

Health & Research Journal

Vol 1, No 1 (2015)

Volume 1 issue 1 October - December 2015



Epidemiological - clinical features of primary malignant brain tumors of patients who underwent surgical resection and / or radiotherapy

Anthoula Lagiou, Ioannis Papagiannopoulos, Nikoletta Margari, Georgios Vasilopoulos

doi: [10.12681/healthresj.19286](https://doi.org/10.12681/healthresj.19286)

To cite this article:

Lagiou, A., Papagiannopoulos, I., Margari, N., & Vasilopoulos, G. (2015). Epidemiological - clinical features of primary malignant brain tumors of patients who underwent surgical resection and / or radiotherapy. *Health & Research Journal*, 1(1), 56–73. <https://doi.org/10.12681/healthresj.19286>

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΥΠΕΒΛΗΘΗΣΑΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΤΟΜΗ Η/ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Λάγιου Ανθούλα¹, Παπαγιαννόπουλος Ιωάννης², Μάργαρη Νικολέττα³, Βασιλόπουλος Γεώργιος³

1. Νοσηλεύτρια, MSc, Προϊστάμενη Παθολογικού τμήματος Γ.Α.Ο.Ν.Α "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"
2. Νοσηλεύτης, MSc, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ο Άγιος Σάββας"
3. Καθηγητής Εφαρμογών, Τμήμα Νοσηλευτικής ΤΕΙ Αθήνας

DOI: 10.5281/zenodo.32563

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να περιγράψει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τους προγνωστικούς δείκτες εξέλιξης της νόσου καθώς και τη θεραπεία που λαμβάνουν.

Υλικό και Μέθοδος: Πρόκειται για μια αναδρομική περιγραφική μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα ευκολίας 47 ασθενών, που προσήλθαν στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου της Αθήνας σε χρονικό διάστημα τριών ετών, από τον Μάιο του 2011 έως τον Μάιο του 2014. Για την ανάλυση δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

Αποτελέσματα: Το 59,6% των ασθενών ήταν άντρες και το 40,4% των ασθενών ήταν μεταξύ 61 και 69 ετών. Το 85,1% των ασθενών έπασχε από πολύμορφο γλοιοβλάστωμα και το 8,5% μηνιγγίωμα. Το 57,5% των ασθενών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ήταν άντρες καθώς και το 50,0% των ασθενών με μηνιγγίωμα. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με grade I-III ήταν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μεταξύ 61 και 69 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς με grade IV ($p=0,021$). Οι ασθενείς με grade IV υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς με grade I-III. Η διάρκεια ακτινοθεραπείας μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III δεν βρέθηκε να έχει σημαντική διαφορά. Διέφερε σημαντικά το Ki-67 μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III και οι ασθενείς με grade IV είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67.

Συμπεράσματα: Το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM) είναι ο πιο συχνός ενδοκρανιακός κακοήθης όγκος στους ενήλικες. Τυπική θεραπεία για γλοιοβλαστώματα, με χειρουργική εκτομή ακολουθούμενη από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία με τεμοζολομίδη και την αντι-αγγειογενετική θεραπεία bevacizumab, δεν έχουν βελτιώσει σημαντικά την συνολική επιβίωση.

Λέξεις κλειδιά: Όγκοι εγκεφάλου, ιστολογική κατάταξη, Ki-67, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Λάγιου Ανθούλα, e-mail: laqanthi@hotmail.com

EPIDEMIOLOGICAL - CLINICAL FEATURES OF PRIMARY MALIGNANT BRAIN TUMORS OF PATIENTS WHO UNDERWENT SURGICAL RESECTION AND / OR RADIOTHERAPY

Lagiou Anthoula¹, Papagiannopoulos Ioannis², Margari Nikoletta³, Vasilopoulos Georgios³

1. RN, MSc, Head Nurse Pathological Department, General Anticancer and Oncologic Hospital of Athens "O Agios Savvas", Greece
2. RN, MSc, Intensive Care Unit, General Anti-cancer and Oncologic Hospital of Athens "O Agios Savvas"
3. Lecturer, Nursing Department, Technological Educational Institute, Athens

DOI: 10.5281/zenodo.32563

Abstract

The aim of the present study was to describe the demographic characteristics of patients diagnosed with primary brain tumor, the clinical features and prognostic indicators of disease progression and treatment they received.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted on a convenience sample of 47 patients who attended the radiotherapeutic department of General Hospital of Athens over three years, from May 2011 until May 2014. For analysis used the statistical program SPSS 18.0.

Results: 59.6% of patients were male and 40.4% of patients were between 61 and 69 years. 85.1% of patients had glioblastomamultiforme and meningioma 8.5%. 57.5% of patients with glioblastomamultiforme were men and 50.0% of patients with meningioma. It was found that the patients with grade I-III were considerably higher percentage between 61 and 69 years as compared to patients with grade IV ($p = 0,021$). Patients with grade IV underwent chemotherapy significantly higher rate compared with patients with grade I-III. No significant difference was found in the course of radiotherapy among patients with grade IV and patients with grade I-III. Differed significantly Ki-67 among patients with grade IV and of patients with grade I-III patients with grade IV were higher Ki-67.

Conclusion: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most frequently diagnosed intracranial malignant tumor in adults. Typical treatment for glioblastomas, with surgical resection followed by radiation and chemotherapy with temozolomide and anti - angiogenic therapy bevacizumab , have significantly improved the overall survival.

Key Words: Brain tumors, histological classification, Ki-67, radiotherapy, chemotherapy.

Corresponding author: *Lagiou Anthoula*, e-mail: laganthi@hotmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως όγκοι εγκεφάλου, χαρακτηρίζονται οι μάζες που αναπτύσσονται εντός της κρανιακής κοιλότητας και δρουν χωροκατακτητικά, πιέζοντας και παρεκτοπίζοντας τον παρακείμενο εγκέφαλο. Οι όγκοι εγκεφάλου διακρίνονται με βάση τη συμπεριφορά τους σε καλοήθεις και κακοήθεις και ανάλογα με την προέλευσή τους σε πρωτοπαθείς και δευτερογενείς ή μεταστατικούς.¹ Ο διαχωρισμός των όγκων εγκεφάλου σε καλοήθεις και κακοήθεις δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, όπως ισχύει στις περιπτώσεις όγκων που εντοπίζονται σε οποιοδήποτε άλλο σημείο του σώματος. Αυτό συμβαίνει, γιατί ακόμη και οι ιστολογικώς καλοήθεις όγκοι του εγκεφάλου μπορεί να έχουν δυνητικά κακοήθη συμπεριφορά, εξαιτίας της εντόπισης τους, είτε του μεγέθους τους και κατ' επέκταση των πιεστικών φαινομένων που ασκούν σε συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου. Η εγκεφαλική κοιλότητα είναι ανένδοτη, δηλαδή συγκεκριμένης και αμετάβλητης χωρητικότητας.^{1,2} Οι πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκοι του εγκεφάλου είναι μια ετερογενής ομάδα νεοπλασμάτων με ποικιλία χαρακτηριστικών που κυμαίνονται από τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα, τα οποία σπάνιοι, μη διηθητικοί, και χειρουργικά ιάσιμοι όγκοι, μέχρι το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, τον πιο συχνό κακοήθη πρωτοπαθή όγκο του εγκεφάλου στους ενήλικες, ο οποίος είναι λίαν διηθητικός με πολύ φτωχή πρόγνωση.² Η κλίμακα κακοήθειας κατά WHO 2007 είναι η εξής:³⁻⁵

- WHO grade I: νεοπλάσματα μη διηθητικά με χαμηλό δυναμικό μιτώσεων και πιθανότητα ίασης μετά από χειρουργική εξαίρεση και μόνο.
- WHO grade II: νεοπλάσματα γενικώς διηθητικά, χαμηλής μιτωτικής δραστηριότητας τα οποία μπορούν να μεταπίπτουν σε μεγαλύτερης κακοήθειας νεοπλασίες (π.χ. χαμηλής βαθμίδος διάχυτο αστροκύττωμα που μεταπίπτει σε αναπλαστικό αστροκύττωμα και εν συνεχεία σε γλοιοβλάστωμα).
- WHO grade III: νεοπλάσματα κακοήθη, με έντονη μιτωτική δραστηριότητα και ατυπία πυρήνων.
- WHO grade IV: νεοπλάσματα με ενεργό μιτωτική δραστηριότητα, με τάση νέκρωσης και ραγδαία εξέλιξη της νόσου σε προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό επίπεδο. Εκσεσημασμένη διήθηση παρακείμενων ιστών και επινέμηση του νωτιαίου μυελού.

Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.⁶ Με βάση τα τελευταία δεδομένα μέχρι και σήμερα, η ευρέως αποδεκτή στρατηγική αντιμετώπισης ενός νεοδιαγνωσθέντος ασθενούς με γλοιοβλάστωμα είναι το θεραπευτικό πρωτόκολλο του Stupp et al.,⁷ το οποίο ουσιαστικά προέρχεται από μια μελέτη φάσης III σε 573 ασθενείς με γλοιοβλάστωμα, στην οποία διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών στην διαιτία και την πενταετία. Συνεπώς, αρχικά επιδιώκεται η μέγιστη δυνατή χειρουργική εκτομή, με διατήρηση των νευρολογικών λειτουργιών η οποία ακολουθείται από χημειοθεραπεία με τεμοζολομίδη (TMZ) και ακτινοθεραπεία ταυτόχρονα.⁸ Το Bevacizumab (αντιαγγειογεννητικός παράγοντας) είναι η νεότερη θεραπευτική προσέγγιση, που ενέκρινε η

Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), επειδή φαίνεται ότι μειώνει το μέγεθος του όγκου σε ορισμένους ασθενείς με γλοιοβλάστωμα, μάλλον επειδή ελαττώνει το οίδημα του εγκεφάλου συνεπώς και τα συμπτώματα.⁹ Το Bevacizumab συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF (vascular endothelial growth factor) και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνδεση του VEGF με τους υποδοχείς του: Fit 1 (VEGFR 1) και KDR (VEGFR 2), στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξουδετέρωση της βιολογικής δραστηριότητας του VEGF μειώνει την αγγειοποίηση των όγκων και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων.

Η μελέτη του Carlson και συν.,¹⁰ που έδειξε πως η προσθήκη του Bevacizumab (BEV) με τεμοζολομίδη και hyperfractionated-διαμορφωμένης έντασης ακτινοθεραπεία (υπο-IMRT) δεν βελτίωσε το συνολικό όριο επιβίωσης (OS) για τους ασθενείς με GBM σε δύο δοκιμές φάσης II με μικρό αριθμό ασθενών (30 με BEV – 26 όχι BEV). Τα γλυκοκορτικοειδή ελαττώνουν τον όγκο του οιδήματος γύρω από τους όγκους του εγκεφάλου και βελτιώνουν τη νευρολογική λειτουργία.¹¹

Η έκφραση της πρωτεΐνη Ki-67 αυστηρά σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Το γεγονός ότι η πρωτεΐνη Ki-67 είναι παρούσα κατά τη διάρκεια όλων των ενεργών φάσεων του κυτταρικού κύκλου (G (1), S, G (2), και μίτωση), αλλά απουσιάζει από κύτταρα σε ηρεμία (G (0)), την καθιστά άριστο δείκτη για τον προσδιορισμό του λεγόμενου κλάσμα ανάπτυξης ενός δεδομένου πληθυσμού κυττάρων. Ki-67-θετικό συχνά συσχετίζεται με την κλινική πορεία της νόσου.⁶ Η P53 είναι μια πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, που

κωδικοποιείται από το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 και λειτουργεί ως ρυθμιστικός παράγοντας στην ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Το γονίδιο p53 χαρακτηρίζεται από διάφορους ερευνητές ως «μοριακός φύλακας του γονιδιώματος. Ο ρυθμιστικός ρόλος της πρωτεΐνης P53 οφείλεται στο ότι έχει δράση μεταγραφικού παράγοντα, ο οποίος καθορίζει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, γεγονός στο οποίο οφείλεται η ογκοκατασταλτική της δράση.¹²⁻¹⁴

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να περιγράψει τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τους προγνωστικούς δείκτες εξέλιξης της νόσου και την θεραπεία που λαμβάνουν.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πρόκειται για μια αναδρομική περιγραφική μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα ευκολίας 47 ασθενών, που προσήλθαν στο ακτινοθεραπευτικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου της Αθήνας το χρονικό διάστημα από Μάιο 2011 μέχρι Μάιο 2014.

Κριτήρια ένταξης: ασθενείς με όλο το φάσμα των πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου (γλοιοβλαστώματα, μηνιγγιώματα, όγκοι της επίφυσης κ.λ.π).

Κριτήρια αποκλεισμού: ασθενείς με μεταστατικούς όγκους εγκεφάλου, όγκους άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας.

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ειδική φόρμα καταγραφής, με πληροφορίες που προέρχονται από τους ιατρικούς φακέλους των

ασθενών και αποτελείτο από 3 μέρη. Στο πρώτο μέρος έγινε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Στο δεύτερο μέρος καταγράφηκαν οι ασθενείς, ανάλογα με την ιστολογική τους εξέταση και το grade τους. Στο τρίτο μέρος έγινε καταγραφή των p53 και ki 67 δεικτών, καθώς και η θεραπεία που ακολούθησαν ανάλογα με την ιστολογική εξέταση και το grade τους.

Στατιστική ανάλυση

Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

Ηθική και δεοντολογία

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μετά από έγγραφη άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του κάθε νοσοκομείου.. Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης τηρήθηκαν όλες οι βασικές αρχές ηθικής και δεοντολογίας

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 47 ασθενείς με μέση ηλικία τα 63,2 έτη ($\pm 12,7$ έτη). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Το 59,6% (n=28) των ασθενών ήταν άντρες και το 40,4% (n=19) των ασθενών ήταν μεταξύ 61 και 69 ετών. Τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του

δείγματος της μελέτης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Το 6,4% (n=3) των ασθενών κατανάλωναν αλκοόλ και το 29,8% (n=14) κάπνιζαν. Ο μέσος όρος του ΔΜΣ των ασθενών ήταν 24,8 ($\pm 2,7$) και πιο αναλυτικά το 34% (n=16) ήταν υπέρβαροι, το 4,3% (n=2) παχύσαρκοι και το υπόλοιπο 61,7% (n=29) φυσιολογικοί. Ακόμα, το 17% (n=8) των ασθενών είχαν ιστορικό Ca. Στο **Γράφημα 1** αναφέρονται τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης των ασθενών. Το 85,1% των ασθενών είχε πολύμορφο γλοιοβλάστωμα και το 8,5% μηνιγγίωμα. Ακόμα, το 4,3% των ασθενών είχε αναπλαστικό αστροκύττωμα και το 2,1% όγκο της επίφυσης. Σε όλα τα έτη η πλειοψηφία των ασθενών είχε πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Πιο συγκεκριμένα, το 81,8% των ασθενών που νοσηλεύτηκαν το 2011 είχε πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για τα έτη 2012, 2013 και 2014 ήταν 100%, 70,6% και 100% αντίστοιχα. Μηνιγγίωμα παρουσιάστηκε σε 2 ασθενείς το 2011 (18,2%) και σε 2 το 2013 (11,8%). Αναπλαστικό αστροκύττωμα και όγκος της επίφυσης βρέθηκαν μόνο σε 2 και 1 αντίστοιχα ασθενείς το 2013 (11,8% και 5,9% αντίστοιχα). Στο **Γράφημα 2** δίνονται τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης των ασθενών ξεχωριστά για κάθε έτος νοσηλείας. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν grade IV με το ποσοστό να αγγίζει το 80,9%. Ακολουθεί το 8,5% των ασθενών που ήταν grade II, το 6,4% που ήταν grade III και το 4,3% που ήταν grade I. Στο **Γράφημα 3** παρουσιάζεται αναλυτικά το grade των ασθενών. Το 63,8% των ασθενών είχε χειρουργηθεί. Επίσης, το 72,3% των ασθενών είχε υποβληθεί σε χημειοθεραπεία και το 76,6% σε ορμονοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία

με μέση διάρκεια τις 4,2 εβδομάδες ($\pm 1,8$ εβδομάδες). Στο **Γράφημα 4** παρουσιάζονται οι διάφορες θεραπείες στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς με φθίνουσα σειρά. Δύο από τους ασθενείς (4,3%) πέθαναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Και οι δύο ασθενείς ήταν γυναίκες, ηλικίας 61-69 ετών, με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, grade IV, που κατανάλωναν αλκοόλ και κάπνιζαν. Ακόμα, και οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ορμονοθεραπεία ενώ καμία από τις δύο δεν είχε ιστορικό Ca. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται το φύλο και η ηλικία των ασθενών ανάλογα με την ιστολογική τους εικόνα. Το 57,5% των ασθενών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ήταν άντρες καθώς και το 50,0% των ασθενών με μηνιγγίωμα. Όλοι οι ασθενείς με αναπλαστικό αστροκύττωμα ή όγκο της επίφυσης ήταν άντρες. Ακόμα, το 37,5% των ασθενών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ήταν είτε 61-69 ετών είτε άνω των 69 ετών. Το 75% των ασθενών με μηνιγγίωμα καθώς και όλοι οι ασθενείς με όγκο της επίφυσης ήταν 61-69 ετών. Από τους ασθενείς με αναπλαστικό αστροκύττωμα το 50,0% ήταν κάτω των 61 ετών και το 50,0% μεγαλύτερη των 69 ετών. Στον **Πίνακα 4** αναφέρεται η θεραπεία που ακολούθησαν οι ασθενείς ανάλογα με την ιστολογική τους εικόνα. Δεν διέφερε σημαντικά το φύλο ανάλογα με το grade των ασθενών. Αντίθετα, στον **Πίνακα 5** παρατηρείται ότι οι ασθενείς με grade I-III ήταν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό μεταξύ 61 και 69 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς με grade IV ($p=0,021$). Στο **Γράφημα 5** δεν παρουσιάζονται σημαντικές διαφορές στα στοιχεία των ασθενών που αφορούν στην κατανάλωση αλκοόλ, στις καπνιστικές συνήθειες, στο BMI και την

ύπαρξη ιστορικού Ca ανάλογα με το grade τους. Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται τα ποσοστά των όγκων grade I-III και grade IV ανάλογα με την κατηγορία της ιστολογικής τους. Το 92,5% των γλοιοβλαστωμάτων ήταν grade IV, ενώ όλα τα μηνιγγιώματα ήταν grade I-III. Τα μισά Αναπλαστικά αστροκύττωματα ήταν grade IV.

Όπως παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**, οι ασθενείς με grade IV υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τους ασθενείς με grade I-III. Δεν διέφεραν τα ποσοστά των ασθενών που χειρουργήθηκαν καθώς και αυτών που υποβλήθηκαν σε ορμονοθεραπεία ανάλογα με το grade τους. Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια ακτινοθεραπείας μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III.

Στο **Γράφημα 6** δίνεται το ποσοστό των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χημειοθεραπεία ανάλογα με το grade τους. Στον **Πίνακα 8** δίνονται οι τιμές του Ki-67 και του P53 των ασθενών ανάλογα με το grade τους. Διέφερε σημαντικά το Ki-67 μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III και οι ασθενείς με grade IV είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Ki-67. Στο **Γράφημα 7** παρουσιάζονται οι τιμές του Ki-67 μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αιτία δημιουργίας πολλών εγκεφαλικών όγκων είναι άγνωστη. Αν και μεγάλος αριθμός χημικών παραγόντων και ιών είναι δυνατόν να προκαλέσουν εγκεφαλικούς όγκους σε ζώα στο εργαστήριο, δεν υπάρχει ωστόσο ένδειξη ότι οι παράγοντες αυτοί προκαλούν όγκους και στον άνθρωπο. Άλλοι

παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη εγκεφαλικών όγκων είναι η κληρονομικότητα, η ακτινοβολία του κρανίου και η έκθεση σε ορισμένους χημικούς παράγοντες.¹⁵

Τα ποσοστά εμφάνισης πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου της παρούσας μελέτης σε άντρες και γυναίκες χωρίς σημαντικές διαφορές, συμφωνούν με την μελέτη των Bondy και συν.¹⁶

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης βρέθηκε ότι ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, το αλκοόλ δε συσχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου εγκεφάλου. Παρόμοιες έρευνες των Vida και συν.,¹⁷ αναφέρουν πως δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία σχέσης έκθεσης – αντίδρασης μεταξύ του καπνίσματος και κάποιας από αυτές τις βλάβες.

Η κατανάλωση αλκοόλ δε φαίνεται να αιτιολογεί την εμφάνιση όγκων εγκεφάλου. Σύμφωνα με την επισκόπηση των Rehm και συν.,¹⁸ τον Φεβρουάριο του 2007, η Ομάδα Εργασίας Μονογραφία του Διεθνούς Οργανισμού Ερευνών για τον Καρκίνο (IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν «επαρκείς ενδείξεις» για την καρκινογένεση της αιθανόλης στα ζώα και ταξινομούνται τα αλκοολούχα ποτά ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο. Συγκεκριμένα, η ομάδα επιβεβαίωσε την ύπαρξη αιτιώδους συνδέσμου μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και των ακόλουθων κακόηθων νεοπλασμάτων: Στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του ήπατος, του παχέος εντέρου και καρκίνου μαστού γυναικών. Ωστόσο, η ομάδα εργασίας επιβεβαίωσε επίσης την έλλειψη καρκινογένεσης των αλκοολούχων ποτών για τον καρκίνο του νεφρού-κυττάρων και λέμφωμα non-Hodgkin. Για τον καρκίνο του στομάχου και του

πνεύμονα, η ετυμηγορία ήταν ότι η καρκινογένεση ήταν δυνατή, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί/αποδειχθεί, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία που να συσχετίζουν την κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο εμφάνισης άλλου τύπου καρκίνου.

Η καρκινογένεση πρέπει να αναζητηθεί σε ένα συνδυασμό εξωγενών και ενδογενών αιτιών: της γενετικής προδιάθεσης, της καταπίεσης της ανοσολογικής άμυνας και της επίδρασης εξωτερικών βλαπτικών παραγόντων¹⁹.

Σύμφωνα με μια πολυκεντρική μελέτη των Stranjalis και συν.,²⁰ σε ένα σύνολο 1414 ασθενών, ο συχνότερος όγκος με βάση την ιστολογική τους εξέταση ήταν το γλοιοβλάστωμα. Το Grade IV ήταν ο συχνότερος ιστολογικός τύπος μεταξύ των γλοιωμάτων. Αν και το δείγμα της παρούσας μελέτης είναι πολύ μικρότερο, ωστόσο είναι αντιπροσωπευτικό και έρχεται να συμφωνήσει με τα παραπάνω αποτελέσματα. Το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (GBM, grade IV) συνδέεται με τη χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με διάμεσο χρόνο επιβίωσης τους 14 μήνες.²¹

Η πρόγνωση σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα έχει τεθεί μετά από παρατήρηση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών αυτών έως την ανάλυση μοριακών δεικτών. Καλύτερη πρόγνωση προβλέπεται σε μικρότερες ηλικίες και καλύτερη λειτουργική κατάσταση των ασθενών σύμφωνα με την κλίμακα Karnofsky (Karnofsky Performance Score – KPS). Επίσης, η ριζικότερη χειρουργική εξαίρεση αυξάνει την επιβίωση, όπως και η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.⁶ Σημαντικό ρόλο έχουν η χειρουργική αντιμετώπιση, η χημειοθεραπεία καθώς και η ακτινοθεραπεία, με

διαφορετική σειρά-σημαντικότητα σε κάθε περίπτωση. Η τεμοζολομίδη διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στη θεραπεία του πολύμορφου γλοιώματος και σήμερα. Δυστυχώς, η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει φτωχά αποτελέσματα. Μελέτες όπως των Gao και συν.,²² και των Friedman και συν.,²³ υπογραμμίζουν την ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Είναι απαραίτητη η ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν ακριβώς τα καρκινικά κύτταρα, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα παράπλευρες απώλειες στον γειτονικό εγκεφαλικό φλοιό. Ο σκοπός της εργασίας των Gao και συν.,²² ήταν να αναπτυχθεί ένα κατάλληλο σύστημα παροχής φαρμάκου το οποίο θα μπορούσε να παρατείνει την ημίσεια ζωή, να βελτιώσει την στόχευση του όγκου εγκεφάλου, και να μειώσει την συστηματική επίδραση του φαρμάκου. Η βιοκατανόμη σε ποντίκια έδειξε ότι η λιποσωματική τεμοζολομίδη μείωσε τη συσσώρευση τεμοζολομίδης στην καρδιά και τους πνεύμονες και την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον εγκέφαλο μετά την ένεση IV, το οποίο υπονοείται ότι η λιποσωματική τεμοζολομίδη βελτίωσε τη θεραπευτική δράση στον εγκέφαλο και μείωσε την τοξικότητα σε πνεύμονα και την καρδιά.

Έχουν γίνει μελέτες με συνδυασμό Bevacizumab και irinotecan με αμφίβολα αποτελέσματα.²³ Ωστόσο φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε υποτροποιάζοντες όγκους απ'ότι να χορηγηίτο συνδυασμός Bevacizumab με τεζολαμίδη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κακοήθεις όγκοι εγκεφάλου αποτελούν πρόκληση, λόγω της κακής πρόγνωσης και της

ταχύτητας της εξέλιξής τους. Το Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα (GBM) είναι ο πιο συχνός ενδοκρανιακός κακοήθης όγκος στους ενήλικες. Τυπική θεραπεία για γλοιοβλαστώματα, με χειρουργική εκτομή ακολουθούμενη από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία με τεμοζολομίδη και την αντι-αγγειογενετική θεραπεία bevacizumab, δεν έχουν βελτιώσει σημαντικά την συνολική επιβίωση. Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για να εξακριβωθούν τα πιθανά αίτια εμφάνισης αυτών των όγκων, η πρόωρη ανίχνευσή τους και η ταυτοποίηση πρωτεϊνών που αλλάζουν στο γλοίωμα. Τα αποτελέσματα θα βοηθούσαν στην λήψη μέτρων πρόληψης και νέας θεραπευτικής προσέγγισης και αντιμετώπισης. Η έγκαιρη διάγνωση και ο επακόλουθος σχεδιασμός της κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής είναι σχετικές με τη βελτίωση της επιβίωσης και τη μείωση νευρολογικού ελλείμματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cance & Huether Mc, Pathophyciology: the biologic basis for disease in adults and children, Mosby (4th ed) St Louis, 2002.
2. Lemone P, Burke K, «Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική», εκδόσεις Λαγός, 3^η έκδοση Αθήνα 2004.
3. Louis D.N, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P, The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system, Acta Neuropathol 2007;14(2):97-109.
4. Rousseau A, Mokhtari K, Duyckaerts C, The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system - what has changed?

- Current Opinion in Neurology 2008 21(6):720-7.
5. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY, Primary brain tumours in adults, Lancet 2003;361: 323-331.
 6. Harrison T, Εσωτερική Παθολογία, εκδόσεις Παρισιάνου, 16^η έκδοση, Αθήνα 2005.
 7. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352(10):987-96.
 8. Eom KY, Cho BJ, Choi EJ, Kim JH, Chie EK, Wu HG, Kim IH, Paek SH, Kim JS, Kim IA. The Effect of Chemoradiotherapy with SRC Tyrosine Kinase Inhibitor, PP2 and Temozolomide on Malignant Glioma Cells in vitro and in vivo. Cancer Res Treat 2015 Jun 4.
 9. Zhang W, Qiu XG, Chen BS, Li SW, Cui Y, Ren H, Jiang T. Antiangiogenic therapy with bevacizumab in recurrent malignant gliomas: analysis of the response and core pathway aberrations. Chin Med J (Engl) 2009;122(11): 1250-4.
 10. Carlson JA , Reddy K , Gaspar LE , Ney D , Kavanagh BD , Damek D , et al. Hypofractionated-intensity modulated radiotherapy (hypo-IMRT) and temozolomide (TMZ) with or without bevacizumab (BEV) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): a comparison of two prospective phase II trials. J Neurooncol 2015;123(2):251-7.
 11. Kostaras X, Cusano F, Kline GA, Roa W, Easaw J. Use of dexamethasone in patients with high-grade glioma: a clinical practice guideline, Current Oncology 2014; 21(3):e493-503.
 12. Hainaut P. The tumor suppressor protein P53: a receptor to genotoxic stress that controls cell growth and survival. Current Opinion Oncology 1995; 7:76–82.
 13. Tishler Rb, Calderwood SK, Coleman CN, Price BD. Increases in sequence-specific DNA binding by p53 following treatment with chemotherapeutic and DNA damaging agents. Cancer Res 1993; 53:2212–2216.
 14. Donehower La, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA Jr, Butel JS, et al. Ice deficient for p53 are developmentally normal, but susceptible to spontaneous tumors 1992; 356:215–221.
 15. Porth C, Pathophysiology: Concepts of altered health states (6thed), Philadelphia: Lippincott, 2002.
 16. Bondy M, Scheurer M, Malmer B, Barnholtz-Sloan J, Davis F, Il'yasova D et al. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC), Cancer 2008; 113(7 Suppl): 1953–1968.
 17. Vida S, Richardson L, Cardis E, Krewski D, McBride M, Parent M-E, et al. Brain tumours and cigarette smoking: analysis of the INTERPHONE Canada case-control study. Environ Health 2014; 13: 55.
 18. Rehm J, Baliunas D, Guilherme L, Borges G, Graham K, Irving H, et al. The relation

between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease- an overview. *Addiction* 2010;105(5):817-43.

19. Φερτάκης Α, Παθολογική Φυσιολογία, εκδόσεις Πασχάλιδης, 2009.
20. Stranjalis G, Kalamatianos T, Stavrinou L, Mathios D, Koutsarnakis C, Tzavara C, et al. The Evangelismos hospital central nervous system tumor registry: Analysis of 1414 cases (1998-2009). *Surg Neurol Int* 2013; 4: 23.
21. Friedlein K, Bozhkov Y, Hore N, Merkel A, Sommer B, Brandner S, et al. A new functional classification system (FGA/B) with prognostic value for glioma patients. *Sci Rep.* 2015 Jul 21;5:12373.
22. Gao J, Wang Z, Liu H, Wang L, Huang G, Liposomeencapsulated of temozolomide for the treatment of gliomatumor: preparation, characterization and evaluation. *Drug Discov Ther* 2015;9(3):205-12.
23. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4733-40.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

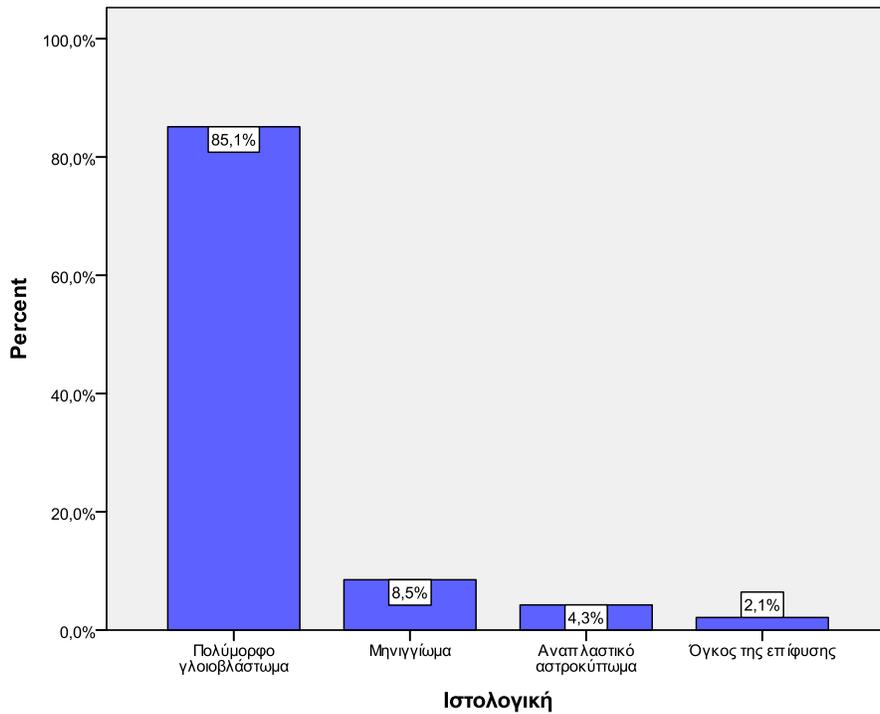
Πίνακας 1: Κατανομή του δείγματος της μελέτης ανάλογα με το φύλο και την ηλικία.		
Μεταβλητές	Μέσος (±T.A.)	% (n/N)
Φύλο		
Άνδρες		59,6 (28/47)
Γυναίκες		40,4 (19/47)
Ηλικία (έτη)		
	63,2 (±12,7)	
Ηλικία		
<61		25,5 (12/47)
61-69		40,4(19/47)
>69		34(16/47)
<i>T.A.: Τυπική Απόκλιση</i>		

Πίνακας 2: Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης,	
Κλινικά χαρακτηριστικά	% (n/N)
Ιστορικό καρκίνου, %	17 (8/47)
Δείκτης μάζας σώματος	
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	24,8±2,7*
Λιποβαρείς	
Φυσιολογικοί	61,7(29/47)
Υπέρβαροι	34(16/47)
Παχύσαρκοι	4,3(2/47)
Κάπνισμα	
Καπνιστές, %	29,8(14/47)
Πρώην καπνιστές, %	10,6(5/47)
Αλκοόλ	
Κατανάλωση αλκοόλ, %	6,4(3/47)
Ποσότητα ημερησίως	
0-1 ποτήρια	
1-2 ποτήρια	4,3(2/47)
3-4 ποτήρια	
>4 ποτήρια	2,1(1/47)

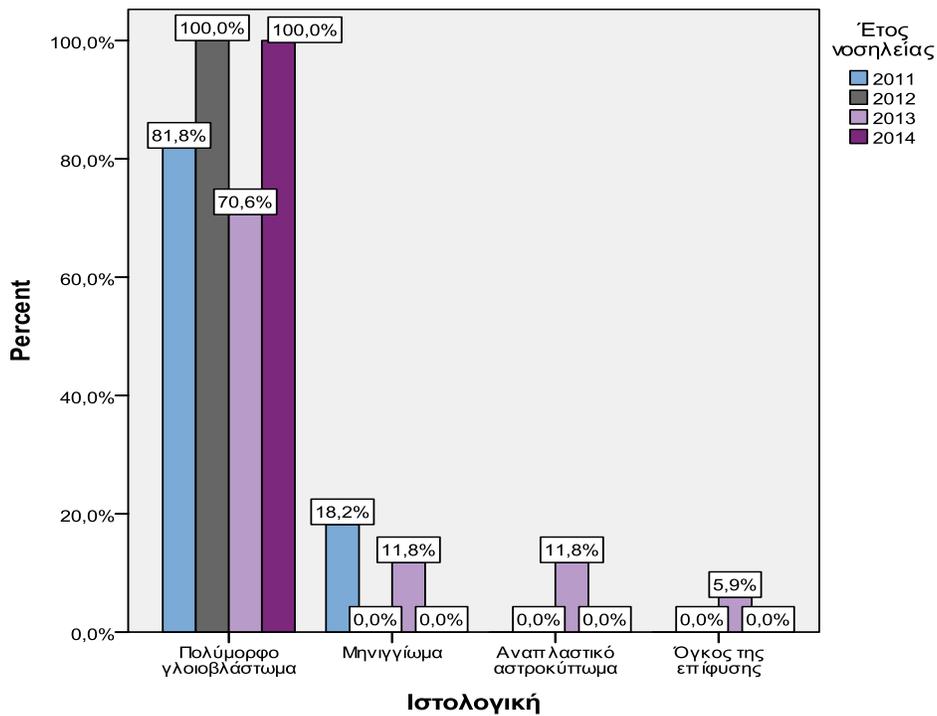
*Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση.

Οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες,

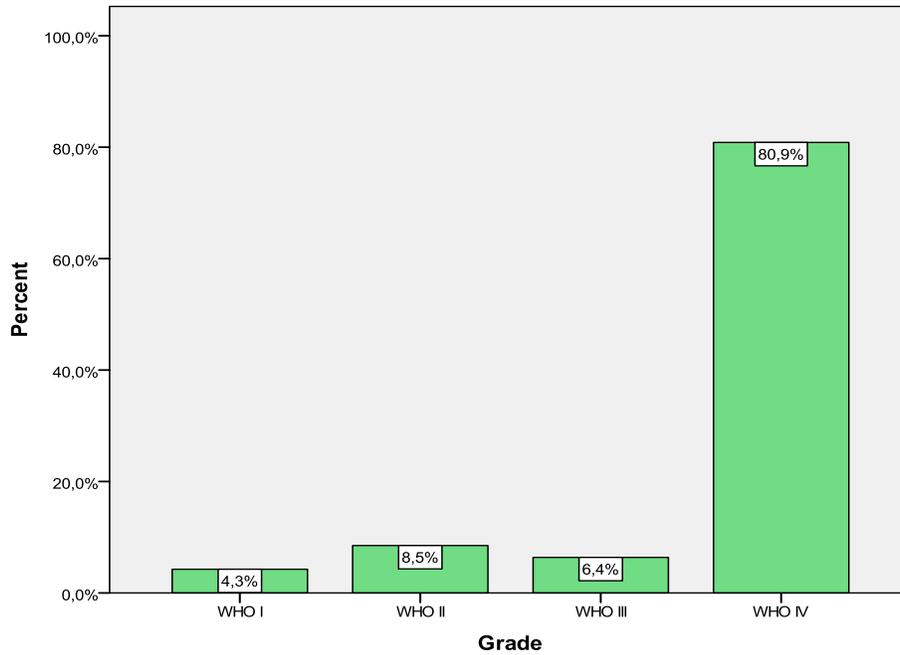
Γράφημα 1. Αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης των ασθενών.



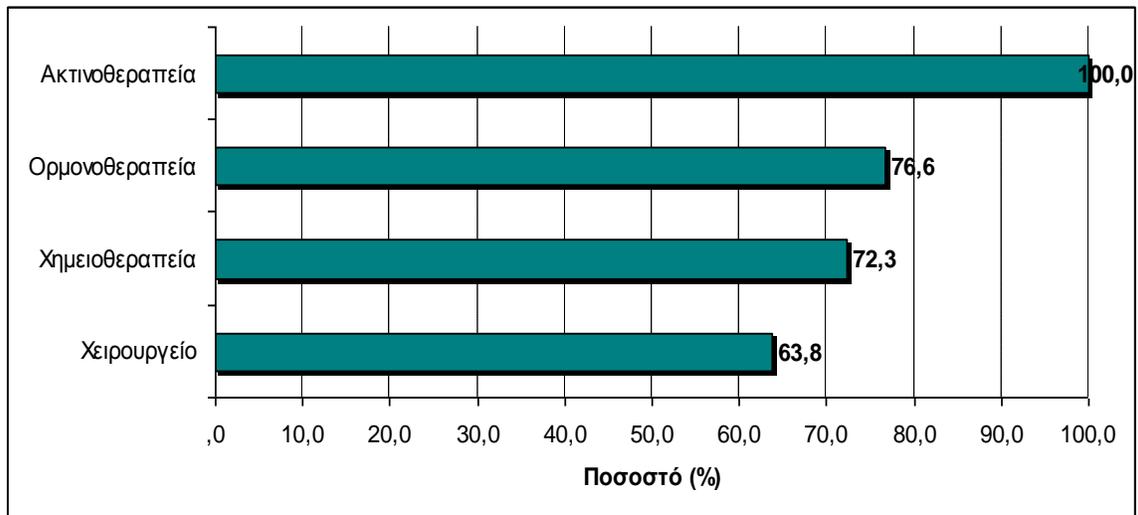
Γράφημα 2. Αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης των ασθενών ξεχωριστά για κάθε έτος νοσηλείας.



Γράφημα 3. Το grade των ασθενών.



Γράφημα 4. Οι θεραπείες στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς.



Πίνακας 3. Το φύλο και η ηλικία των ασθενών ανάλογα με την ιστολογική απάντηση.

		Ιστολογική							
		Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα		Μηνιγγίωμα		Αναπλαστικό αστροκύττωμα		Όγκος της επίφυσης	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Φύλο	Άντρες	23	57,5	2	50,0	2	100,0	1	100,0
	Γυναίκες	17	42,5	2	50,0	0	0,0	0	0,0
Ηλικία, μέση τιμή±SD		63,2±13,1		61,3±5,3		64,5±23,3		68*	
Ηλικία	<61	10	25,0	1	25,0	1	50,0	0	0,0
	61-69	15	37,5	3	75,0	0	0,0	1	100,0
	>69	15	37,5	0	0,0	1	50,0	0	0,0

*υπάρχει μόνο μία καταγραφή

Πίνακας 4. Η θεραπεία των ασθενών ανάλογα με την ιστολογική απάντηση.

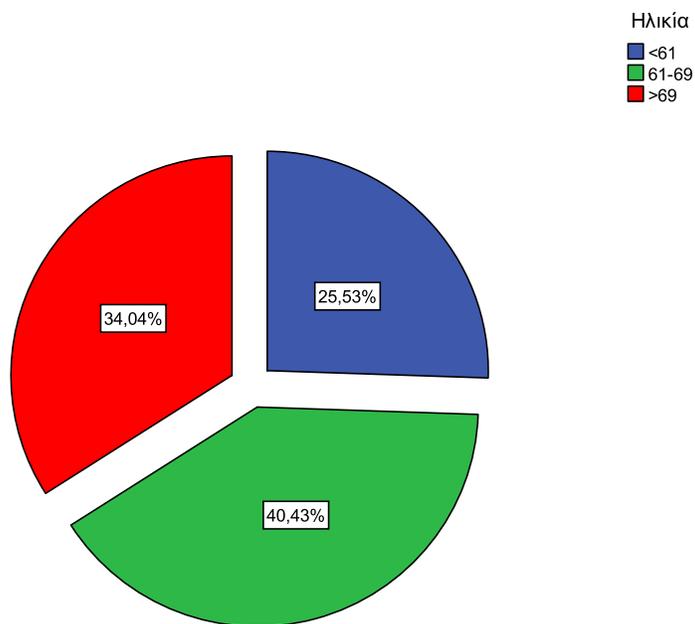
		Ιστολογική							
		Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα		Μηνιγγίωμα		Αναπλαστικό αστροκύττωμα		Όγκος της επίφυσης	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Χειρουργείο	Όχι	14	35,0	0	0,0	2	100,0	1	100,0
	Ναι	26	65,0	4	100,0	0	0,0	0	0,0
Χημειοθεραπεία	Όχι	7	17,5	4	100,0	1	50,0	1	100,0
	Ναι	33	82,5	0	0,0	1	50,0	0	0,0
Ακτινοθεραπεία	Όχι	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Ναι	40	100,0	4	100,0	2	100,0	1	100,0
Διάρκεια R/T (εβδομάδες), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		4,2±1,8	3,8(2,6 - 6,1)	4,5±2,3	5,4(2,9 - 6)	2,3±0,4	2,3(2 - 2,6)	6	6
Ορμονοθεραπεία	Όχι	10	25,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0
	Ναι	30	75,0	3	75,0	2	100,0	1	100,0

Πίνακας 5. Το φύλο και η ηλικία των ασθενών ανάλογα με το grade τους.

		Grade				P Fisher's Exact test
		WHO I-III		WHO IV		
		N	%	N	%	
Φύλο	Άντρες	6	66,7	22	57,9	0,720
	Γυναίκες	3	33,3	16	42,1	
Ηλικία, μέση τιμή±SD		65±7,2		62,8±13,7		0,643*
Ηλικία**	≤61	1	11,1	11	28,9	0,050
	62-69	7	77,8	12	31,6	
	>70	1	11,1	15	39,5	

*Student's t-test, **η ηλικία κατηγοριοποιήθηκε με βάση τα τριτημόρια

Γράφημα 5. Η ηλικία των ασθενών που καταγράφηκαν σε σχέση με το grade τους



Πίνακας 6. Τα ποσοστά των όγκων grade I-III και grade IV ανάλογα με την κατηγορία της ιστολογικής τους.

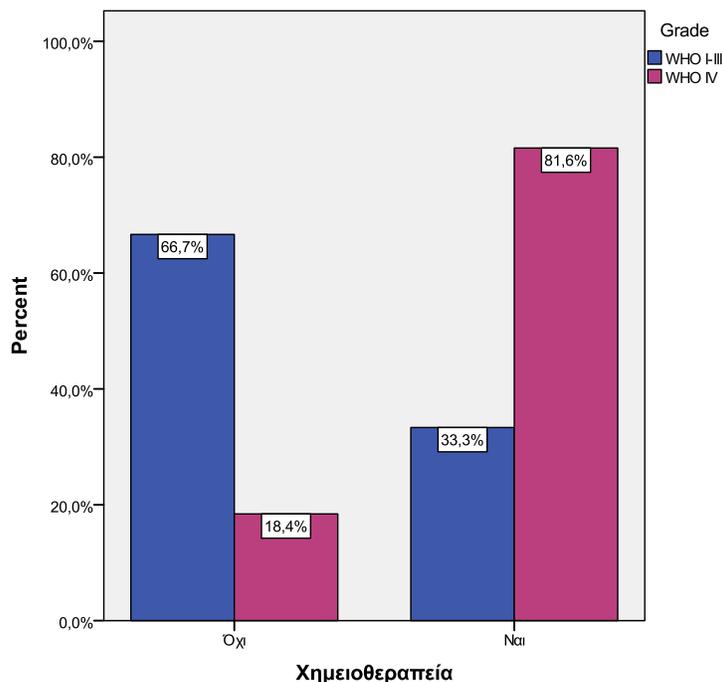
	Grade			
	WHO I-III		WHO IV	
	N	%	N	%
Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα	3	7,5	37	92,5
Μηνιγγίωμα	4	100	0	0
Αναπλαστικό αστροκύττωμα	1	50	1	50
Όγκος της επίφυσης	1	100	0	0

Πίνακας 7. Η θεραπεία των ασθενών ανάλογα με το grade τους.

		Grade				P Fisher's Exact test
		WHO I-III		WHO IV		
		N	%	N	%	
Χειρουργείο	Όχι	4	44,4	13	34,2	0,704
	Ναι	5	55,6	25	65,8	
Χημειοθεραπεία	Όχι	6	66,7	7	18,4	0,008
	Ναι	3	33,3	31	81,6	
Ακτινοθεραπεία	Όχι	0	0,0	0	0,0	- ⁺
	Ναι	9	100,0	38	100,0	
Διάρκεια R/T (εβδομάδες), μέση τιμή±SD διάμεσος (Ενδ. εύρος)		4,7±2	6 (2,6 - 6)	4,1±1,8	3,3 (2,6 - 6)	0,506**
Ορμονοθεραπεία	Όχι	3	33,3	8	21,1	0,419
	Ναι	6	66,7	30	78,9	

**Mann-Whitneytest⁺ Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Γράφημα 6. Το ποσοστό των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χημειοθεραπεία ανάλογα με το grade τους.



Πίνακας 8. Οι τιμές του Ki-67 και του P53 των ασθενών ανάλογα με το grade τους.

	Grade				P Mann-Whitney test
	WHO I-III		WHO IV		
	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Ki 67	14,7±13,3	7 (7 - 30)	43,3±22,6	40 (20 - 60)	0,049
P53	15*	15	27,5±35	12,5 (0 - 50)	- [†]

*υπάρχει μόνο μία καταγραφή [†]Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Γράφημα 7. Οι τιμές του Ki-67 μεταξύ των ασθενών με grade IV και των ασθενών με grade I-III.

