

Operacje glejaków w niskim stopniu złośliwości: w stronę neuroonkologii czynnościowej

Hugues Duffau

Current Opinion in Oncology 2009; 21: 543-549.

Dr Duffau,

Department of Neurosurgery,
Hôpital Gui de Chauliac i INSERM
U888, Pathologies du système
nerveux:
recherche épidémiologique
et clinique, Hôpital La Colombière,
CHU Montpellier, Montpellier,
Francja.

Adres do korespondencji:

Hugues Duffau, MD, PhD,
Department of Neurosurgery,
Hôpital Gui de Chauliac,
CHU Montpellier,
80 Avenue Augustin Fliche,
34295 Montpellier, France;
e-mail: h-duffau@chu-montpellier.fr

CEL PRACY

Przez długi czas celowość operowania chorych na glejaki w niskim stopniu złośliwości była przedmiotem dyskusji. Przyczyniały się do tego słaba znajomość naturalnego przebiegu nowotworu, trudności w obiektywnej ocenie zakresu resekcji, zbyt krótki okres obserwacji oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń czynnościowych. Rozwój technik chirurgicznych i postęp wiedzy spowodowały ostatnio znaczącą zmianę w sposobie postępowania.

OSTATNIE ODKRYCIA

Mimo braku dowodów I klasy pojawia się coraz więcej danych świadczących o tym, że rozległe wycięcie glejaka w niskim stopniu złośliwości umożliwia wydłużenie czasu przeżycia chorych. Zastosowanie metod czynnościowego mapowania ośrodków korowych i podkorowych pozwala indywidualnie dostosować zakres resekcji, ograniczając tym samym ryzyko wystąpienia trwałych ubytków neurologicznych do mniej niż 2%. Również jakość życia może się poprawić dzięki zmniejszeniu częstości występowania napadów padaczkowych i zastosowaniu rehabilitacji.

PODSUMOWANIE

Główną metodą leczenia chorych na glejaki w niskim stopniu złośliwości jest obecnie wczesne wykonanie operacji. Rozważa się również przeprowadzenie ponownej operacji, o szerszym zakresie niż pierwsza, która jest możliwa dzięki reorganizacji ważnych czynnościowo obszarów mózgu i zmniejszeniu masy guza za pomocą leczenia neoadiuwantowego, zwłaszcza chemioterapii. Następnym krokiem jest lepsza ocena jakości życia chorych i dalsza jej poprawa oprócz wydłużenia czasu przeżycia, czyli rozwój neuroonkologii czynnościowej.

SŁOWA KLUCZOWE

operacja z wybudzeniem chorego, plastyczność mózgu, czynnościowe mapowanie mózgu, glejaki w niskim stopniu złośliwości, jakość życia

RYCINA 1

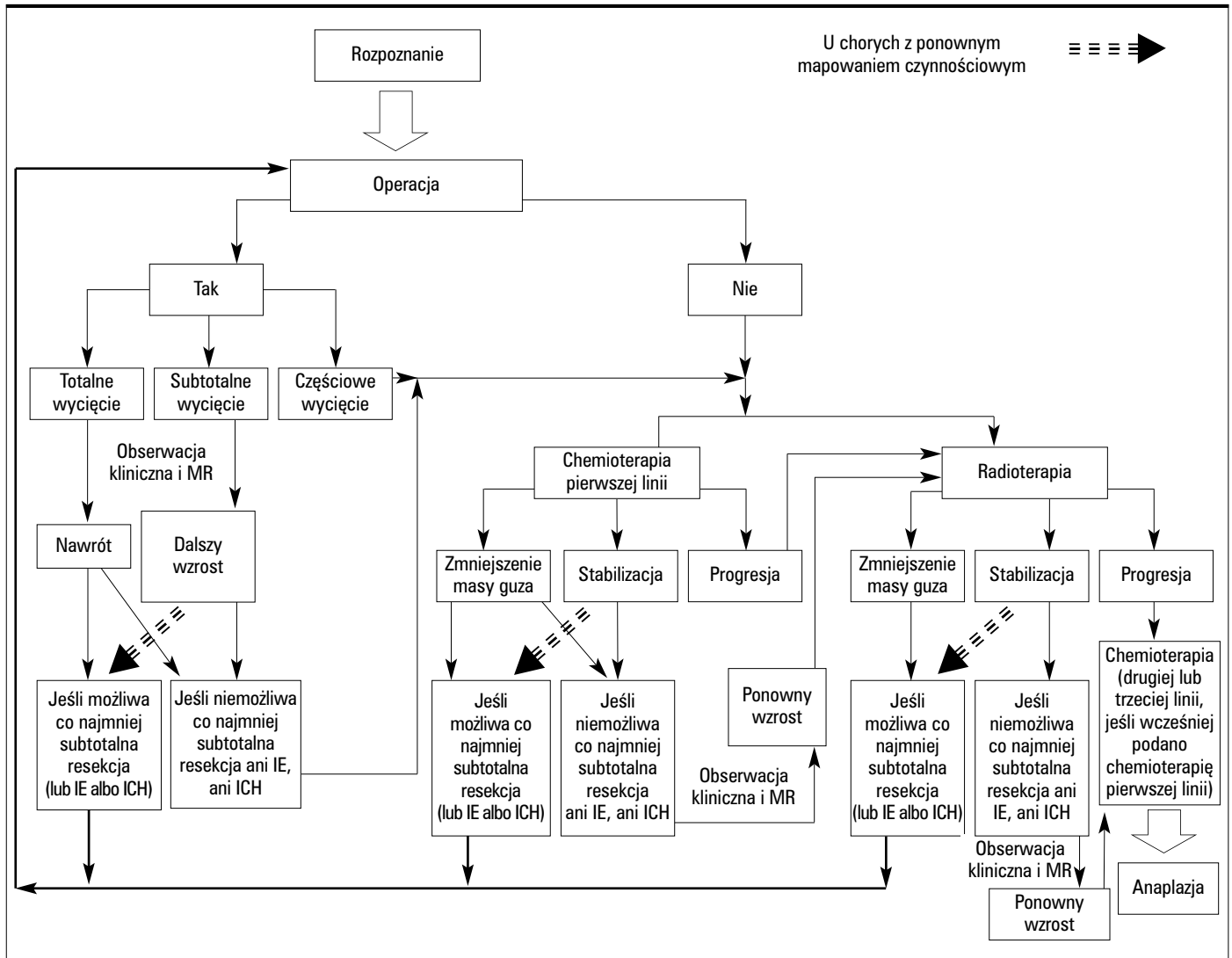


Diagram przedstawiający propozycje dynamicznej strategii leczenia chorych na glejaka w II stopniu złośliwości przed jego transformacją w kierunku nowotworu niezróżnicowanego. Opierając się na opublikowanych ostatnio wynikach badań, szczególnie podkreślono rolę chirurgicznego usunięcia guza, wykonywanego niekiedy w kilku etapach.

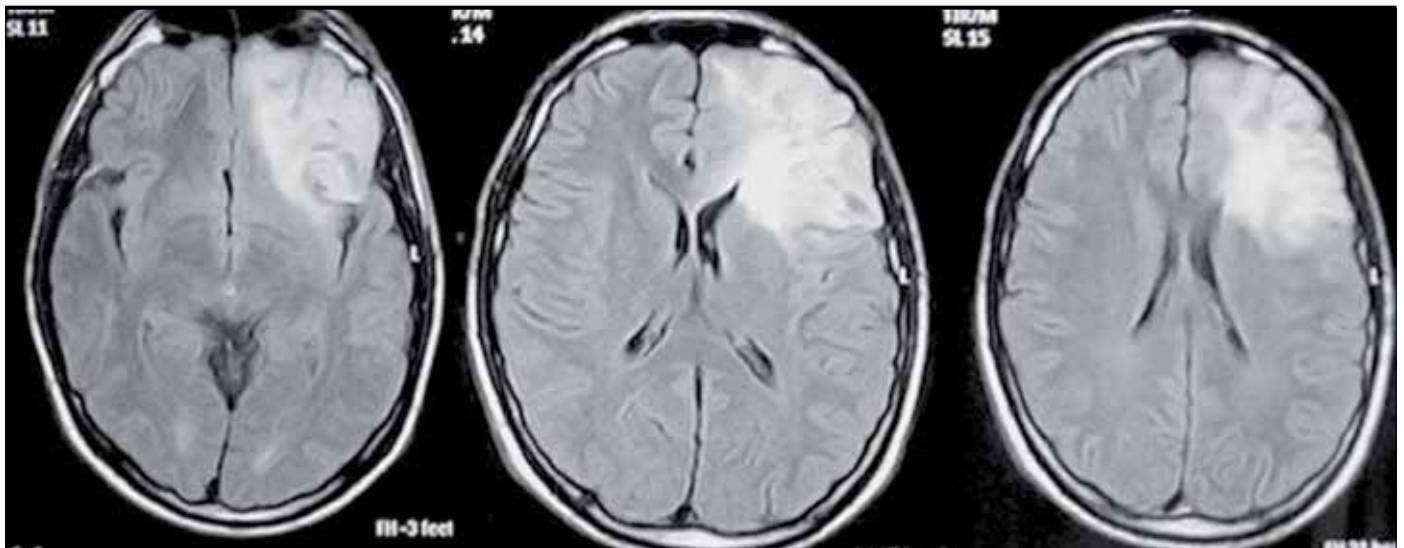
Każdy etap tego postępowania wymaga otwartego przedyskutowania w zespole wielospecjalistycznym, by jak najlepiej dostosować je do takich zmieniających się w czasie parametrów, jak stan kliniczny i czynnościowy, wyniki badań obrazowych (anatomicznych, czynnościowych i metabolicznych), wynik badania histopatologicznego i wskaźnik mitotyczny, biologia molekularna oraz tolerancja i odpowiedź na leczenie. ICH – nadciśnienie wewnątrzczaszkowe; IE – padaczka oporna na leczenie. Zaadaptowano za zgodą z Taillandier i wsp.¹⁹

WPROWADZENIE

Występujące u dorosłych rozlane półkulowe glejaki w niskim stopniu złośliwości, tj. glejaki w II stopniu złośliwości według WHO (grade II glioma; G2G), nie powinny być nadal uznawane za zmiany łagodne, lecz za guzy przednowotworowe. Ich przebieg kliniczny jest zawsze początkowo bezobjawowy, po czym następuje rozwój agresywnego guza wywołującego objawy.¹ Wykonywane seryjnie badania MR wykazały, że przed zezłośliwieniem

wzrost wszystkich G2G jest stały, a liniowy przyrost średnicy guza wynosi rocznie około 4 mm.^{2••} Stwierdzono też odwrotną zależność między tempem wzrostu nowotworu a przeżyciem.³ Szybkość wzrostu G2G koreluje też ze zwiększeniem stopnia złośliwości. Zwiększenie szybkości przyrostu objętości guza ułatwia wyłonienie chorych, których nowotwór stwarza duże ryzyko wczesnego zezłośliwienia.^{4•} Przewidywanie transformacji złośliwej ułatwiają też zmiany względnej objętości krwi przepływającej przez mózg, oceniane na podstawie dynamicznego przepływo-

RYCINA 2



Badanie MR w sekwencji FLAIR (obrazowanie tłumienia sygnału wolnego płynu) ukazuje występowanie typowego glejaka w II stopniu złośliwości, zajmującego całkowicie lewy płac czołowy, w tym obszar Broki. U praworęcznego chorego spowodował on występowanie napadów drgawek, którym nie towarzyszyły ubytki neurologiczne, poza nieznacznymi zaburzeniami werbalnej pamięci operacyjnej (roboczej), rozpoznanymi jedynie na podstawie szczegółowego badania neuropsychologicznego.

wego badania MR,^{5•} a także stwierdzenie występowania mleczanów podczas spektroskopii MR.^{6•} Co ciekawe, w przeprowadzonym niedawno badaniu⁷ stwierdzono, że niejednorodnemu i nieznacznie wzmocnieniu kontrastowemu nie towarzyszy pogorszenie rokowania.

Lepsze zrozumienie naturalnego przebiegu G2G, możliwe m.in. dzięki postępom biologii molekularnej,^{1,8} przyczyniło się do zmiany postępowania z chorującymi na nie z klasycznego czujnego wyczekiwania na wczesne podejmowanie leczenia. Coraz rzadziej stosuje się jednak wczesną radioterapię z uwagi na zniechęcające wyniki przeprowadzonego w Europie randomizowanego badania,⁹ podczas którego nie stwierdzono, by znamienne wydłużała ona przeżycie. Ponadto u chorych na G2G radioterapia może się przyczyniać do występowania zaburzeń poznawczych.^{10•} Mimo coraz częstszych wyników potwierdzających wpływ chemioterapii na G2G ostateczne uznanie jej skuteczności, a zwłaszcza ustalenie optymalnego czasu jej stosowania, wymaga dłuższej obserwacji chorych.¹¹ Postępowanie zgodne z dobrze znaną w onkologii zasadą cytotredukcji oraz wykorzystanie nowych technik i osiągnięć chirurgii umożliwiło uzyskanie korzystniejszego stosunku korzyści do ryzyka, co sprawiło, że chirurgiczne wycięcie guza jest obecnie leczeniem pierwszej linii chorych na G2G.

ONKOLOGICZNE UWARUNKOWANIA OPERACJI

Przez długi czas wpływ operacji u chorych na G2G budził duże kontrowersje. Głównym powodem rozbieżnych opinii przedstawianych w piśmiennictwie była nie-

możność obiektywnej oceny zakresu resekcji (extent of resection; EOR) w większości badanych grup chorych. EOR oceniano subiektywnie w trakcie operacji lub na podstawie wykonywanej jednorazowo tomografii komputerowej (TK), nie mierząc rzeczywistej objętości pozostawionej masy nowotworu. Z powodu inwazyjności G2G w większości badań pozostawiony nowotwór był niedoszacowany, co prowadziło do wysnuwania błędnych wniosków o roli chirurgicznego leczenia tych chorych. Co ciekawe, w czterech opublikowanych niedawno doniesieniach^{12-14,15•} mierzono EOR, opierając się na obiektywnych kontrolnych badaniach MR. We wszystkich uzyskano dowody potwierdzające, że EOR jest znamionym statystycznie czynnikiem przepowiadającym przeżycie całkowite (overall survival; OS). Autorzy czterech badań przyznali, że jeśli kontrolne badanie MR nie ujawnia nieprawidłowości, zwłaszcza w sekwencji FLAIR (fluid attenuation inversion recovery; obrazowanie tłumienia sygnału wolnego płynu), co oznacza doszczętność resekcji, OS chorych jest znamienne dłuższe w porównaniu do obserwowanego wśród chorych, u których stwierdzono jakiegokolwiek przetrwałe zmiany. W największej grupie chorych, operowanych w University of California San Francisco (UCSF), 8-letnie przeżycie osiągnięto u 98% chorych, u których resekcja była doszczętna.^{15••} Claus i wsp.¹² podali, że wśród chorych poddanych niedoszczętnej resekcji ryzyko zgonu było 4,9 razy większe w porównaniu do obserwowanego wśród chorych po doszczętniej resekcji. Nawet jednak, gdy guz usunięto niecałkowicie, im bardziej doszczętna była resekcja, tym znamienne dłuższe uzyskiwano

OS.^{13,15••} Na przykład przeżycie było wyraźnie dłuższe, jeśli EOR przekraczał 90% w porównaniu z osiąganym u chorych, u których EOR był mniejszy niż 90%, natomiast znamionym czynnikiem przepowiadającym był nadal EOR wynoszący co najmniej 80%.^{15••} Poza odsetkiem usuniętej masy nowotworu, czynnikiem pozwalającym przewidzieć przeżycie po operacji była również objętość guza pozostała po operacji, przy czym jeśli była ona mniejsza niż 10 ml (tzw. subtotalna resekcja) OS było znamionnie dłuższe niż u chorych, u których objętość ta przekraczała 10 ml (częściowa resekcja).¹³

Ponadto przedstawione niedawno wstępne wyniki badania potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo ponownej operacji z powodu G2G podejmowanej u chorych, u których pierwsza resekcja była niedoszczętna z powodu umiejscowienia guza w tzw. okolicach elokwentnych (tj. takich, w których interwencja neurochirurgiczna powoduje zwykle ubytek neurologiczny – przyp. red.).^{16•} Podczas tego badania mediana czasu między obiema operacjami wyniosła 4,1 roku, a po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 6,6 roku, wszyscy chorzy żyli, mimo że pierwotna resekcja była niedoszczętna. Podczas ponownej operacji stwierdzono jednak progresję złośliwości 58% glejaków do wysokiego stopnia, co podkreśla znaczenie czasu, w którym podejmuje się ponowną operację. Autorzy zasugerowali poszerzenie wskazań do wczesnej reoperacji, by odbyła się ona przed spodziewaną transformacją w kierunku nowotworu niezróżnicowanego. Niedawno opisano niezależne czynniki związane z progresją w kierunku nowotworu złośliwego, którymi okazały się występowanie zmian o typie gwiazdziaka włókninkowego, wielkość guza oraz doszczętność resekcji.¹⁷ Ponadto ponowne operacje umożliwiają lepsze poznanie biologicznego przebiegu nowotworu oraz ocenę zmian jego stanu patomorfologicznego i molekularnego, zachodzących z czasem u tego samego chorego.¹⁸

Pojawia się coraz więcej dowodów świadczących o zależności między bardziej rozległą chirurgiczną resekcją a wydłużeniem przeżycia chorych. Warunkiem jest jednak obiektywna ocena EOR na podstawie wykonanego po operacji badania MR w sekwencji FLAIR z pomiarem objętości pozostawionej masy nowotworu. Każdy chory wymaga długotrwałej obserwacji i regularnego powtarzania badań MR z obliczeniem nachylenia krzywej odrostu guza na podstawie wyników badania poprzedzającego operację,^{2••,3} przynajmniej wówczas, gdy po resekcji nadal jest widoczna pozostawiona masa nowotworu. Następnym krokiem jest połączenie operacji (pierwszej, ponownej, a nawet trzeciej) z dynamiczną strategią terapeutyczną polegającą na zastosowaniu chemioterapii i radioterapii, zwłaszcza jeśli z przyczyn czynnościowych resekcja nie może być doszczętna (ryc. 1).¹⁹ Ostatnio zastosowanie neoadiuwantowej chemioterapii u chorych na G2G zyskuje coraz więcej zwolenników, a jej celem jest zmniejszenie objętości guza zarówno przed pierwszą, jak i ponowną operacją.²⁰

CZYNNOŚCIOWE UWARUNKOWANIA OPERACJI

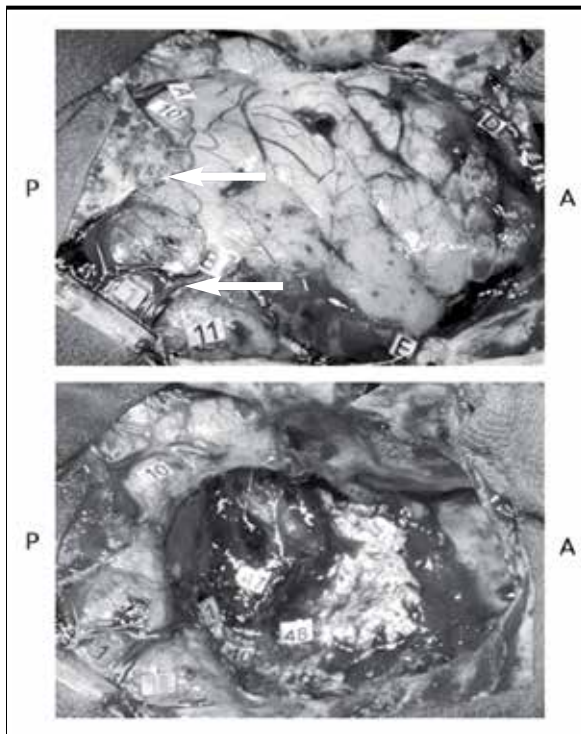
Głównym celem operacji wykonywanej z powodu G2G jest wprawdzie osiągnięcie maksymalnego EOR, zasadnicze znaczenie ma jednak również zachowanie czynności mózgu. Na ogół pierwszym objawem G2G są napady drgawek u młodych osób prowadzących dotąd normalne życie, którym nie towarzyszą ubytki neurologiczne lub są one nieznaczne. Przeprowadzone ostatnio intensywne badania neuropsychologiczne wykazały jednak, że u większości chorych występują zaburzenia poznawcze, zwłaszcza dotyczące pamięci operacyjnej (roboczej) i funkcji wykonawczych,^{10•,21} częściej też odczuwają oni znaczne zmęczenie.²² Niemniej zagadkowe jest to, że owe ubytki nie są silnie wyrażone, mimo częstego umiejscowienia G2G w tzw. okolicach elokwentnych (ryc. 2).²³ Można to tłumaczyć osobniczą odmiennością anatomiczno-czynnościową²⁴ oraz plastycznością mózgu, pozwalającą na kompensację czynnościową u chorych, u których zmiany rosną powoli.^{25,26} Ostatnio koncepcje te uwzględniono w strategiach terapeutycznych, co wyraźnie zmieniło podejście do chirurgicznego leczenia chorych na G2G, w tym rozszerzyło wskazania do podejmowania operacji u chorych z zajęciem okolic elokwentnych i spowodowało wykorzystanie technik śródoperacyjnego mapowania mózgu w celu dostosowania zakresu resekcji do indywidualnych granic onkologicznych i czynnościowych.^{27•}

Przedoperacyjna ocena czynnościowa

Obecnie zaleca się poprzedzenie operacji systematycznym badaniem neuropsychologicznym, mającym na celu rozpoznanie ubytków neuropsychologicznych niewykrytych podczas standardowego badania neurologicznego, przystosowanie metodologii chirurgicznej (mapowania czynnościowego) do wyników tej oceny oraz porównanie wyników badania przeprowadzonego przed i po operacji, by zaplanować swoistą rehabilitację czynnościową.^{21,28•,29•}

Ponadto czynnościowe badania obrazowe układu nerwowego wykonuje się obecnie standardowo przed chirurgicznym wycięciem G2G. Polegają one na skojarzeniu mapowania kory czuciowo-ruchowej, ośrodków mowy, wzroku, a nawet wyższych czynności poznawczych za pomocą czynnościowego badania MR (fMR), badania PET lub magnetoencefalografii, a także obrazowaniu szlaków istoty białej (traktografia) metodą oceny tensora dyfuzji.^{30,31•,32•} Nawet jeśli te nieinwazyjne metody są przydatne podczas planowania operacji, nie są wystarczająco wiarygodne w ocenie poszczególnych chorych, głównie dlatego, że ich wyniki zależą od biomatematycznych modeli użytych do rekonstrukcji. Na przykład w przeprowadzonym niedawno badaniu^{33•} porównano cztery różne oprogramowania wykorzystywane podczas traktografii i uzyskano cztery różne wyniki. Oznacza to, że neurochirurdzy muszą ostrożnie stosować wyniki traktografii w czasie operacji,

RYCINA 3



Śródoperacyjne zdjęcia wykonane przed (zdjęcie górne) i po (zdjęcie dolne) usunięciu glejaka w II stopniu złośliwości, którego obraz MR przedstawiono na rycinie 2.

Przed chirurgicznym usunięciem określono granice guza na podstawie śródoperacyjnego badania ultrasonograficznego i oznaczono je znacznikami literowymi. Ponadto w znieczuleniu miejscowym przeprowadzono mapowanie za pomocą elektrostymulacji, ustalając położenie kory ruchowej dla kończyny górnej (znaczniki 1 i 11), a także brzuszej kory przedruchowej i bocznej części zakrętu przedśrodkowego (znacznik 10) na podstawie zaburzeń mowy pod wpływem stymulacji.

Co ciekawe, nie stwierdzono naciekania przez nowotwór innych elokwentnych okolic mózgu, zatem w płacie czołowym do przodu od bruzdy przedśrodkowej (zwłaszcza na poziomie tzw. obszaru Broki) nie wykryto żadnych ważnych ośrodków czynnościowych.

Na zdjęciu po wycięciu guza widać, że usunięto go w granicach czynnościowych w trakcie całkowitej lobektomii czołowej, zawierającej cały dolny zakręt czołowy (obszar Broki), ograniczonej bocznie przez bruzdę Sylwiusza, od tyłu przez bruzdę przedśrodkową, przysrodkowo zaś przez drogi piramidowe i podkorowe szlaki odpowiedzialne za mowę (znaczniki 40, 41, 45, 46). A – przód; strzałki – bruzda przedśrodkowa; P – tył.

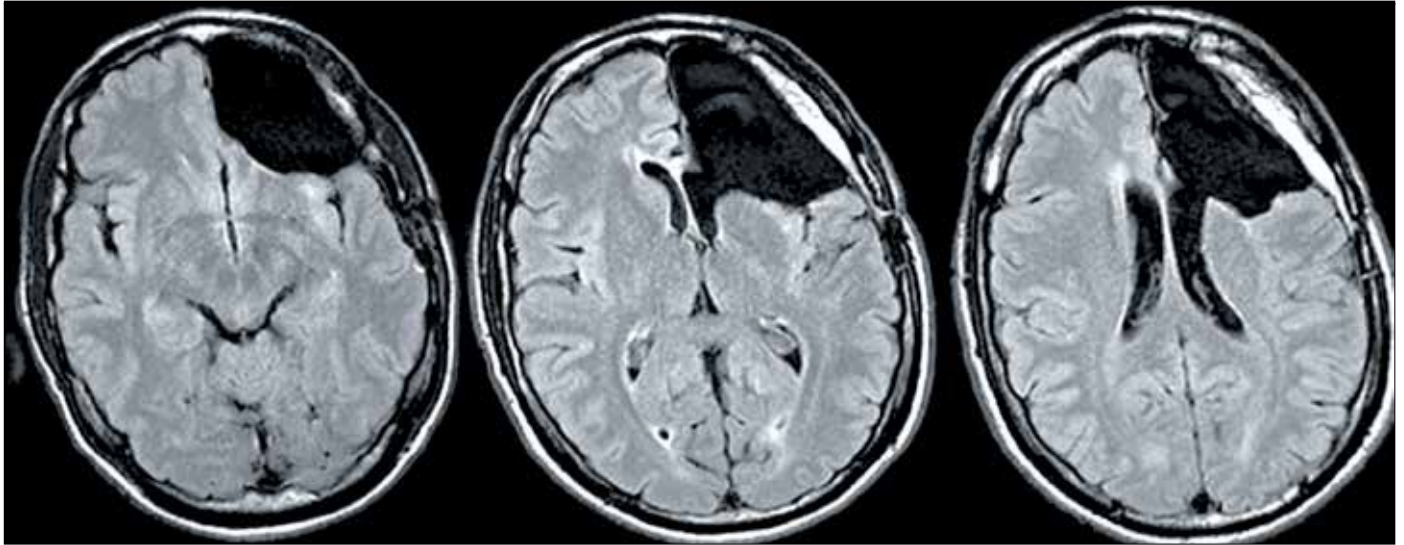
zwłaszcza w obliczu zmienionych przez nowotwór warunków anatomicznych. Badanie korelacji między śródoperacyjnym badaniem elektrofizjologicznym a fMR ujawniło, że czułość oceny fMR wynosi obecnie około 71% dla ośrodków ruchowych³⁴ i 66% dla ośrodków mowy.³⁵ Ponadto za pomocą tych metod nie można odróżnić struktur niezbędnych dla zachowania czynności od obszarów, których czynność może być skompensowana po ich chirurgicznym usunięciu.²⁵

Postępy technik śródoperacyjnych.

W ostatniej dekadzie zaczęto coraz częściej przeprowadzać operacje pod kontrolą badań obrazowych, łącząc uzyskane przed operacją wyniki oceny anatomicznej i czynnościowej z technikami śródoperacyjnej neuronawigacji. W randomizowanym badaniu nie wykazano jednak znaczącego wpływu nawigacji na wyniki uzyskiwane po operacji.³⁶ Ponadto z uwagi na powodowane przez resekcję przemieszczenie tkanki mózgowej, zwłaszcza po usunięciu rozległych guzów, coraz częściej zaczęto wykorzystywać śródoperacyjne obrazowanie w czasie rzeczywistym, w tym badanie ultrasonograficzne^{37,38} i śródoperacyjne badanie MR.³⁹ Niemniej jednak określenie ich rzeczywistej przydatności w osiągnięciu lepszego EOR i zachowaniu jakości życia wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Znaczną poprawę wyników leczenia chirurgicznego uzyskano dzięki rozwojowi metod śródoperacyjnego mapowania czynnościowego. W ostatnich 2 latach w coraz liczniejszych badaniach przeprowadzonych z udziałem dużych grup operowanych wykazano, że jest to cenna metoda pozwalająca na osiągnięcie optymalnego EOR glejaków umiejscowionych w okolicach elokwentnych, a jednocześnie zminimalizowanie ryzyka powstania trwałych ubytków neurologicznych.^{31,38,40,41,42,43} W dwóch badaniach, w których uczestniczyły największe grupy chorych na G2G, zaburzenia ośrodków mowy wystąpiły u mniej niż 2% operowanych.^{38,42} Mapowanie przeprowadza się po wybudzeniu chorego, z wyjątkiem chorych, u których nowotwór jest umiejscowiony na obszarach zajętych przez ośrodki ruchowe. Badanie polega na zastosowaniu bezpośredniej elektrostymulacji powodującej przemijające ogniskowe upośledzenie czynności tego obszaru kory mózgowej, dzięki czemu można ocenić, czy okolica zajęta przez rozległy G2G nadal odgrywa zasadniczą rolę w zachowaniu danej czynności, co obserwuje się u około 15-20% chorych.^{25,27} Stymulacja takiej okolicy może na chwilę przerwać wykonywanie przez chorego na sali operacyjnej zadania zleconego przez terapeutę, neuropsychologa lub neurologa. Przed usunięciem nowotworu uzyskuje się zatem mapę kory mózgowej operowanego chorego umożliwiającą przeprowadzenie resekcji w granicach pozwalających na zachowanie czynności ośrodków mózgowych. Ostatnio wykazano, że zabieg można uprościć dzięki unikaniu stosowania śródoperacyjnej elektrokortykografii, mimo że jest ona również wiarygodna w elektrycznym mapowaniu.³⁸ Niektórzy autorzy podkreślają też wartość ujemnego wyniku mapowania (tj. niewykrycia okolic elokwentnych) na badanym obszarze kory mózgowej.^{42,43} Chociaż takie podejście jest akceptowalne u chorych na glejaki w wysokim stopniu złośliwości, u których głównym celem jest usunięcie jak największej masy guza, oparcie się wyłącznie na ujemnym wyniku mapowania jest niewiele warte i może być niebezpieczne podczas operacji chorych na inwazyjne G2G, zwłaszcza wykonywanych przez nie-

RYCINA 4



Badanie MR w sekwencji FLAIR wykonane po 9 latach od chirurgicznego wycięcia glejaka w II stopniu złośliwości, przedstawionego na rycinach 2 i 3. Widoczny stan po całkowitym usunięciu lewego płata czołowego wraz z obszarem Broki. Po trzech miesiącach rehabilitacji neuropsychologicznej u chorego nie stwierdzano żadnych ubytków neurologicznych ani neuropsychologicznych.

Chory powrócił do normalnego życia, pracuje w pełnym wymiarze godzin, nie ma napadów drgawek (nie przyjmuje leków przeciwpadaczkowych). Nie zastosowano chemioterapii ani radioterapii. W trakcie 9-letniej obserwacji nie stwierdzono nawrotu nowotworu. Co ciekawe, podczas badania neuropatologicznego wykryto gwiaździka, ale bez ubytku 1p-19q. Przykład tego chorego pokazuje w pełni zdolności plastyczne kory mózgu odgrywające ważną rolę w strategii leczenia chirurgicznego polegającej na zastosowaniu optymalnego EOR, a jednocześnie zachowaniu dotychczasowej jakości życia chorego na G2G. Gdyby w trakcie pierwszej operacji doszczętne wycięcie nowotworu okazało się niemożliwe z przyczyn czynnościowych, po kilku latach można powtórzyć zabieg i poszerzyć EOR dzięki wykorzystaniu plastyczności mózgu, wspomaganej przez czynnościową rehabilitację oraz leczenie neoadiuwantowe, adiuwantowe lub obie te metody, zwłaszcza jeśli doprowadziłyby one do zmniejszenia masy guza. EOR – zakres resekcji; G2G – glejak w II stopniu złośliwości. Dane pochodzą z Gil Robles i wsp.^{48•}

zbyt doświadczonego chirurga. W rzeczywistości, ponieważ granice G2G nie są wyraźne, zakres resekcji zależy ściśle od wyników badań czynnościowych. Ponieważ wynik mapowania może być fałszywie ujemny z przyczyn metodologicznych, nie gwarantuje oszczędzenia okolic elokwentnych. W badaniu, którego wyniki opublikowali Sani i wsp.,^{42••} u żadnego z czterech chorych z trwałymi ubytkami neurologicznymi po operacji nie wykryto obszarów ważnych czynnościowo przed resekcją. Dlatego inni autorzy nadal opowiadają się za wycinaniem szerokiego płata w kościach czaszki umożliwiającego odnalezienie ważnych ośrodków korowych przed usunięciem guza.^{38•} Ponadto dodatni wynik mapowania również optymalizuje EOR, ponieważ nowotwór można wyciąć dokładnie na granicy okolic elokwentnych, nie pozostawiając marginesu wokół ważnych czynnościowo struktur. W opublikowanym niedawno badaniu^{38•} podano, że w jednorodnej grupie 115 kolejnych chorych na G2G umiejscowione w lewej półkuli dominującej odsetek trwałych ubytków był nadal mniejszy niż 2%, mimo braku marginesu tkanki wokół ośrodków mowy. Obserwowano jednak częstsze występowanie przemijających zaburzeń mowy bezpośrednio po operacji.

Innym ważnym zagadnieniem jest stosowanie mapowania podkorowego przez cały czas trwania resekcji guza,

w uzupełnieniu mapowania korowego poprzedzającego jego usunięcie. Badania zmian w mózgu ujawniły, że uszkodzenia szlaków istoty białej powodują wystąpienie głębszych i dłużej utrzymujących się ubytków niż obrażenia istoty szarej. Zasadnicze znaczenie ma zatem odnalezienie podkorowych szlaków odpowiedzialnych za czynności ruchowe, czuciowe, wzrokowe, mowę oraz funkcje poznawcze, by podczas usuwania guza zachować jedność strukturalno-czynnościową przy jednoczesnym zapewnieniu optymalnego EOR, co oznacza wycięcie zmiany po wykryciu obszarów elokwentnych (ryc. 3).^{31•,38•,44} Bezpośrednia stymulacja podkorowa ułatwiła ponadto zrozumienie połączeń w obrębie mózgu, ukazując, że obróbka sygnałów w mózgu opiera się na równoległych, rozproszonych i interaktywnych sieciach neuronalnych, co określa się mianem hodologii.^{32•,47} Taki obraz tzw. połączonego mózgu prowadzi do stworzenia koncepcji plastyczności mającej zasadnicze znaczenie podczas operacji usunięcia G2G. Dynamiczne czynnościowe badania obrazowe wykonywane przed i po resekcji guza, w połączeniu z wynikami śródoperacyjnego mapowania, wykazały częstą reorganizację czynnościową poprzedzającą operację, polegającą na powstaniu w okolicy guza lub w przeciwnej półkuli mózgu nowych ośrodków, dzięki którym u większości chorych na G2G nasilenie objawów jest mniejsze.

Wykazano także prawdopodobne zmiany organizacji mózgu w trakcie usuwania nowotworu oraz zmianę umiejscowienia niektórych ośrodków po operacji i możliwość ograniczenia ubytków neurologicznych, prawdopodobnie wspomagana przez specjalistyczną rehabilitację.^{25,27,44} Co ciekawe, niedawno stwierdzono, że owe cechy plastyczne można wykorzystać u chorych ponownie operowanych, u których pierwszy zabieg nie był doszczętny z powodu naciekania przez guz okolic elokwentnych. Ponowne mapowanie kory umożliwi wykonanie bardziej rozległej resekcji podczas powtórnej operacji, a jednocześnie zachowanie czynności mózgu. Zatem u chorych, u których doszczętne wycięcie guza z okolic o zasadniczym znaczeniu jest niemożliwe, proponuje się stosowanie wieloetapowego leczenia chirurgicznego.^{48•}

Wyniki czynnościowe po operacji

Mimo częstego występowania przejściowych ubytków neurologicznych, wymagających rehabilitacji czynnościowej, przedstawione nowe techniki chirurgiczne pozwoliły na znaczne rozszerzenie wskazań do resekcji w okolicach elokwentnych, klasycznie uznawanych za nieoperacyjne, takich jak np. ośrodek Broki (ryc. 4),^{45,48•} wyspa, a nawet lewa półkula dominująca^{46,49} lub lewe tylne obszary skroniowe,^{26,27•} Ponadto znamienne zmniejszono częstość powstawania trwałych ubytków z 13-27% po operacjach bez mapowania do mniej niż 2% (średnio o 19%),¹³ poprawiono też jakość życia dzięki opanowaniu napadów drgawek (u około 80-90% chorych, zwłaszcza na G2G umiejscowione w wyspie lub płacie skroniowym)^{46,49,50} i zastosowaniu rehabilitacji przywracającej funkcje poznawcze.^{21,29•} Wreszcie, w porównaniu z chorymi operowanymi bez mapowania mózgu, wyraźnie zwiększono EOR.

PODSUMOWANIE

Mimo braku dowodów I klasy pojawia się coraz więcej danych świadczących, że bardziej rozległe chirurgiczne wycięcie G2G wydłuża spodziewane przeżycie. Zatem po rozpoznaniu G2G operacja jest pierwszym sposobem leczenia, który należy omówić z chorym. Po 3 miesiącach można powtórzyć przedoperacyjne bada-

nie MR, by ocenić szybkość wzrostu nowotworu, która jest ważnym czynnikiem rokowniczym.^{2••} Ponadto dzięki postępowi techniki (mapowanie mózgu) i lepszemu poznaniu pewnych cech mózgu (hodologii oraz plastyczności), obecnie można usunąć guz nawet wówczas, gdy nacieka on okolice elokwentne, przy czym szansa na zachowanie, a nawet poprawę jakości życia, wynosi 98%.

Jeśli przyczyny czynnościowe uniemożliwiają doszczętną resekcję guza podczas pierwszej operacji, zaleca się przyjęcie strategii dynamicznej opartej na ponownym zabiegu, którego zakres może być szerszy z dwóch powodów: zmiany kształtu i położenia ośrodków korowych połączonej z zaangażowaniem nowych obszarów kory, a także zmniejszeniu masy guza dzięki zastosowaniu leczenia neoadiuwantowego, zwłaszcza chemioterapii.

Kolejnym krokiem jest staranniejsza ocena jakości życia. W ostatnich dziesięcioleciach badania poświęcone chirurgicznemu leczeniu chorych na G2G skupiały się na OS, mniej uwagi poświęcano natomiast zagadnieniom czynnościowym. Obecnie, poza określeniem stopnia samodzielności i stopnia sprawności w klasycznej skali Karnofsky'ego, uwzględnia się również czynniki neuropsychologiczne i składowe emocjonalne,^{22,28•,51} zwłaszcza że mogą one być czynnikami predykcyjnymi przeżycia.⁵² Należy zatem systematycznie przeprowadzać rozszerzone badanie neuropsychologiczne przed i po operacji, ponadto każdy z chorych wymaga badań śródoperacyjnych.⁵³⁻⁵⁵ Głównym celem jest skierowanie się ku czynnościowej neuroonkologii, a przez to zarówno wydłużenie mediany czasu przeżycia, jak i poprawienie jakości życia.

Przyczyny etyczne uniemożliwiają zaprojektowanie badań randomizowanych potwierdzających korzystny wpływ takich działań na wyniki onkologiczne i czynnościowe. Zachęca się zatem do prowadzenia wieloośrodkowych prospektywnych badań obserwacyjnych wspomaganych przez krajowe i międzynarodowe bazy danych.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2009; 21 (6): 543-549, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1 Piepmeyer JM. Current concepts in the evaluation and management of WHO grade II gliomas. *J Neurooncol* 2009;92:253-259.

2 Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: princi-

ples and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev* 2008;31:263-269.

•• Wszechstronny przegląd biomatematycznych modeli wzrostu G2G i ich wykorzystania w leczeniu.

3 Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol* 2006;60:380-383.

4 Rees J, Watt H, Jäger HR, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol* 2008. [Epub ahead of print]

• Oryginalne dane potwierdzające, że ocena szybkości wzrostu nowotworu pozwala wyłonić chorych obciążonych dużym ryzykiem transformacji G2G w kierunku nowotworu złośliwego.

- 5 Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008;247:170–178.
- Wykazano, że zmiany względnej mózgowej objętości krwi w kolejnych badaniach przepływowych MR mogą być przydatne w ocenie ryzyka transformacji guza w kierunku nowotworu złośliwego.
- 6 Guillemin R, Menuel C, Duffau H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2008;87:181–187.
- Po raz pierwszy wykazano związek między występowaniem mleczanów w spektroskopowym badaniu MR a wskaźnikiem proliferacyjnym (Ki67).
- 7 Pallud J, Capelle L, Taillandier L, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol* 2009;11:176–182.
- 8 Idbah A, Crinière E, Ligon KL, et al. Array-based genomics in glioma research. *Brain Pathol* 2009. [Epub ahead of print]
- 9 van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al. Long-term efficacy of early delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–990.
- 10 Correa DD, Shi W, Thaler HT, et al. Longitudinal cognitive follow-up in low grade gliomas. *J Neurooncol* 2008;86:321–327.
- Dynamiczne badanie ujawniające, że zarówno czas trwania choroby jak i zastosowanie radioterapii w połączeniu lub bez chemioterapii przyczyniają się do nieznacznego zaburzenia pamięci oraz pogorszenia funkcji wykonawczych i jakości życia.
- 11 Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 2007;61:484–490.
- 12 Claus EB, Horlacher A, Hsu L, et al. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance. *Cancer* 2005;103:1227–1233.
- 13 Duffau H, Lopes M, Arthuis F, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:845–851.
- 14 McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery* 2008;63:700–707.
- 15 Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the longterm outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008;26:1338–1345.
- Największe jak dotąd badanie przedstawiające znamienity wpływ EOR na OS chorych na G2G.
- 16 Martino J, Taillandier L, Moritz-Gasser S, et al. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:427–436.
- Pierwsze badanie ukazujące, że u chorych na G2G umiejscowione w okolicach elokwentnych można planować wykonanie ponownej operacji.
- 17 Chaichana KL, McGirt MJ, Laterra J, et al. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2009 [Epub ahead of print].
- 18 Campbell B, Horsman D, Maguire J, et al. Chromosomal alterations in oligodendroglial tumours over multiple surgeries: is tumour progression associated with change in 1p/19q status? *J Neurooncol* 2008;89:37–45.
- 19 Taillandier L, Capelle L, Duffau H. New therapeutic strategies in low-grade glioma (WHO grade II). In: Columbus F, editor. *Trends in brain cancer research*. New York, USA: Nova Science Publishers, Inc.; 2006.
- 20 Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol* 2006;80:171–176.
- 21 Teixidor P, Gatignol P, Leroy M, et al. Assessment of verbal working memory before and after surgery for low-grade glioma. *J Neurooncol* 2007;81:305–313.
- 22 Struik K, Klein M, Heimans JJ, et al. Fatigue in low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2009;92:73–78.
- 23 Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer* 2004;100:2622–2626.
- 24 Vigneau M, Beaucois V, Herve PY, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 2006;30:1414–1432.
- 25 Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005;4:476–486.
- 26 Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007;130:898–914.
- 27 Duffau H. Brain plasticity and tumors. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2008;33:3–33.
- Wszechstronny przegląd mechanizmów plastyczności mózgu indukowanej przez wolno rosnące G2G oraz ich wpływ na leczenie chirurgiczne.
- 28 D'Angelo C, Mirijello A, Leggio L, et al. State and trait anxiety and depression in patients with primary brain tumors before and after surgery: 1-year longitudinal study. *J Neurosurg* 2008;108:281–286.
- Oryginalne badanie skupiające się na zaburzeniach emocjonalnych u chorych na G2G.
- 29 Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008;7:548–560.
- Przegląd metod leczenia stosowanych w celu złagodzenia zaburzeń neuropsychologicznych, a zwłaszcza roli rehabilitacji poznawczej, u chorych na nowotwory mózgu.
- 30 Amiez C, Kostopoulos P, Champod AS, et al. Preoperative functional magnetic resonance imaging assessment of higher-order cognitive function in patients undergoing surgery for brain tumors. *J Neurosurg* 2008;108:258–268.
- 31 Bello L, Gambini A, Castellano A, et al. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *Neuroimage* 2008;39:369–382.
- Badanie porównujące przedoperacyjną traktografię i śródoperacyjną stymulację podkorową.
- 32 Duffau H, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E. White matter functional connectivity as an additional landmark for dominant temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:492–495.
- Przegląd skupiający się na podkorowych połączeniach anatomiczno-czynnościowych i ich roli w chirurgii mózgu.
- 33 Bürgel U, Mädlar B, Honey CR, et al. Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cen Eur Neurosurg* 2009;70:27–35.
- Ciekawe badanie porównujące cztery programy przetwarzające dane traktograficzne, z których każdy przyniósł odmienne wyniki, co świadczy, że metody te nie są obecnie wiarygodne.
- 34 Bartos R, Jech R, Vymazal J, et al. Validity of primary motor area localization with fMRI versus electric cortical stimulation: A comparative study. *Acta Neurochir (Wien)* 2009. [Epub ahead of print]
- 35 Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, et al. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2003;52:1335–1345.
- 36 Willems PW, Taphoorn MJ, Burger H, et al. Effectiveness of neuronavigation in resecting solitary intracerebral contrast-enhancing tumors: a randomized controlled trial. *J Neurosurg* 2006;104:360–368.
- 37 Rasmussen IA Jr, Lindseth F, Rygh OM, et al. Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:365–378.
- 38 Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, et al. Contribution of intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways: a consecutive series of 115 patients operated on for a WHO grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J Neurosurg* 2008;109:461–471.
- Artykuł przedstawiający największe doświadczenie dotyczące znaczącego wpływu korowego i podkorowego mapowania ośrodków mowy w półkuli dominującej u chorych wybudzanych w trakcie operacji na zwiększenie EOR (dostosowanego do granic czynnościowych, bez zachowania marginesu), a jednocześnie zminimalizowanie ryzyka powstania trwałych ubytków neurologicznych (mniej niż 2%).
- 39 Nimsky C, von Keller B, Schlaffer S, et al. Uptating navigation with intraoperative image data. *Top Magn Reson Imaging* 2009;19:197–204.
- 40 Serletis D, Bernstein M. Prospective study of awake craniotomy used routinely and nonselectively for supratentorial tumors. *J Neurosurg* 2007;107:1–6.
- 41 Ilmberger J, Ruge M, Kreth FW, et al. Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J Neurosurg* 2008;109:583–592.
- 42 Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008;358:18–27.
- Obszerne badanie poświęcone roli mapowania po wybudzeniu chorych z powodu nowotworów pochodzenia glejowego, którego wyniki potwierdzają, że ryzyko wystąpienia trwałej afazji po operacji jest obecnie mniejsze niż 2%.
- 43 Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery* 2009;64:836–846.
- 44 Duffau H. Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol Clin* 2007;37:373–382.
- 45 Benzagmout M, Gatignol P, Duffau H. Resection of World Health Organization Grade II gliomas involving Broca's area: methodological and functional considerations. *Neurosurgery* 2007;61:741–752.
- 46 Duffau H. A personal consecutive series of surgically treated 51 cases of insular WHO Grade II glioma: advances and limitations. *J Neurosurg* 2009;110:696–708.

- 47 Duffau H. The anatomo-functional connectivity of language revisited: new insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 2008; 4:927–934.
- 48 Gil Robles S, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing multiple-stages surgical approach for WHO grade II gliomas in eloquent areas: a combined study using longitudinal functional MRI and intraoperative electrical stimulation. *J Neurosurg* 2008;109:615–624.
- Po raz pierwszy przedstawiono mechanizmy plastyczności mózgu za pomocą dynamicznego czynnościowego obrazowania układu nerwowego przed i po operacji z wybudzeniem chorego, podczas której wykonano subtotalną resekcję guza. Potwierdzo-
no przydatność ponownej operacji wykonywanej kilka lat po pierwszym zabiegu, wykazano też możliwość uzyskania podczas niej optymalnego EOR, przy jednoczesnym zachowaniu jakości życia.
- 49 Simon M, Neuloh G, von Lehe M, et al. Insular gliomas: the case for surgical management. *J Neurosurg* 2009;110:685–695.
- 50 Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2008;108:227–235.
- 51 Lafargue G, Duffau H. Awareness of intending to act following parietal cortex resection. *Neuropsychologia* 2008;46:2662–2667.
- 52 Mainio A, Tuunanen S, Hakko H, et al. Decreased quality of life and depression as predictors for shorter survival among patients with low-grade gliomas: a follow-up from 1990 to 2003. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:516–521.
- 53 Plaza M, Gatignol P, Cohen H, et al. A discrete area within the left dorsolateral prefrontal cortex involved in visual-verbal incongruence judgment. *Cereb Cortex* 2008;18:1253–1259.
- 54 Duffau H, Leroy M, Gatignol P. Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 2008;46:3197–3209.
- 55 Bartolomeo P, Thiebaut de Schotten M, Duffau H. Mapping of visuospatial functions during brain surgery: a new tool to prevent unilateral spatial neglect. *Neurosurgery* 2007;61:E1340.