

Rozdział 13

NOWOTWORY WEWNĄTRZCZASZKOWE

ASTROCYTOMA (GWIAZDZIAK) ROZLANY (WHO II°) I ASTROCYTOMA ANAPLASTYCZNY (WHO III°)

*Radziszław Kordek, Paweł P. Liberski,
Jacek Fijuth, Maciej Krzakowski*

Wcześniejsze klasyfikacje w różny sposób kategoryzowały nowotwory linii astrocytarnej. Także w klinice stosowano określenia dość trudne do akceptacji w zgodzie z dzisiejszą wiedzą: gwiazdziaak pnia, gwiazdziaak rozlany łagodny lub gwiazdziaak I/II. Należy podkreślić, że *astrocytoma* naciekające w sposób rozlany diametralnie różnią się od gwiazdziaaków włosowatokomórkowych (ang. *pilocytic astrocytoma*), a rozróżnienie tych nowotworów ma istotne znaczenie diagnostyczne i kliniczne (Burger i wsp., 1996; Giannini i wsp., 1999; Lang i wsp., 1994; Patt i wsp., 1996; Burger i Scheithauer, 2007).

W klasyfikacji WHO grupa ***astrocytoma naciekających w sposób rozlany*** (ang. *diffusely infiltrating astrocytomas*) obejmuje następujące nowotwory: ***astrocytoma rozlany*** (ang. *diffuse astrocytoma WHO grade II*), ***astrocytoma anaplastyczny*** (ang. *anaplastic astrocytoma WHO grade III*) i ***glejak wielopostaciowy*** (ang. *glioblastoma WHO grade IV*) (Cavenee i wsp., 2000). 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 *glioblastoma*.

W tym podrozdziale zostaną zaprezentowane dwa typy *astrocytoma*: *astrocytoma rozlany* i *astrocytoma anaplastyczny*. *Glioblastoma* został przedstawiony w osobnym rozdziale.

Astrocytoma rozlany jest najlepiej zróżnicowanym nowotworem z tej grupy. Charakteryzuje się wolnym wzrostem i rokuje najlepiej, nie powinien być jednak traktowany jako rozrost łagodny (patrz poniżej). Z kolei *astrocytoma anaplastyczny* wykazuje cechy złośliwo-

ści histologicznej, jednak nie ma diagnostycznych cech glejaka wielopostaciowego, tj. martwicy „palisadowej” i/lub proliferacji endotelialnej.

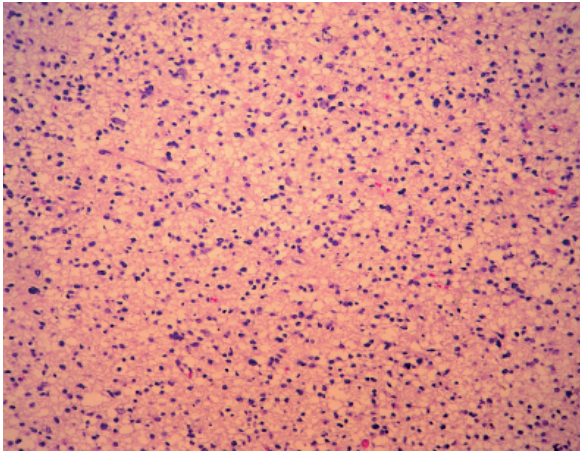
Istotną cechą tych nowotworów jest wysokie ryzyko progresji *astrocytoma* GII poprzez stadium *astrocytoma anaplastyczny* do *glioblastoma*. Nawet *astrocytoma rozlany* GII rokuje stosunkowo niekorzystnie: w wyniku pierwotnego zaawansowania lub nawrotów i progresji większość chorych umiera w ciągu 10 lat, a średnie przeżycie wynosi ok. 8 lat. Jest to rokowanie porównywalne z niektórymi rakami. Rokowanie u chorych z *astrocytoma anaplastyczny* jest znacznie gorsze, chociaż nadal nieco lepsze niż w przypadku glejaka wielopostaciowego: średnie przeżycie wynosi ok. 2 lat, lecz przeżycia wieloletnie są rzadkie (Cavenee i wsp., 2000; Kleihues i wsp., 2000a, b).

Częstość i umiejscowienie

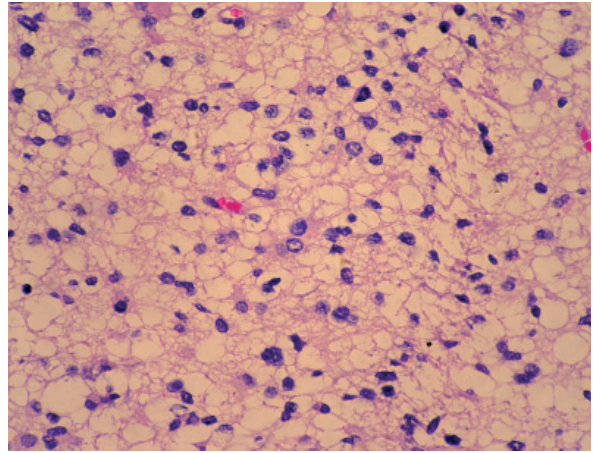
Astrocytoma naciekające w sposób rozlany najczęściej są zlokalizowane w półkulach mózgowych, ze szczególną predylekcją do płatów czołowych i skroniowych. Pojawiają się także w rdzeniu i pniu, natomiast stosunkowo rzadko obserwuje się je w mózdzku, co jest z kolei typową lokalizacją pilocytarnego *astrocytoma*.

Astrocytoma naciekające w sposób rozlany ujawniają się przede wszystkim u dorosłych, choć mogą pojawić się w każdym wieku. Szczyt zachorowań przesuwają się wraz ze wzrostem złośliwości: jest to 4. dekada życia dla *astrocytoma rozlanego* (średnia: 34 lata), początek 5. dekady dla *astrocytoma anaplastycznego* (średnia: 41 lat) i 6. dekada dla *glioblastoma* (średnia: 54 lata) (Cavenee i wsp., 2000). Warto przypomnieć, że *astrocytoma pilocytarne* występują przede wszystkim w dwóch pierwszych dekadach życia.

Rozlane *astrocytoma* GII stanowią 10-15% nowotworów astrocytarnych, czyli ok. 5% wszystkich pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Cavenee i wsp., 2000; Kleihues i wsp., 2000b). *Astrocytoma anaplastyczny* jest rzadszy; oby-



A



B

■ **Rycina 1.**

Małe (a) i duże (b) powiększenie typowego utkania *astrocytoma* włókienkowego (a, b) (WHO II°). H & E.

dwa nowotwory występują prawie dwukrotnie częściej u mężczyzn.

Etiologia

Etiologia zdecydowanej większości przypadków jest nieznana. Niewielką liczbę przypadków wiąże się z napromienianiem mózgowia z powodu innych nowotworów, nie można jednak z pewnością wskazać na związek przyczynowo-skutkowy. W niewielkim odsetku przypadków w genomie stwierdza się obecność sekwencji DNA wirusa SV40 (Huang i wsp., 1999), co mogło być związane z kontaminacją szczepionki polio.

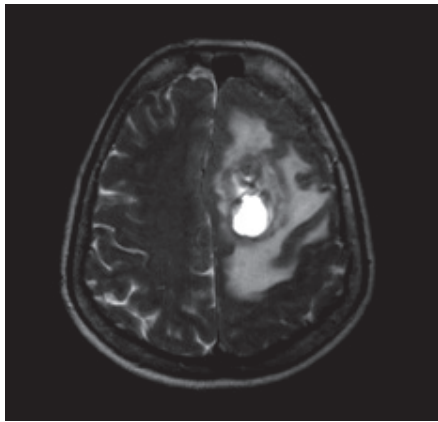
Większość *astrocytoma* naciekających w sposób rozlany – niezależnie od stopnia złośliwości – wykazuje obecność mutacji genu *TP53* i/lub LOH 17p, zawierającego ten gen (Oghaki i wsp., 1993; Patt i wsp., 1996; von Deimling i wsp., 1992). Zaburzenie to występuje nieco częściej u osób z *astrocytoma* o wyższej złośliwości, jednak zbliżony odsetek tej zmiany molekularnej w nowotworach o niskiej złośliwości i w nowotworach złośliwych świadczy o tym, że w większości przypadków zaburzenie to pojawia się wcześniej i w nowotworach złośliwych jest „dziedziczone” po prekursorowym *astrocytoma* o niższej złośliwości, z niewielkim wzrostem częstości tej zmiany wraz z progresją (Fults i wsp., 1992; Rasheed i wsp., 2002; Sidransky i wsp., 1992). Przypadki z mutacją *TP53* wiążą się z częstszą progresją oraz krótszym czasem do nawrotu i progresji (Rasheed i wsp., 1994 i 2002; Kraus i wsp., 1994). Inną dość częstą zmianą jest nadekspresja *PDGFRα* (ang. *platelet derived growth factor receptor*) na poziomie mRNA, jednak zazwyczaj bez amplifikacji tego genu (Hermanson i wsp., 1992). Wśród innych dość licznych zaburzeń molekularnych można wymienić delecję chromosomu 6 i utratę heterozygotyczności (LOH) 10p i 22q (Cavenee i wsp., 2000). Dodatkowe zaburzenia molekularne pojawiają się podczas progresji do *astrocytoma* anaplastycznego: utrata heterozygotyczności (10q, 19q, 22q),

delecje chromosomów oraz mutacje (delecje lub amplifikacje) *PTEN*, *CDK4*, *EGFR* *P16*, *P19* i *RB* (Rasheed i wsp., 2002).

Astrocytoma rozlane w badaniach obrazowych są zazwyczaj źle odgraniczone, z wyraźnym efektem masy. W obrazach TK i MRI z reguły nie występuje efekt pokontrastowego wzmocnienia; jego obecność sugeruje progresję nowotworu, jednak w przypadku *astrocytoma* anaplastycznego – w przeciwieństwie do glejaka wielopostaciowego – dotyczy ono masy guza (albo jej części), a dość typowego dla *glioblastoma* pierścienia zazwyczaj się nie obserwuje.

Neuropatologia

Wyróżnia się trzy podstawowe podtypy *astrocytoma* rozlanego (WHO G2). Są to: *astrocytoma* fibrylarny (ang. *fibrillary astrocytoma*), *astrocytoma* gemistocytarny (ang. *gemistocytic astrocytoma*) i *astrocytoma* protoplazmatyczny (ang. *protoplasmic astrocytoma*). Jednak zdecydowana większość przypadków to *astrocytoma* włókienkowy, w związku z czym stanowi on niemal synonim *astrocytoma* rozlanego, G2. Komórki nowotworu zazwyczaj leżą luźno w dość rozrzedzonym lub drobnotorbielkowatym podścielisku (ryc. 1). Warto podkreślić, że „torbiele” (ryc. 2) w glejakach nie są prawdziwymi torbielami, nie mają bowiem wewnętrznej warstwy utworzonej z nabłonka. Jądra komórek *astrocytoma* rozlanego wykazują różnie nasilone cechy atypii w postaci wyraźnej hiperchromazji i hipernukleozy części komórek. Spotyka się także jądra monomorficzne, okrągłe bądź owalne bez wyraźnej hiperchromazji. Dość typowy jest nieregularny (nieokrągły) obrys jąder – często są to kształty wydłużone lub „jajowate”, co w połączeniu z hiperchromacją stanowi istotną cechą diagnostyczną i różnicową. Mitozy praktycznie są nieobecne, przy czym Burger i Scheithauer (2007) podkreślają, że nie należy podwyższać stopnia złośliwości z II° do III° WHO w razie znalezienia pojedynczej mi-

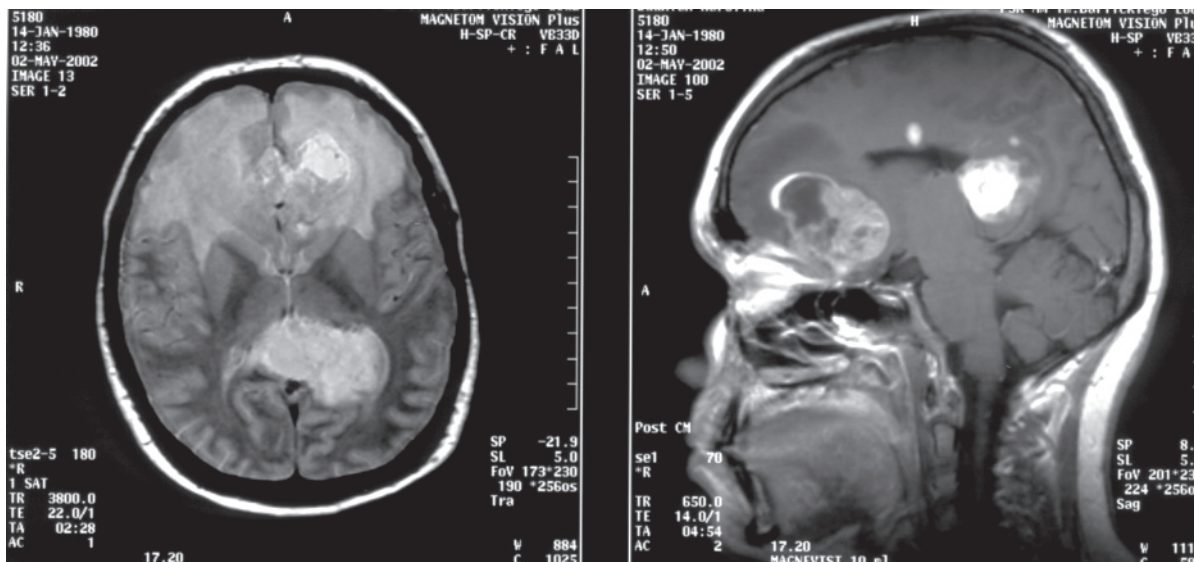


■ **Rycina 10.**

Obraz MRI T2-zależny, GBM, obrzęk typu palczastego.

Aktualnie, zgodnie z rekomendacjami onkologicznych instytucji europejskich, kanadyjskich i amerykańskich, w pierwotnym leczeniu po cytoredukcyjnej operacji powinna być stosowana jednoczesna radiochemioterapia oparta na temozolomidzie, a następnie uzupełniająca chemioterapia (temozolomid 75 mg/m² dziennie w trakcie radioterapii, a następnie 150-200 mg/m² przez pięć dni, w sześciu kolejnych cyklach co 28 dni) (Stupp i wsp., 2005; Gliński i wsp., 2006; Klonowicz i wsp. 2007). W badaniu III fazy przeprowadzonym przez Europejską Organizację Badań Naukowych i Leczenia Nowotworów (*European Organization for Research into the Treatment of Cancer, EORTC*) oraz Kanadyjski Narodowy Instytut Raka (*National Cancer Institute of Canada, NCIC*) wykazano wydłużenie mediany czasu przeżycia o 2,5 miesiąca po leczeniu skojarzonym w stosunku do samodzielnej radioterapii. Śred-

ni czas przeżycia chorych w grupie leczonych w sposób skojarzony wyniósł 14,6 miesiąca, w grupie kontrolnej zaś – 12,1 miesiąca. Odsetek przeżyć 2-letnich w obu grupach wyniósł odpowiednio 26,5% i 10,4%. Wydłużenie średniego czasu przeżycia o 2,5 miesiąca odpowiada względnemu zmniejszeniu ryzyka zgonu o 37% (Stupp i wsp., 2005). W kwalifikacji do tego leczenia skojarzonego należy uwzględnić możliwość przeprowadzenia 6-tygodniowego cyklu radioterapii do dawki 60 Gy. Na podstawie dalszej obserwacji chorych autorzy przedstawionego programu leczenia stwierdzili, że prawdopodobieństwo czteroletniego przeżycia ogólnego wyniosło 12,9% po radiochemioterapii i jedynie 3,8% po samej radioterapii (Mirimanoff i wsp., 2007). Osobna grupa badawcza, analizując materiał kliniczny doświadczenia EORTC/NCIC, wykazała występowanie korelacji pomiędzy przeżyciem chorych a ekspresją genu kodującego enzym naprawczy DNA – metylotransferazą O⁶-metyloguaniny (MGMT) (Hegi i wsp., 2005). W analizowanej grupie metylację promotora genu MGMT (mpgMGMT) stwierdzono w 45% przypadków. Jej obecność okazała się niezależnym czynnikiem prognostycznym ($p < 0,001$). W grupie chorych, u których wykazano mpgMGMT, poddanych skojarzonej radiochemioterapii odsetek przeżyć dwuletnich wyniósł 46% w porównaniu z 14% w grupie pacjentów leczonych tylko napromienianiem. Mediana przeżycia wynosiła w obu grupach odpowiednio 21,7 i 15,3 miesiący ($p = 0,007$) (Hegi i wsp., 2005). W przypadku braku metylacji i pełnej wydolności naprawczej MGMT szansa przeżycia 2 lat po wyłącznej radioterapii wynosiła poniżej 2% (Hegi i wsp. 2005). Retrospektywna analiza materiału chorych poddanych tylko radioterapii wykazała znaczącą różnicę w dwuletnim przeżyciu



A

B

■ **Rycina 11.**

Obraz MRI GBM: a) PD-zależny – widoczny rozległy naciek obu półkul; b) T1-zależny po wzmocnieniu kontrastowym – widoczne liczne ogniska wzmocnienia kontrastowego.