

PREŽIVLJAVANJE OPERISANIH OD ASTROCITOMA MOZGA NA NEUROHIRURŠKOJ KLINICI U NIŠU, U ODNOSU NA GRADUS PRIMARNOG TUMORA

Aleksandar Kostić*, Milorad Babić*, Dragan Mihailović** i Zoran Milenković*

Astrocitomi mozga predstavljaju najčešći patohistološki nalaz operisanih bolesnika sa primarnim tumorima mozga. Različiti gradusi ovih grupa tumora imaju sebi svojstvene genetske mehanizme nastanka, biološko ponašanje a i različita je efikasnost preduzete hirurške i onkološke terapije. Gradus tumora predstavlja verovatno najbitniji faktor preživljavanja obolelih i operisanih od astrocitoma mozga. U našoj studiji, patohistološki materijal uzet je od 63 bolesnika oba pola operisanih na Neurohirurškoj klinici u Nišu od početka 2000. do kraja 2001. godine, a čije je zdravstveno stanje praćeno do marta 2003. godine. Uporedili smo dužine preživljavanja dve grupe operisanih od astrocitoma mozga: onih sa visokogradusnim astrocitomima (gr. III i IV po WHO) i obolelih sa niskogradusnim astrocitomima (gr. I i II po WHO). Bilo je 14 niskogradusnih i 49 visokogradusnih astrocitoma. Počev od svoje prve (ili jedine) operacije ispitanici sa niskogradusnim astrocitomima mozga živeli su prosečno oko 209 nedelja, a oni sa visokogradusnim astrocitomima oko 43 nedelje. Poređenje preživljavanja u odnosu na gradus astrocitoma mozga pokazalo je visoku statistički značajnu razliku. *Acta Medica Mediana* 2004; 43 (1):65 – 69.

Ključne reči: astrocitomi mozga, patohistološki gradus, preživljavanje

Neurohirurška klinika Kliničkog centra u Nišu*
Institut za patološku anatomiju Kliničkog centra u Nišu**

Kontakt: Aleksandar Kostić
Neurohirurška klinika Kliničkog centra
Braće Tasković 48, 18000 Niš, Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/571 – 618, e-mail: aleko@bankerinter.net

Uvod

Svake godine više odraslih umire od astrocitoma mozga, nego od Hodgkin-ove bolesti ili multiple skleroze. Astrocitomi mozga zahtevaju izuzetno skupe dijagnostičke metode, obaveznu hospitalizaciju radi neurohirurškog zbrinjavanja, a neurološki deficiti, kao deo kliničke slike tumora mozga, zahtevaju rehabilitacioni tretman. Procenjeno je da lečenje ovih tumora zahteva veće dnevne troškove nego bilo koji drugi intrakranijalni tumor, ili tumor drugog organa (2).

Godine 1993. Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) objavila je reviziju prethodne klasifikacije tumora CNS-a iz 1979., nazvanu "Histološka tipizacija tumora centralnog nervnog sistema". U zavisnosti od prisustva nuklearne atipije, mitozna, endotelne proliferacije i nekroza astrocitomi mozga su podeljeni u četiri gradusa: gde su pilocitični astrocitom i subependimalni astrocitom džinovskih ćelija (gradus I), zatim, pleomorfni ksantoastrocitom i "obični" astrocitom (gradus II), anaplastični astrocitom (gradus III) i glioblastom multiforme (gradus IV).

Različiti gradusi jedne iste grupe tumora, astrocitoma mozga, imaju u sebi svojstvene genetske mehanizme nastanka, biološko ponašanje a i različita je efikasnost preduzete hirurške ili onkološke terapije.

Glioblastomi multiforme (GBM) su najčešći i najmaligniji primarni moždani tumori: 12-15% svih intrakranijalnih neoplazmi pripadaju GBM (3). Oni se mogu razmatrati kao primarni (u preko 60% slučajeva) i sekundarni (u oko 40%). Primarni se manifestuju nakon kliničke istorije, često kraće od 3 meseca *de novo*, bez kliničkog ili patohistološkog dokaza prethodne lezije-prekursora. Najčešće se javljaju u bolesnika starijih od 50 godina. Sekundarni GBM se tipično razvija u mlađih bolesnika (< 45 godina) kroz malignu progresiju od niskogradusnih astrocitoma (WHO II) ili anaplastičnih astrocitoma (WHO III). Vreme potrebno za ovu progresiju varira manje od 1 godine do više od 10 godina, sa srednjim intervalom 4 do 5 godina. Primarni i sekundarni GBM jesu različita oboljenja koja prolaze kroz različite genetske putanje, pogađaju bolesnike različitih godišta, i različito odgovaraju na terapiju (1).

Kada se kod obolelih od pilocitičnih astrocitoma izvrši kompletna resekcija (gde god je kompatibilna sa očuvanjem neuroloških funkcija), petogodišnje postoperativno preživljavanje iznosi 83%, a 10-godišnje preživljavanje od 79 do 85%, a 20-godišnje 70% (3, 4).

Što se tiče pleomornog ksantoastrocitoma, izvesne studije ukazuju na preživljavanje i do 25 godina

u nekim slučajevima, mada je srednje preživljavanje upola kraće (4).

Kod odraslih obolelih od astrocitoma II gradusa ("običnog astrocitoma"), petogodišnje postdijagnostičko preživljavanje iznosi 64 do 65%, sa srednjim preživljavanjem preko 7 godina, a desetogodišnje preživljavanje iznosi 35% (2,5).

Srednji period preživljavanja u tipičnim serijama u adulta obolelih od anaplastičnog astrocitoma iznosi 14 meseci (6), odnosno 1,5 do 2 godine (2).

Najveći broj dostupnih podataka govori da srednje preživljavanje u odraslih sa GBM velikomoždanih hemisfera ne prelazi 41 (6), odnosno 50 (2) nedelja postdijagnostički, i to uz hiruršku eksterpaciju sveukupne, neuroradiološki vidljive mase tumora, sa adjuvantnim zračenjem i hemioterapijom. Iako terapija ostaje paliјativna već decenijama, glavni napredak je napravljen na polju kvaliteta preostalog života. Bez terapije, bolesnici umiru u roku od 3 meseca (4).

Sporadični slučajevi dužeg preživljavanja obolelih od GBM pripisuju se kongenitalnoj prirodi tumora ili nepreciznosti dijagnostike (7,8).

Neposredni uzroci smrti kod astrocitoma mozga su: hernijacije (aksijalne, transtentorijalne, subfalksne, tonzilarne), hirurške komplikacije (smrt unutar 30 dana od operacije usled hemoragije i/ili edema), teške sistemske bolesti, invazija moždanog stabla od strane tumora, i neutron-indukovana cerebelarna povreda (cerebralna i gliozna moždanog stabla). Ovi navedeni neposredni uzroci su autopsijski bili identifikovani u oko 93% slučajeva velike serije (9).

Materijal i metode

Studija ima retrospektivni i anterospektivni karakter. Obrada patohistološkog materijala obuhvatila je uzorke 63 glioma, a dijagnostifikovanih kao astrocitomi mozga, i vršena je na Institutu za patologiju. Patohistološki materijal uzet je od bolesnika, oba pola, operisanih u Neurohirurškoj klinici u Nišu od početka 2000. do kraja 2001. godine, a čije je zdravstveno stanje praćeno do marta 2003. godine. Svaki uzorak je uzet i obrađen u vidu 4 do 8 isečaka. Fiksacija materijala je izvršena tokom 24 časa 10% rastvorom formaldehida. Iseći debljine 4 µm bojeni su klasičnom HE metodom, za patohistološku dijagnozu tumora.

Datum smrti je delimično beležen na osnovu dostupne medicinske dokumentacije sa Neurohirurške klinike i Onkološke klinike, ali najčešće nakon neposrednog kontakta sa rodbinom.

Statistička obrada podataka podrazumevala je primenu Kaplan-Meier-ove krive preživljavanja uz realizaciju "long-rank" testa, Student-ovog t testa, i nakon svega tabelarne ili grafičke prezentacije rezultata.

Rezultati

Uvidom u medicinsku dokumentaciju za našu studijsku grupu od 63 operisana bolesnika od astrocitoma mozga, našli smo da je najmlađi operisani imao

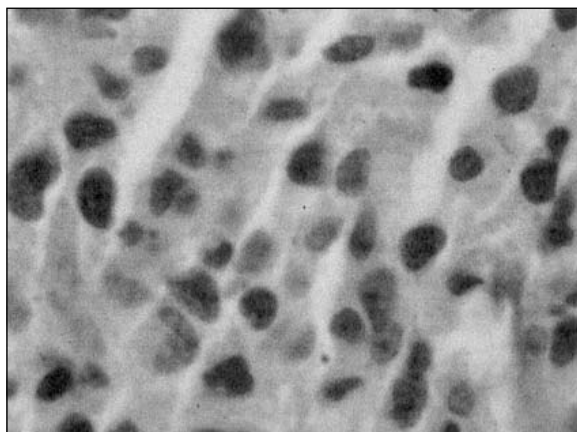
22 godine, a najstariji 76 godina. Procenat starijih od 40 godina bio je 79,4.

Daleko najčešće su bili operisani astrocitomi primarnih gradusa IV (65,08%), gradusa II (19,05%), zatim, gradusa III (12,70%), a najmanje je bilo bolesnika sa gradusom I (3,17%). Reoperisano je 36,55% bolesnika čiji je patohistološki materijal korišćen u našoj studiji.

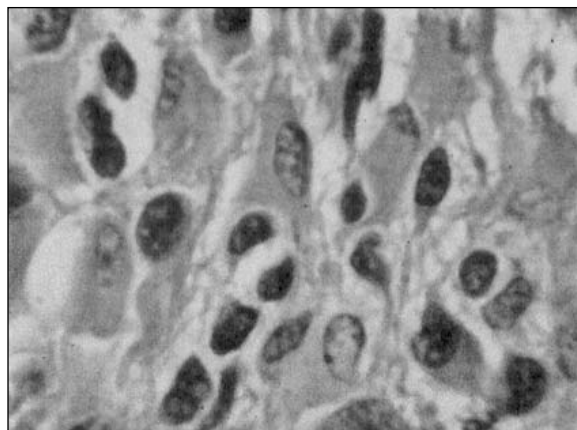
U našoj analizi, dužine preživljavanja operisanih od astrocitoma mozga uporedili smo putem dve grupe obolelih: onih sa visokogradusnim astrocitomima (slika 1,2) (gr. III i IV po WHO) i obolelih sa niskogradusnim astrocitomima (slika 3,4) (gr. I i II po WHO). Bilo je 14 niskogradusnih i 49 visokogradusnih astrocitoma. Dakle, u analiziranoj grupi visokogradusni oblici astrocitoma su dominirali nad niskogradusnim (77,78% : 22,22%). (slika 3,4)

Nakon prve (ili jedine) operacije ispitanici sa niskogradusnim astrocitomima mozga živeli su prosečno oko 209 nedelja, a oni sa visokogradusnim astrocitomima oko 43 nedelje (tabela 1).

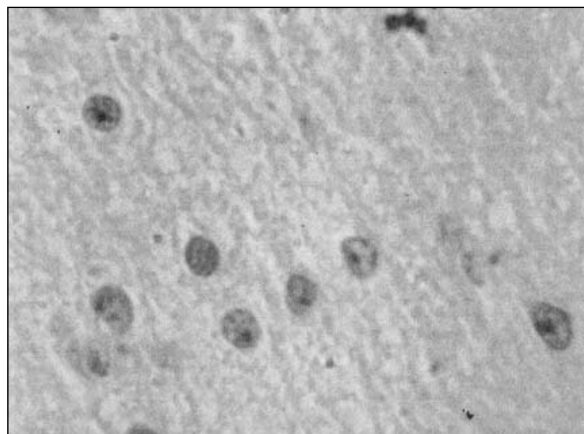
Od 14 bolesnika operisanih od niskogradusnih astrocitoma mozga 9 je umrlo u momentu zaključivanja studije, odnosno od 49 bolesnika operisanih od visokogradusnih astrocitoma njih 47 (tabela 2).



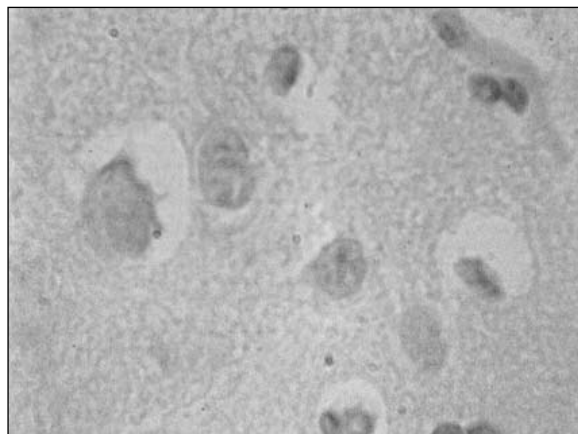
Slika 1. Patohistološki prikaz isečka tumorskog uzorka, operisane bolesnice G.D. stare 59 godina. Visokogradusni astrocitom - Glioblastoma multiforme



Slika 2. Patohistološki prikaz isečka tumorskog uzorka bolesnika J.S. starog 73 godine. Visokogradusni gemistocitični astrocitom - astrocytoma gr III



Slika 3. Patohistološki prikaz isečka tumorskog uzorka, operisanog bolesnika T.T. starog 39 godina. Niskogradusni astroцитom -astroцитom gradusa II



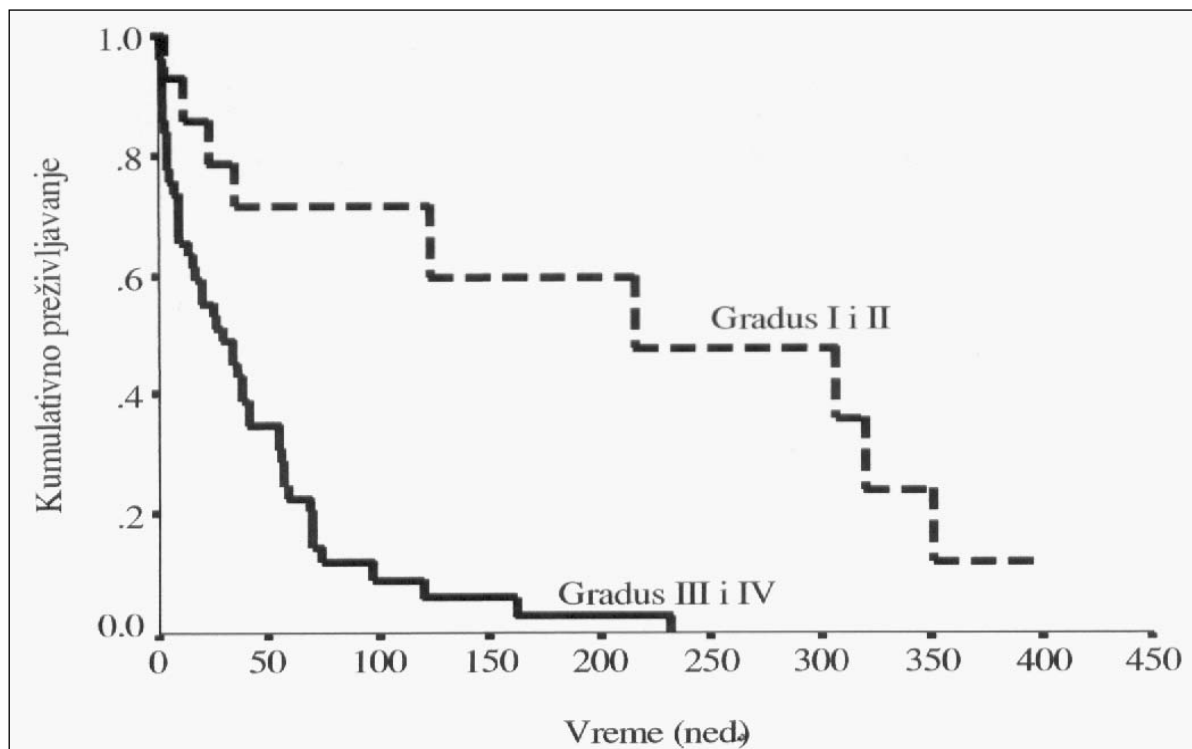
Slika 4. Patohistološki prikaz isečka tumorskog uzorka operisane bolesnice J.K. stare 49 godina. Niskogradusni astroцитom -astroцитom gradusa I

Tabela 1. Dužina preživljavanja (u nedeljama) bolesnika operisanih od astrocitoma mozga prema pripadnosti tumora grupi visoko, odnosno niskogradusnih

Gradus	N	Xsr	95 % CI	Medijana	95 % CI
niskogradusni	14	209,14	127,29-291,00	123,10	0,00 - 457,28
visokogradusni	49	42,89	28,39-57,38	29,00	9,80-48,20

Tabela 2. Odnos umrlih i cenzorisanih bolesnika operisanih od astrocitoma mozga prema pripadnosti tumora grupi visoko, odnosno niskogradusnih

Gradus	N	Umrlih	Cenzorisani	% cenzorisanih
niskogradusni (I i II)	14	9	5	35,71
visokogradusni (III i IV)	49	47	2	4,08
Ukupno	63	56	7	11,11



Grafikon 1. Dužina preživljavanja (u nedeljama) bolesnika operisanih od astrocitoma mozga prema pripadnosti tumora grupi visoko, odnosno niskogradusnih.

Poređenje preživljavanja u odnosu na gradus astrocitoma mozga (grafikon 1) pokazalo je visoku statistički značajnu razliku (Long Rank test = 16,41; $p=0,0001$).

Diskusija

Mehanizmi transformacije normalne ćelije u tumorsku i indukcije tumorskog rasta su različiti i obuhvataju: aktivaciju protoonkogena, gubitak tumorskog supresor gena, stimulaciju stvaranja autokrinih lanaca koji su indukovani faktorima rasta tumora, i poremećaj imunog nadzora. Važniji onkogeni identifikovani u astrocitomima mozga su C-mos (10), Abi, Erb-b, Gli, H-ras, Myc, Neu i Sis, i oni su odgovorni za produkciju nekog faktora rasta, odnosno receptora za faktor rasta. Za razvoj astrocitoma mozga od najvećeg značaja su gubici funkcije sledećih tumor supresor gena: TP53, MDM2 (murine double minute 2), PTEN (phosphatase and tensin homolog) i NF1 (neurofibromatoza 1). Od faktora rasta, odnosno gena koji sadrže informacije za njihovu sintezu, tj. sintezu njihovih receptora, bitni su: gen za receptor za EGF (epidermal growing factor), gen za PDGF (platelet-derived growth factor), zatim TGF- α (α -transforming grow factor-, FGF (fibroblast grow factor) i IGF (insulin derivated grow factor). Od nekoliko mehanizama kojima tumor izaziva poremećaj imunog nadzora, i uspeva da izmakne imunom odgovoru organizma, najvažniji su: formiranje mukopolisaharidnih omotača, produkcija supernatanta i citokina. Često dinamičan rast tumora podrazumeva odgovarajuće snabdevanje nutritivnim što obezbeđuje tumorska angiogeneza. Prolaskom kroz nekoliko faza razvijaju se patološki krvni sudovi, uviđeni, neumereno izduženi i najčešće u formi sinusoida a u globalu pleomorfni. U osnovi angiogeneze kod astrocitoma mozga je ekspresija gena koji kodiraju angiogenetske faktore rasta u tumorskim ćelijama, kao što su VEGF (vascular endothel grow factor) i PDGF, što je posledica poremećaja funkcije tumor supresor gena P53 i VHL (11). Kod svih astrocitoma mozga postoji izvesna zona infiltracije okolnog moždanog tkiva, koja je kod najvećeg broja pilocitičnih astrocitoma uska, pravilna, okružujuća zona infiltracije oko tumorskog čvora, dok je kod visokogradusnih astrocitoma to široka infiltrativna zona oko tumorske mase. Tek primenom najsavremenijih imunohistohemijskih bojenja (Ki-67, MIB-1), i biohemijskih metoda (povišene vrednosti VEGF daleko izvan dela mozga zahvaćenim tumorskim procesom), može se u potpunosti shvatiti sva dalekosežnost trodimenzionalne infiltracije visokogradusnih astrocitoma (12,13).

S obzirom na povećanu prevalencu astrocitoma mozga sa starenjem, moguće je da se u starijem životnom dobu genetska oštećenja javljaju češće, jer mehanizmi zaduženi za "opravke" nisu sposobni da se nose sa stalnom pojavom novih deterioracija gena. Tako se genetske greške akumuliraju, što uzrokuje progresivnu neoplastičnu transformaciju normalnih glijalnih ćelija. Niskogradusni astrocitomi obično su vezani za mlađu populaciju obolelih, a visokogradusni za stariju.

Osim kliničkih faktora preživljavanja obolelih od astrocitoma mozga (starosna dob, primenjena kompletna onkološka terapija, ponovljeno operativno lečenje, opseg resekcije tumora, Karnofski indeks itd.), i patohistološke karakteristike ovih tumora su predmet intresovanja ordinirajućeg lekara. To zbog toga jer preživljavanje operisanih od astrocitoma mozga je primarno zavisno od histološkog gradusa (2).

O astrocitomima mozga se ne može govoriti kao o koherentnoj grupi glioma, što je pokazala i naša studija, obzirom na različitost genetskih mehanizama nastanka, biološkog ponašanja i efikasnosti preduzete hirurške ili onkološke terapije, za različite graduse tumora. Zavisnost dužine preživljavanja od gradusa astrocitoma pokazale su mnogobrojne studije (14,15, 16,17,18).

Prosečno postoperativno preživljavanje za lečene od visokogradusnih astrocitoma u našoj studiji iznosilo je oko 9 i po meseci. U studijama Rosenthal-a (19), odnosno Salcman-a (20) preživljavanje operisanih od visokogradusnih astrocitoma iznosi 14, odnosno 15 meseci. Rezultati inostranih autora se prilično razlikuju od naših, što se može objasniti sledećim: prvi autor je pratio preživljavanje fotodinamski tretiranih bolesnika porfirinom, dok je drugi autor u svojoj studiji imao veći procenat reoperisanih (36,55:58,0), mlađu populaciju (> 40 godina 69,2: 79,4), odnosno njegova studijska grupa je bila znatno veća od naše (314:63).

Zaključak

- Najčešći astrocitomi mozga su astrocitomi gradusa IV, a visokogradusni su češći od niskogradusnih.
- Pozitivni prognostički faktori preživljavanja su pripadnost niskogradusnim astrocitomima naspram visokogradusnim.
- Srednje vreme preživljavanja u visokogradusnih astrocitoma iznosi oko 10 meseci, a u niskogradusnih preko 46 meseci.

Literatura

- Bruce J, Anderson R. Glioblastoma Multiforme. eMedicine Journal (online j.). 2001 Dec. Dostupno na URL <http://www.emedicine.com/med/topic2692.htm>
- The practice of neurosurgery—Knowledge finder. CD-ROM. Tindal G. Williams&Wilkins Publisher; 1996.
- Wallner KE. Treatment results of juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 1988; 69:171–6.
- Shapiro RW. Biology and Treatment of Malignant Glioma, *Onkology* 1998; 12(2):233–46.
- Whitton AC, Bloom HJ. Low grade glioma of the cerebral hemispheres in adults: a retrospective analysis of 88 cases. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 1990; 18(4):783–6.
- Stefanovi} I. Uticaj somatostatina na visokomaligne astrocitome (doktorska disertacija). Niš, Medicinski fakultet; 1998.
- Winters JL, Wilson D, Davis DG. Congenital glioblastoma multiforme: a report of three cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 2001; 188(1-2):13–9.
- Kraus JA, Wenghoefer M, Schmidt MC, von Deimling A, Berweiler U, Roggendorf W, et al. Long-term survival of glioblastoma multiforme: importance of histopathological reevaluation. *J Neurol* 2000; 247(6):455–60.
- Silbergeld DL, Rostomily RC, Alvord EC. Jr. The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 1991; 10(2):179–85.
- Perunovic B, Athanasiou A, Quilty RD, Gorgoulis VG. Expression of mos in astrocytic tumors and its potential role in neoplastic progression. *Hum Pathol* 2002; 33(7):703–7.
- Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 1995; 15(3):339–47.
- Nagashima G, Suzuki R, Hokaku H, Takahashi M, Miyo T, Asai J, et al. Graphic analysis of microscopic tumor cell infiltration, proliferative potential, and vascular endothelial growth factor expression in an autopsy brain with glioblastoma. *Surg Neurolog* 1999; 51(3) 292–9.
- Mojsilović A, Rogowitz B, Gomes J, Deisboeck T. Analysis and 3D Reconstruction of Heterogeneity in Malignant Brain Tumors. *AQCH* 2002; 24:125–33.
- Kim TS, Halliday AL, Hedley-Whyte ET, Convery K. Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. *J Neurosurg* 1991; 74(1):27–37.
- Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988; 62(10). 2152–65.
- Ushio Y, Kochi M. Prognostic factors in malignant gliomas. *Gan To Kagaku Ryoho* 1996; 23(5):643–8.
- Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 1989; 71(4):487–93.
- Salmon I, Dewitte O, Pasteels JL, Flament-Durand J, Brotchi J, Vereerstraeten P, et al. Prognostic scoring in adult astrocytic tumors using patient age, histopathological grade, and DNA histogram type. *J Neurosurg* 1994; 80(5):877–83.
- Rosenthal MA, Kavar B, Uren S, Kaye AH. Promising survival in patients with high-grade gliomas following therapy with a novel boronated porphyrin. *J Clin Neurosci* 2003; 10(4):425–7.
- Salcman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S. Long-term survival in patients with malignant astrocytoma. *J Neurosurgery* 1994; 34(2):213–220.

SURVIVAL OF PATIENTS OPERATED FROM BRAIN ASTROCYTOMA AT NEUROSURGICAL CLINIC IN NIS, CONSIDERING THE GRADE OF THE PRIMARY TUMOR

Aleksandar Kostic, Milorad Babic, Dragan Mihailovic and Zoran Milenkovic

Astrocytoma represents the most frequent pathohistological finding in patients operated from primary brain tumor. Each grade of this kind of tumors has unique initial mechanisms of developing, biological behavior and variable response to undertaken surgical and oncological treatment. Tumor grade is, probably, the most important survival factor in patients operated from the brain astrocytoma. In our study, we have examined 63 pathohistological samples obtained from patients, of both sexes operated at Neurosurgical Clinic in Nis, from the beginning of 2000. until the end of 2001. Health condition of the patients has been observed until March 2003. We have compared survival of two groups of the astrocytoma operated patients: first-with high grade (WHO gr. III and IV) and the second with low grade astrocytomas (WHO gr. II and I). There were 49 high grade and 14 low grade astrocytomas. Average survival was 43 weeks and 209 weeks, respectively. We have found high statistical significance between survival and astrocytomas grade in the operated patients. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (1):65 – 69.

Key words: astrocytoma, tumor grade, survival