości chorej (spełniała proste polecenia, na pytania odpowiadała pojedynczymi słowami), ustąpił przymusowy zwrot głowy i gałek ocznych, nadal utrzymywało się porażenie lewej kończyny górnej oraz głęboki niedowład lewej kończyny dolnej. W 69. miesiącu choroby pacjentkę przekazano do ośrodka medycyny paliatywnej i hospicyjnej.

Dyskusja

Glejak wielopostaciowy należy do najczęściej występujących guzów wewnątrzczaszkowych, mającym jednocześnie najbardziej agresywny przebieg. Charakteryzuje się szczególnie wysoką inwazyjnością, częstymi nawrotami, gwałtownym rozrostem, z niszczeniem przylegających tkanek. Postęp choroby jest szybki, jakość życia niska, a umieralność wysoka. Leczenie GBM jest utrudnione z wielu przyczyn. Naciekający rozrost guza uniemożliwia jego całkowitą resekcję. Ze względu na trudności związane z przejściem leków przez barierę krew–mózg problematyczne jest dobranie odpowiedniej dawki chemioterapii, co może zwiększać ryzyko reakcji toksycznych. Z kolei radioterapia wiąże się z istotnymi działaniami ubocznymi, związanymi z uszkodzeniem sąsiadujących struktur anatomicznych, a u niektórych chorych można zaobserwować zjawisko radiooporności [3, 16]. Mimo licznych



Rycina 3A–D. Rezonans magnetyczny głowy: obraz T2-zależny (A) oraz FLAIR (B) w projekcji osiowej, obraz T1-zależny po podaniu środka kontrastowego (C), badanie PWI — mapa perfuzji (D). W obrębie ciała modzelowatego widoczna jest niejednorodna strefa nacieku nowotworowego, który szerzy się wzdłuż wyściółki komór bocznych oraz na istotę białą okołokomorową. Po podaniu kontrastu obszar nacieku nowotworowego ulega niejednorodnemu wzmocnieniu (C). W badaniu PWI zmiana wykazuje cechy hiperperfuzji z podwyższeniem parametru względnej objętości krwi mózgowej (rCBV, *relative cerebral blood volume*) do 25,5; PWI (*perfusion weighted imaging*) — obrazowanie perfuzyjne metodą rezonansu magnetycznego

prób stosowania nowych metod leczenia, postępu technik zabiegowych oraz radio- i chemioterapii, nie znaleziono dotąd skutecznej metody leczenia GBM, a średni czas przeżycia chorych z tym typem nowotworu nie uległ istotnemu wydłużeniu [3, 17]. W dostępnym piśmiennictwie istnieją jednak doniesienia o chorych żyjących długo (chorzy z LTS), nawet ponad 20 lat od czasu ustalenia rozpoznania lub operacyjnego leczenia GBM [4, 11, 18, 19]. Pacjenci opisani w niniejszej pracy również należą do grupy chorych z LTS, ponieważ żyją już prawie 5 i 6 lat od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

W badaniach epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 2000–2009 wśród 14 675 chorych na GBM, wykazano niewielkie wydłużenie okresu przeżycia w analizowanej dekadzie [3]. W 2000 roku mediana przeżycia wynosiła

9 miesięcy, podczas gdy w latach 2008 i 2009 — 13 miesięcy. Krótszy okres przeżycia obserwowano u mężczyzn, osób powyżej 75. roku życia, stanu wolnego, rasy kaukaskiej, a także u chorych, u których nie zastosowano napromieniania, w przypadkach guzów o średnicy większej niż 3 cm, zlokalizowanych centralnie lub obustronnie. Czynnikiem rokowniczo korzystnym była makroskopowo całkowita resekcja guza w przeciwieństwie do subtotalnego zabiegu lub wykonania jedynie biopsji. Zastosowanie dodatkowego leczenia temozolomidem, obok leczenia neurochirurgicznego i radioterapii, zwiększyło wskaźnik średniego przeżycia z 12,1 do 14,6 miesiąca [17]. Wśród czynników poprawiających rokowanie wymienia się: młodszy wiek w momencie zachorowania, płeć żeńską, obecność komponenty oligodendroglowej i wielkokomórkowość guza, jego niski

indeks proliferacyjny, małą podatność na zmiany genetyczne białka p53, niską aktywność EGFR oraz niskie wartości proliferacji białka Ki-67, które jest wskaźnikiem komórkowego rozplemu [13, 14, 20, 21]. Istnieją sugestie, że korzystnym czynnikiem rokowniczym może być również wyższy przedoperacyjny wskaźnik skali sprawności według Karnofsky'ego, określającej stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową [10]. Zaobserwowano także, że na rokowanie mogą mieć wpływ warunki socjoekonomiczne oraz rodzaj zatrudnienia chorego [3, 21].

Jak wynika z licznych obserwacji, znaczącym czynnikiem prognostycznym przeżycia w GBM jest wiek [3–5, 21]. Amelot i wsp. [11] stwierdzili, że średni wiek w chwili rozpoznania guza był istotnie wyższy w grupie chorych bez LTS w porównaniu z LTS (60 vs. 51 lat, $p < 0,03$). Wykazano również, że u chorych powyżej 75. roku życia ryzyko zgonu wzrasta nawet pięciokrotnie [11]. Lacroix i wsp. [22] potwierdzili tendencję do skracania się czasu przeżycia chorych z GBM wraz z wiekiem. W ich obserwacjach średnia długość przeżycia wynosiła: 15,9, 10,6 i 8,1 miesiące odpowiednio dla grup osób w wieku do 45.; między 46. a 64. oraz powyżej 65. roku życia. W badaniach Tanaki i wsp. [23] średni okres przeżycia po rozpoznaniu GBM wynosił 11,5 miesiąca u chorych przed 70. rokiem życia, natomiast 3,5 miesiąca u chorych po 80. roku życia. Negatywny wpływ wieku na rokowanie w GBM ma zapewne wieloczynnikowe podłoże. Wiąże się między innymi z częstym współistnieniem innych schorzeń oraz ograniczeniem możliwości podania agresywnej, multimodalnej terapii u osób w podeszłym wieku [23]. Istnieją również obserwacje wskazujące, że GBM u starszych chorych może mieć niekorzystny profil genetyczny, negatywnie wpływający na przebieg choroby [24].

W badaniach genetycznych GBM wykazano dwie możliwe drogi transformacji nowotworowej związane z mutacją genu *p53*, takie jak utrata heterozygotyczności (9q, 10q, 13q, 17q, 19q, 22q), delecje chromosomów lub amplifikacje fragmentów DNA kodujących geny: *PTEN*, *CDK4*, *EGFR P16*, *P19* i *RB* [1, 4, 9, 16, 25]. Poszukiwane są natomiast specyficzne mutacje genowe, charakterystyczne tylko dla chorych na GBM z długoletnim przeżyciem. Wykazano, że ważnym prognostycznym markerem lepszego rokowania i zwiększonego prawdopodobieństwa długoterminowego przeżycia chorych z GBM jest metylacja promotora MGMT (*O6-methylguanine*

DNA methyltransferase) [11, 26–29]. MGMT jest białkiem, które bierze udział w bezpośredniej naprawie DNA. Usuwa grupy alkilowe z niektórych pozycji w zasadach DNA. Po przeniesieniu grupy alkilowej ulega trwałej modyfikacji, a następnie degradacji. Wysoki wskaźnik metylacji promotora MGMT stwierdzono u chorych z LTS (60–77,8%) w przeciwieństwie do chorych bez LTS (45%) [11, 26, 27, 29, 30].

W badaniu przeprowadzonym przez Hartmana i wsp. [26], wykazano zwiększony odsetek mutacji genu dla dehydrogenazy izocytrynianowej (*IDH1*, *isocitrate dehydrogenase 1*) w komórkach GBM. Enzym ten wchodzi w skład cyklu Krebsa, katalizuje przekształcenie izocytrynianu w α -ketoglutaran, który jest substratem kaskady fosforylacji oksydacyjnych (w tym dla hydroksylaz prolinowych). W warunkach prawidłowego stężenia tlenu w komórce rozkłada podjednostkę α czynnika indukującego hipoksję 1 (*HIF1*, *hypoxia inducible factor 1*), zapobiega negatywnym skutkom niedoboru tlenu w komórce i przyczynia się do powstania wysokoenergetycznych nukleotydów ATP i GTP [26, 31]. Następstwem mutacji genu *IDH1* jest zmniejszenie jego aktywności, a zatem zmniejszenie stężenia α -ketoglutaranu oraz działania hydroksylaz prolinowych. Nie dochodzi wówczas do tworzenia się *HIF1* w komórce, co sprawia, że komórka ta nie posiada fizjologicznych mechanizmów zapobiegających następstwom hipoksji [31]. W konsekwencji stan ten wpływa na zmianę przepuszczalności naczyń, proliferację i migrację komórek śródbłonna, uwalnianie czynników wzrostu i rozszerzenia naczyń, co stwarza warunki do kancerogenezy [11, 26, 31, 32]. Istnieją doniesienia wskazujące, że mutacja *IDH1* lub *IDH2* częściej występują u chorych z LTS i są uznawane za czynnik zwiększający czas przeżycia [26, 33–35]. Gerber i wsp. [34] uważają, że mutacja *IDH* wpływa na poprawę rokowania krótkoterminowego, natomiast przeżycie ponad 4-letnie nie wymaga jej obecności. Molenaar i wsp. [36] wykazali, że współistnienie mutacji *IDH* i metylacji MGMT zwiększa prawdopodobieństwo dłuższego przeżycia w porównaniu z izolowaną obecnością jednej z tych mutacji.

W badaniach molekularnych pierwotnego GBM wyodrębniono 1473 geny, wśród których przynajmniej 43 miały znacząco różny stopień ekspresji w zależności od czasu przeżycia chorych [37]. Wykazano korelację między genotypem guza a czasem przeżycia. W podgrupie chorych z LTS zaobserwowano zwiększenie aktywności genów

kodujących białka biorące udział w procesach sygnalizacji międzykomórkowej, interakcjach zewnątrzkomórkowej macierzy, wzroście i metabolizmie komórkowym oraz reakcjach na stres. Autorzy sugerowali, że komórki GBM u chorych z LTS mogą mieć mniej rozregulowane fizjologiczne procesy komórkowe, być bardziej wrażliwe na zewnętrzną modulację i bardziej podatne na działanie obronnych procesów immunologicznych. To z kolei może spowolnić replikację DNA, a także wpłynąć na zmniejszenie agresywności guza oraz względne wydłużenie przeżycia chorych [37].

Najnowsze badania doprowadziły do poznania funkcji białka tenascyny C w rozwoju GBM. Tenascyna C, nazywana również antygenem macierzy zewnątrzkomórkowej GBM, fizjologicznie występuje w mózgu człowieka w okresie życia płodowego [38]. Bierze udział w rozwoju struktur nerwowych, następnie jej aktywność zanika. Dzięki technikom biologii molekularnej udowodniono, że tenascyna C jest obecna w nowotworach OUN u dorosłych, w szczególności u chorych na GBM. Została zidentyfikowana w sąsiedztwie patologicznych naczyń krwionośnych. Pełni funkcję aktywatora angiogenezy oraz degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej, tworząc dogodne warunki do rozprzestrzeniania się nowotworu i potęgując jego inwazyjność. Reulen i wsp. [39] zastosowali metodę radioimmunoterapii z użyciem monoklonalnego przeciwciała przeciwko tenascynie, znakowanego Jodem-131 i Itrem-90 (¹³¹I-MAB). Lek podawano po leczeniu operacyjnym i konwencjonalnej radioterapii w kilkukrotnych cyklach do jamy posekcyjnej. Uzyskano wydłużenie mediany okresu przeżycia z 18,9 do 25,3 miesiąca.

W szeroko zakrojonych badaniach poszukuje się biomarkerów korzystnego rokowania w GBM. Dokładna analiza kliniczna, radiologiczna oraz charakterystyka molekularna guza u chorych z LTS może dostarczyć informacji pomocnych w przygotowywaniu nowych metod leczenia. Nadal jednak nie znamy jednoznacznych czynników mogących wpływać na dłuższe, nawet wieloletnie, przeżycie niektórych chorych z tym typem guza.

PIŚMIENNICTWO

- Ejma M., Waliszewska-Prosół M., Hofman A. i wsp. Rare clinical form of glioblastoma multiforme. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2014; 27: 316–324.
- Ortega A., Nuño M., Walia S. i wsp. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma. *J. Clin. Neurosci.* 2014; 21: 1709–1713.
- Pan W., Ferguson S., Lam S. Patient and treatment factors associated with survival among adult glioblastoma patients: a USA population-based study from 2000–2010. *J. Neurosci.* 2015; 22: 1575–1581.
- Liebert W., Szymaś J., Majewski T. i wsp. Long-term survival of a patients with glioblastoma multiforme. Case report. *Neuroskop* 2007; 9: 44–50.
- Klonowicz M., Spych M., Fijuth J. Pooperacyjna radiochemioterapia — nowy standard w leczeniu glejaka wielopostaciowego? *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 28–31.
- Kleihues P., Louis D.N., Schaithauer B.W. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002; 61: 215–225.
- Jesionek-Kupnicka D., Pasz-Walczak G., Kordek R. Molecular alterations in glioblastoma multiforme: new directions and prospects. *Współcz. Onkol.* 2004; 8: 313–316.
- Cairncross J., Ueki K., Zlatescu M. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J. Nat. Cancer Inst.* 1998; 90: 1473–1479.
- Walecki J., Chojnacka E. Imaging diagnostic of brain tumors. Part I — neuroepithelial tumors. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 3: 178–179.
- Krex D., Klink B., Hartmann Ch. i wsp. Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* 2007; 130: 2596–2606.
- Amelot A., De Cremoux P., Quillien V. IDH-Mutation is a weak predictor of long-term survival in glioblastoma patients. *PLoS One* 2015; 10: e0130596.
- Gaist D., Hallas J., Friis S. i wsp. Statin use and survival following glioblastoma multiforme. *Cancer Epidemiol.* 2014; 38: 722–727.
- Smoll N., Schaller K., Gautschi O. J. *Clin. Neurosci.* 2013; 20: 670–675.
- Scott J., Rewcastle N., Brasher P. i wsp. Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 183–188.
- Johnson D., Ma D., Buckner J. i wsp. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. *Cancer* 2012; 118: 5608–5613.
- Soni V., Jain A., Khare, P. i wsp. Potential approaches for drug delivery to the brain: Past, present, and future. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2010; 27: 187–236.
- Strupp R., Mason W., van den Bent M. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 987–996.
- Kumar A., Deopujari Ch., Karmarkar V. i wsp. A case of glioblastoma multiforme with long term survival: Can we predict the outcome? *Turkish Neurosurg.* 2012; 22 (supl. 3): 378–381.
- Lundar T., Due-Tonnessen B., Egge A. Neurosurgical treatment of brain tumors in the first 6 months of life: long-term follow-up of a single consecutive institutional series of 30 patients 2015. *Child Nerv. Syst.* 2015; 31: 2283–2290.
- Das P., Puri T., Jha P. i wsp. A clinicopathological and molecular analysis of glioblastoma multiforme with long-term survival. *J. Clin. Neurosci.* 2011; 18: 66–70.
- Maa X., Lv Y., Liu J. i wsp. Survival analysis of 205 patients with glioblastoma multiforme: Clinical characteristics, treatment and prognosis in China. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16: 1595–1598.
- Lacroix M., Abi-Said D., Fourny D. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurgery* 2001; 95: 190–198.
- Tanaka S., Meyer F., Buckner J. Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *Neurosurgery* 2013; 118: 786–798.
- Batchelor T., Betensky R., Esposito J. i wsp. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 228–233.
- Puzzilli F., Ruggeri A., Mastronardi L. Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma. Case report. *Neurosurgery* 2001; 4: 605–611.
- Hartmann C., Hentschel B., Simon M. i wsp. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 5146–5157.
- Hegi M., Diserens A., Gorlia T. i wsp. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 997–1003.
- Shah N., Lin B., Sibenaller Z. i wsp. Comprehensive analysis of MGMT promoter methylation: correlation with MGMT expression and clinical response in GBM. *PLoS One* 2011; 6: e16146.
- Gilbert M., Wang M., Aldape K. i wsp. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4085–4091.
- Martinez R., Schackert G., Yaya-Tur R. i wsp. Frequent hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in long-term survivors of glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* 2007; 83: 91–93.

31. Potemski P. The molecular basis for treatment of gliomas. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 73–78.
32. Yan H., Parsons D.W., Jin G. i wsp. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 765–777.
33. Cheng H., Yue W., Xie C. i wsp. IDH1 mutation is associated with improved overall survival in patients with glioblastoma: a meta-analysis. *Tumor Biol.* 2013; 34: 3555–3559.
34. Gerber N., Goenka A., Turcan S. i wsp. Transcriptional diversity of long-term glioblastoma survivors. *Neurooncology* 2014; 16: 1186–1195.
35. Reifenberger G., Weber R., Rieher V. i wsp. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int. J. Cancer* 2014; 135: 1822–1831.
36. Molenaar R., Verbaan D., Lamba S. i wsp. The combination of IDH1 mutations and MGMT methylation status predicts survival in glioblastoma better than either IDH1 or MGMT alone. *Neurooncology* 2014; 16: 1263–1273.
37. Marko N.F., Toms S.A., Barnett G. i wsp. Genomic expression patterns distinguish long-term and short-term glioblastoma survivors: a preliminary feasibility study. *Genomics* 2008; 91: 395–406.
38. Mazur E., Kopczyńska E., Makarewicz R. Potencjalne zastosowanie tenascyny C w diagnozowaniu i leczeniu nowotworów. *J. Oncol.* 2013; 63: 463–475.
39. Reulen H., Poepperl G., Goetz C. i wsp. Long-term outcome of patients with WHO grade III and IV gliomas treated by fractionated intracavitary radioimmunotherapy. *J. Neurosurg.* 2015; 123: 760–770.