

## Gliomi mozga kod starijih pacijenata: astrocitomi, oligodendrogliomi i ependimomi

Benović Radomir<sup>1</sup>, Živković Nenad<sup>1</sup>,  
Samardžić Marko<sup>1</sup>, Popović Igor<sup>1</sup>, Đukić Jasmina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurohirurška služba, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd

### Apstrakt

Maligni astrocitomi su najčešći primarni tumori mozga kod odraslih i čine 2% od ukupnog broja malignih tumora. Glioblastom multiforme (GBM) je visoko specifičan za stariju populaciju dok je kod mlađih od 14 godina izuzetno redak. GBM je malo zastupljeniji kod muškog pola nego kod ženskog u odnosu 1,6. Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 183 pacijenata sa dijagnozom tumora mozga, operativno lečenih na odeljenju neurohirurgije KBC Zemun. U grupi mikstnih glioma postoji veća učestalost u odnosu na ostale tumore, kao i veća zastupljenost kod muškog pola 57 (60,6%), u odnosu na žensku populaciju 37 (39,4%). U odnosu na histološki tip analizirani su slučajevi koji su operisani i reoperisani (dijagnoza potvrđena PH nalazom). Od ukupno 175 operisanih i reoperisanih 40 (23%) su astrocitomi, 35 (20%) oligodendrogliomi, 94 (53,3%) multiformni glioblastomi (mikstni gliomi), i 6 (3,3%) ependimomi. Tipična lokalizacija astrocitoma i multiformnih glioblastoma je unutar temporalnog lobusa. Oligodendrogliomi su najčešće bili smešteni u prednjoj trećini velikog mozga, sa upadljivo najčešćim zahvatanjem frontalnih regiona.

**Ključne reči:** gliomi, tumori mozga

### Uvod

Ovi tumori po važećoj histološkoj klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO) spadaju u primarne tumore mozga glialnog porekla. Klasifikovani su po vrsti glialnog tkiva na:

- Astrocitome (astroglia)
- Oligodendrogliomi (oligodendroglia)
- Ependimomi (ependim)
- Mešovite gliome.

Gliomi su najčešći primarni tumori mozga kod odraslih i čine 2% od ukupnog broja malignih tumora ili 8,2 slučajeva na 100 000 stanovnika u jednoj godini (SAD), kao i mortalitet od 5 osoba na 100 000 odraslih osoba na godišnjem nivou<sup>1</sup>. Glioblastom multiforme (GBM) je visoko specifičan za stariju populaciju dok je kod mlađih od 14 godina izuzetno redak<sup>2</sup>. GBM je malo zastupljeniji kod muškog pola nego kod ženskog u odnosu 1,6<sup>3</sup>. Gliomi u različito učestali od nacije do nacije a najmanje je zastupljen među afroamerikancima.

## Gliomas in older patients: astrocytomas, oligodendrogliomas and ependymomas

Benovic Radomir<sup>1</sup>, Zivkovic Nenad<sup>1</sup>,  
Samardzic Marko<sup>1</sup>, Popovic Igor<sup>1</sup>, Djukic Jasmina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade

### Abstract

Malignant astrocytomas are the most common primary brain tumors in adults and comprise 2% of the total number of malignant tumors. Glioblastoma multiforme (GBM) are highly specific for older adults, while in people younger than 14 years, it is extremely rare. GBM is slightly more frequent in males than in females in relation 1.6. This retrospective study included 183 patients diagnosed with a brain tumor, surgically treated at the Neurosurgery Department of KBC Zemun. The group of GBM type of tumors is more frequent than other tumors, as well as greater representation in males 57 (60.6%), compared to the female population 37 (39.4%). In relation to histological type, cases that were operated and re operated were analyzed (diagnosis confirmed by pH test). From a total of 175 operated and re operated 40 (23%) were astrocytomas, 35 (20%) Oligodendroglioma, 94 (53.3%) glioblastoma multiforme and 6 (3.3%) ependymomas. Typical localization of astrocytoma and glioblastoma multi form is inside the temporal lobe. Oligodendroglioma were usually placed in the front third of the cerebrum, with a strikingly common involvement of the frontal region.

**Key words:** gliomas, brain tumors

U najvećem broju slučajeva gliomi se ne pojavljuju familijarno. U slabo – zastupljenom familijarnom kancer sindromu autosomno dominantni obrazac nasleđivanja je prisutan kod nekih plemena. Ova plemena pokazuju visoku stopu grudnih tumora, leukemija i mekotkivnih tumora.

Tp53 tumor supresor gen lociran na 17p hromozomu može biti identifikovan kao važan faktor u razvoju različitih maligniteta kolona i glijalnih tumora. Postojanje Tp53 mutacije se vidi u otprilike 30% low-grade astrocitoma<sup>4</sup>. Takođe i neki RNA virusi se navode kao mogući uzročnici. Izloženost radijaciji takođe može dovesti do mutacije gena. Zaključno nema uniformnog niti puzdanog, do danas otkrivenog, uzročnika glioma mozga.

Histopatologija i stepen malignosti zavise od predominantnosti histološkog porekla tumorskog tkiva. Podeljeni su prema preporuci SZO:

- Astroцитomi:
  1. Pilocitični
  2. Fibrilarni  
Protoplazmatski  
Gemistocitični
  3. Anaplastični (maligni astroцитom) gr III
  4. Glioblastom multiforme (GBM)
- Tumori oligodendroglialnog porekla
  1. Oligodendrogliom grI
  2. Anaplastični oligodendrogliom grIII
- Tumori ependimalnog porekla:
  1. Ependimom:
    - a) Celularni
    - b) Papilarni
    - c) Svetlih ćelija
  2. Subependimom grI
  3. Miksopapilarni I, II
  4. Anaplastični ependimom grIII, IV

GBM je poseban entitet koji ima izraženu ćelijsku atipiju i mitoze. Pored toga on se odlikuje prisustvom pseudo palisada – zona nekroze koje su ograđene naslaganim neoplastičnim ćelijama i vaskularnim endotelom koji formiraju spirale i podsećaju na renalne glomerule.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničke slike, kompjuterizovane tomografije (CT), magnetne rezonance (MRI) i angiografskih metoda. Definitivna dijagnoza se postavlja na osnovu PH nalaza. Klinička slika zavisi od lokalizacije tumora i u njoj dominiraju znaci povišenog intrakranijalnog pritiska (glavobolja, povraćanje), epi napadi, neurološki deficit i psihijatrijski poremećaji<sup>5</sup>.

- I) Hirurški tretman je metoda izbora u najvećem broju slučajeva. Postoji pet ciljeva hirurške terapije:
  1. Postavljanje histološke dijagnoze
  2. Citoredukcija (smanjenje tumorske mase)
  3. Povlačenje simptoma bolesti
  4. Produženje života pacijenta
  5. Povećanje osetljivosti tumora za ostale vidove terapije (hemio i zračnu terapiju).

Hirurška intervencija može biti:

1. Radikalna (extirpacija tumora kada se na kontrolnom CT-u ne vide ostaci tumora)
2. Subtotalna extirpacija – kada je na kontrolnom CT-u zaostalo 10% tumora ili se zaostatak ne vidi ali je hirurg svestan da je zaostao delić tumora.
3. Redukcija – kada je ostalo manje od 50% tumorske mase

4. Biopsija – kada je uzet samo delić tumora ili je zaostala masa veća od 50% u odnosu na neoperisani tumor.

#### II) Zračna terapija

Klinički je potvrđeno da pacijenti koji su ozračeni sa 55 – 60 Gy duže preživljavaju od pacijenata ozračenih dozom manjom od 50 Gy. U savremenoj radiološkoj praksi gliomi se zrače na prošireno ležište tumora jer se dužina preživljavanja ne povećava u koliko se zrači ceo mozak, a raste mogućnost postradiacionih komplikacija.

#### III) Hemioterapija

Najčešće se kombinuje sa radioterapijom. Najbolje rezultate daju preparati nitrozoureje i to BCNU. Takođe se koristi i kombinacija CCNU i prokarbazina kao i PVC kombinacija.

Zavisi od histološkog tipa tumora, stepena resekcije kao i primene adjuvantnih terapijskih protokola. Tako niskogradusni gliomi koji su u potpunosti izvađeni mogu se smatrati izlečenim. Prognoza anaplastičnih astrocitoma i GBM je slična i bez obzira na stepen resekcije i primene radio i hemio terapije dužina preživljavanja ne prelazi 5 godina <sup>6</sup>.

U svetskim studijama, pacijenti tretirani samo sa hirurģijom prosečno preživljavaju 16 nedelja, a kada su tretirani hirurģijom, radio i hemio terapijom prosečno preživljavaju oko 1 godinu<sup>7,8</sup>.

Cilj ovog rada je utvrditi učestalost glioma u odnosu na ukupan broj intrakranijalnih tumora, utvrditi prostornu rasprostranjenost glioma (supra- i infratentorijalni), učestalost glijalnih tumora u pojedinim režnjevima velikog mozga, učestalost tumora prema PH vrsti glioma i učestalost glioma prema polu i životnoj dobi.

## Materijal i metode

Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 183 pacijenata sa dijagnozom tumora mozga, operativno lečenih na odeljenju neurohirurģije KBC Zemun. Dijagnoze, PH nalazi, ishodi lečenja, kao i informacije o polu i godištu pacijenata dobijene su pregledom protokola od marta 2006. godine do novembra 2010 godine.

## Rezultati

Od ukupno 183 (100%) pacijenta, njih 71 (38,8%) je pripadalo ženskom polu dok je 112 (61,2%) bilo muškaraca.

Prema starosti najviše pacijenata je bilo u grupi srednje životne dobi (30 do 60 godina), njih 95 (54,3%), zatim u starijoj životnoj dobi (više od 60 godina) 70 (40%), a najmanje u životnoj dobi manjoj od 30 godina 10 (5, 7 %)(Tabela 1.).

Godine starosti	astrocitomi	oligodendrogliomi	GBM	ependimomi
<30	4	1	5	
30-60	27	23	43	4
>60	9	11	46	2
ukupno	40	35	94	6

**Tabela 1.** Starosna distribucija pacijenata

U grupi mikstnih glioma postoji veća učestalost u odnosu na ostale tumore, kao i veća zastupljenost kod muškog pola 57 (60,6%), u odnosu na žensku populaciju 37 (39,4%)(Tabele 2, 3)

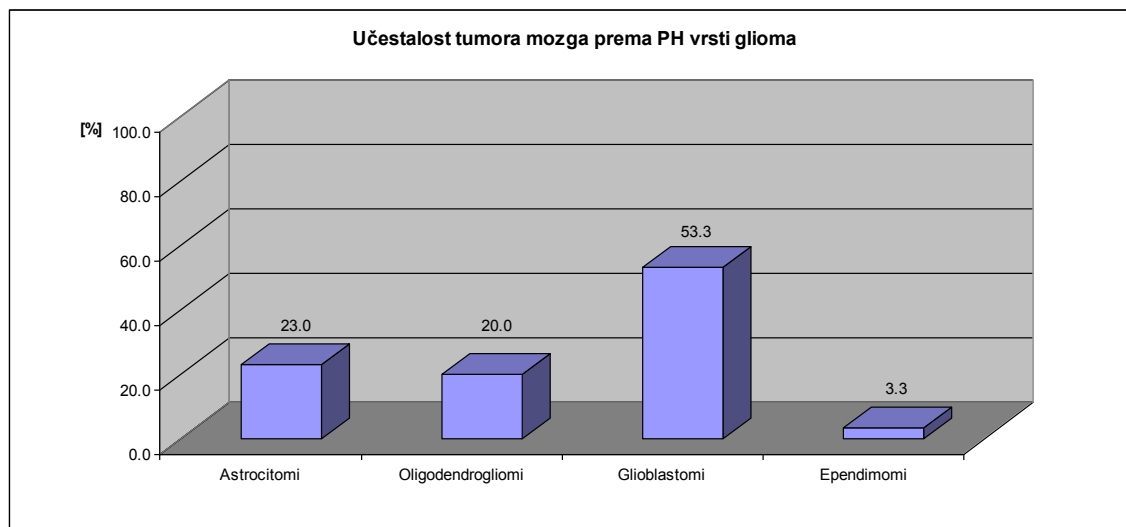
Godine starosti	astrocitomi	oligodendrogliomi	GBM	ependimomi
<30	3		2	
30-60	16	17	28	2
>60	6	6	27	1
ukupno	25	23	57	3

**Tabela 2.** Starosna distribucija muških pacijenata

Godine starosti	astrocitomi	oligodendrogliomi	GBM	ependimomi
<30	1	1	3	
30-60	11	6	15	2
>60	3	5	19	1
ukupno	15	12	37	3

**Tabela 3.** Starosna distribucija ženskih pacijenata

U odnosu na histološki tip analizirani su slučajevi koji su operisani i reoperisani (dijagnoza potvrđena PH nalazom). Od ukupno 175 operisanih i reoperisanih 40 (23%) su astrocitomi, 35 (20%) oligodendrogliomi, 94 (53,3%) multiformni glioblastomi (mikstni gliomi), i 6 (3,3%) ependimomi (Grafikon 1).

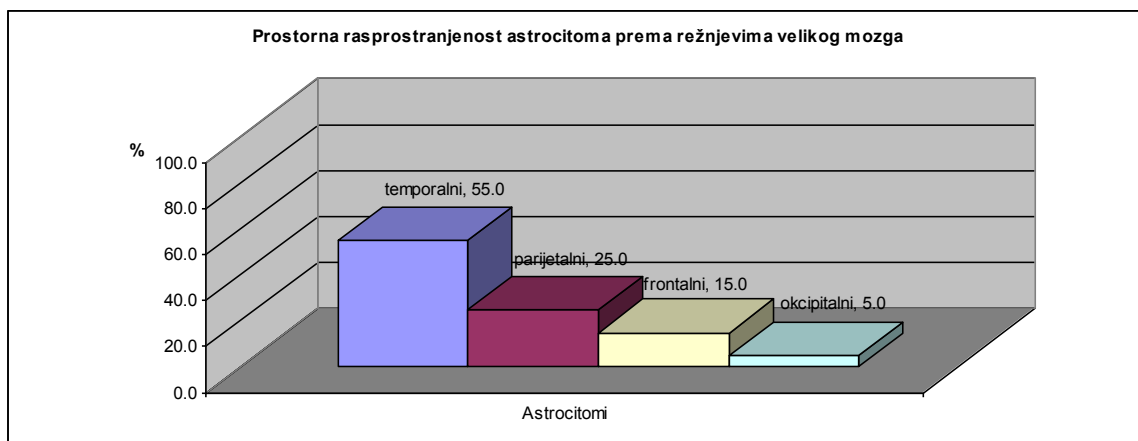


**Grafikon 1.** Učestalost glioma u odnosu na histološki tip

U odnosu na tentorijum, u našoj seriji od 185 (100%) pacijenata, njih 175 (95,6%) je imalo supratentorijalnu rasprostranjenost, dok je infratentorijalnih bilo 8 (4,4%) (Slika 1.)

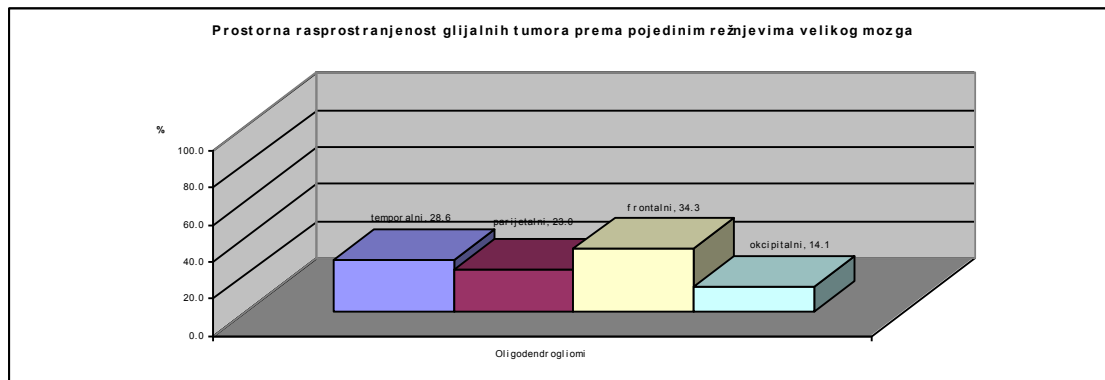
Prostorna rasprostranjenost glijalnih tumora u odnosu na pojedine režnjeve mozga (frontalni, temporalni, parijetalni, okcipitalni) je pokazala različitu varijabilnost i afinitet određenog tipa tumora za pojedini režanj.

Tipična lokalizacija astrocitoma I, II i III stepena u našoj seriji bila je unutar temporalnog lobusa (55%). Kod 10 (25%) pacijenata bio je zahvaćen parijetalni, 6 (15%) frontalni i 2 (5%) okcipitalni režanj. (Grafikon 2)



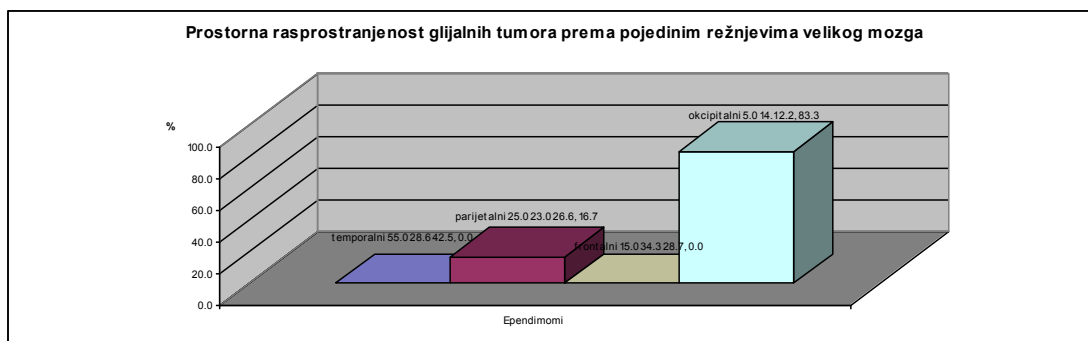
**Grafikon 2.** Regionalna anatomaska distribucija glioma

Karakteristika ove serije je da su oligodendrociti I, II i III stepena najčešće bili smešteni u prednjoj trećini velikog mozga, sa najčešćim zahvatanjem frontalnih regiona (34,3%).(Grafikon 3)



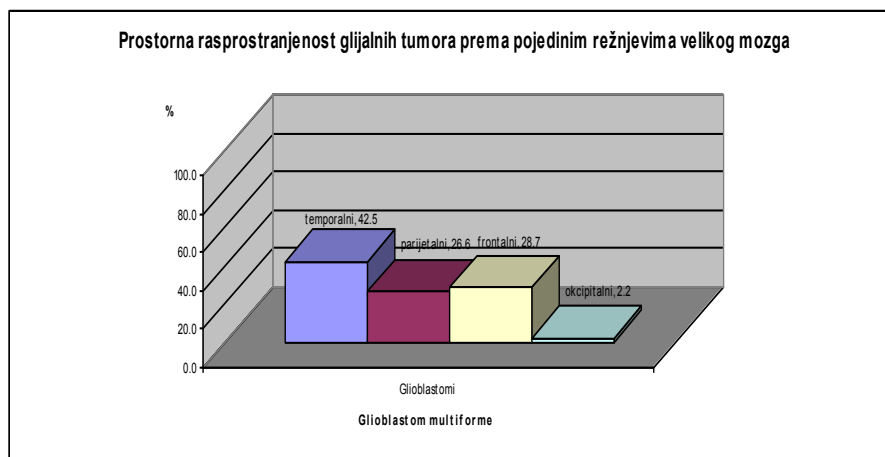
**Grafikon 3.** Regionalna anatomaska distribucija glioma

U našoj seriji od 6 ependimoma, najveća zastupljenost je u okcipitalnom režnju.(Grafikon 4)



**Grafikon 4.** Regionalna anatomaska distribucija glioma

Prema lokalizaciji multiformnih glioma u našoj seriji najčešće je zahvaćen temporalni (42,5 %), a zatim nešto manje i frontalni region (28,7%).(Grafikon 5)



**Grafikon 5.** Regionalna anatomaska distribucija glioma

## Diskusija

Maligni astrocitomi su najčešći primarni tumori mozga kod odraslih i čine 2% od ukupnog broja malignih tumora<sup>1</sup>. Glioblastom multiforme (GBM) je visoko specifičan za populaciju stariju od 45 godina, dok je kod mlađih od 14 godina izuzetno redak. Prema dobijenim podacima u našoj seriji naveća incidenca GBM tipa tumora je bila u grupi ispitanika sa više od 60 godina. U brojnim studijama dokazano je da u određenoj starosnoj grupi preovlađuje određena vrsta glioma<sup>9, 10</sup>.

Dobro diferentovani astrocitomi i ependiomi otkrivaju se u ranijim godinama, nasuprot GBM tumorima, dok oligodendrogliomi u tom pogledu zauzimaju intermedijarni položaj.

Evidentne su i razlike unutar pojedinih histoloških vrsta tumora. Astrocitomi i oligodendrogliomi se otkrivaju najčešće u grupi od 30-60 godina, dok GBM tip tumora u grupi preko 60 godina, što se poklapa sa incidencom javljanja pojedinih tipova tumora u odnosu na godište kod većine studija<sup>11</sup>.

GBM je zastupljeniji kod muškog pola za 40% nego kod ženskog. U našoj seriji se dobijeni podaci o većoj zastupljenosti muške populacije kod GBM tipa tumora, slažu sa brojnim serijama u ispitivanim studijama(12). Predominacija muškaraca među obolelima od glioma mozga je pokazana i u drugim serijama, ali ne u tako izraženoj formi kao u našoj studiji. McKerran i Thomas (1980) na velikom broju slučajeva glioma nalaze 55,3% muškaraca.

Većina velikih studija pokazuje porast i dominaciju malignih formi glijalnih tumora. U našoj seriji GBM tip tumora pokazuje dominaciju sa 53.3% učestalosti u odnosu na sve tipove tumora (astrocitomi 23%, oligodendrogliomi 20%), što se poklapa sa rezultatima dobijenim iz većih serija. Prema lokalizaciji tumora, pod tipom frontalnog tumora ubrajali smo sve tumore koji su lokalizovani u frontalnom polu, frontalnom lobusu, oni koji su bifrontalni kao i one koji su najvećim delom u frontalnom režnju. Isti princip je primenjen i za temporalne gliome. Pod parijetalnom lokalizacijom podrazumevali smo čisto parijetalne i parijeto-okcipitalne tumore, koji su većim delom u parijetalnoj regiji. Pod okcipitalnim tipom tumora ubrajali smo one koji su smešteni unutar okcipitalnog pola. Tipična lokalizacija astrocitoma i multiformnih glioblastoma je unutar temporalnog lobusa. Oligodendrogliomi su najčešće bili smešteni u prednjoj trećini velikog mozga, sa upadljivo najčešćim zahvatanjem frontalnih regiona.

## Zaključak:

Maligni astrocitomi su najčešći primarni tumori mozga kod odraslih i čine 2% od ukupnog broja malignih tumora. GBM je visoko specifičan za populaciju stariju od 45 godina, dok je kod mlađih od 14 godina izuzetno redak. Astrocitomi i oligodendrogliomi se otkrivaju najčešće u grupi od 30-60 godina, dok GBM tip tumora u grupi preko 60 godina. Kod pacijenata sa glijalnim tumorima mozga postoji predominacija muškog pola. Kod svih supratentorijalnih glioma najčešće su zahvaćeni temporalni i frontalni regioni. Tipična lokalizacija astrocitoma i multiformnih glioblastoma je unutar temporalnog lobusa, a oligodendroglioma u frontalnoj regiji.

## Literatura:

1. Aldape KD, Okcu MF, Bondy ML, Wrensch M. Molecular epidemiology of glioblastoma. *Cancer J* 2003;9:99-106.
2. Davis FG, McCarthy BJ. Epidemiology of brain tumors. *Curr Opin Neurol* 2000;13:635-640.
3. El-Zein R, Bondy M, Wrensch M. Epidemiology of brain tumors. In: Ali-Osman F, ed. *Contemporary Cancer Research: Brain Tumors*. Totowa, NJ: Humana Press; 2002:3-18.
4. Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, Kyritsis AP. Genetics of primary brain tumors: a review. *J Neurooncol* 1994;18:69-81.
5. Zivkovic N, Berisavac I, Markovic M, Benović R, Samardžić M, Popović I. Psychiatric manifestations of brain tumors. *Materia Medica* 2010; 26(3):173-176.
6. Minn Y, Wrensch M, Bondy ML. Epidemiology of primary brain tumors. In: Prados M, ed. *Atlas of Clinical Oncology: Brain Cancer*. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2002:1-15.

7. Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD, Jenkins RB, Buckner JC. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 2006;24:1246–1252.
8. Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Pierart M, Van Glabbeke M. et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316–324.
9. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998–2002. Hinsdale, IL: CBTRUS; 2005. Available at: <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>
10. Davis FG, McCarthy BJ. Current epidemiological trends and surveillance issues in brain tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:395–401
11. Gurney JG, Kadan-Lottick N. Brain and other central nervous system tumors: rates, trends, and epidemiology. *Curr Opin Oncol* 2001;13:160–166.
12. Jemal A, Ward E, Anderson RN, Murray T, Thun MJ, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10–30

**Autor za korespondenciju**

Dr Nenad Živković  
KBC Zemun-Beograd  
Neurohirurška služba  
Vukova 9, 11080 Zemun, Beograd, Srbija  
E mail: drnzivkovic@yahoo.com