

Wielopostaciowy żółtakogwiaździak (*Pleomorphic xanthoastrocytoma* – PXA) jest rzadko występującą postacią glejaka mózgu. Charakteryzuje się dość dobrym rokowaniem, 10-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej wynosi 61 proc., a przeżycie całkowite – 70 proc. Występuje najczęściej u ludzi młodych, z reguły ma charakter torbieli, położonej powierzchownie, głównie w płacie skroniowym i ciemieniowym. W badaniu histopatologicznym charakteryzuje się atypią komórkową, podwyższonym indeksem mitotycznym oraz obecnością martwicy (zwiększona aktywność mitotyczna oraz martwica to uznane czynniki prognostyczne). Podstawową metodą leczenia PXA jest zabieg operacyjny, a stopień doszczętności resekcji jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym. Rola uzupełniającej radioterapii i chemioterapii nie jest dobrze poznana. Radioterapia dawką całkowitą rzędu 30–60 Gy jest zalecana u chorych po nieradykalnych zabiegach oraz w przypadkach złośliwych postaci PXA. Chemioterapia nie jest rutynowo stosowana.

Przedstawiono przypadek 28-letniej kobiety, u której z powodu narastającego bólu głowy, nudności, zaburzeń świadomości, wykonano tomografię komputerową głowy. W badaniu stwierdzono obecność dużego, torbielowatego guza zajmującego prawy płac czołowy, ciemieniowy i skroniowy. U chorej wykonano subtotalne usunięcie guza. W badaniu histopatologicznym rozpoznano: *Xanthoastrocytoma pleomorpha cum anaplasia focalis* WHO II/III. Wobec niekorzystnych czynników rokowniczych (nieradykalny zabieg chirurgiczny, cechy anaplazji w badaniu morfologicznym) chorą zakwalifikowano do uzupełniającego leczenia napromienianiem. Podano na obszar łoży po guzie z resztkową zmianą z objęciem odpowiednich marginesów dawkę całkowitą 50,4 Gy w 30 frakcjach (napromienianie 2 razy dziennie). W wykonanej po leczeniu tomografii komputerowej głowy nie stwierdzono obecności wznowy w łoży po guzie. Pacjentka w stanie ogólnym dobrym pozostaje pod kontrolą bez pogorszenia stanu neurologicznego.

**Słowa kluczowe:** wielopostaciowy żółtakogwiaździak, indeks mitotyczny, martwica, leczenie operacyjne, radioterapia.

# Wielopostaciowy żółtakogwiaździak

## – opis przypadku

### *Pleomorphic xanthoastrocytoma. A case report*

Anna Mucha-Matecka, Jacek Urbański, Bogdan Gliński

Klinika Radioterapii A, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Curie-Skłodowskiej w Krakowie

### Wstęp

Wielopostaciowy żółtakogwiaździak (*Pleomorphic xanthoastrocytoma* – PXA) jest rzadko występującą postacią glejaka mózgu, stanowi on mniej niż 1 proc. wszystkich gwiaździaków [1–3].

W roku 1979 Kepes i wsp. po raz pierwszy opisali charakter kliniczny i histopatologiczny PXA w grupie 12 chorych [1]. Natomiast w roku 1993 rozpoznanie to zostało dodane do klasyfikacji WHO guzów centralnego systemu nerwowego [4]. PXA charakteryzuje się dość dobrym rokowaniem, 10-letnie przeżycie bez wznowy miejscowej wynosi 61 proc., a przeżycie całkowite 70 proc. [1, 2]. U większości chorych proces przebiega łagodnie, natomiast w 15–20 proc. przypadków może dojść do przemiany guza w formy bardziej agresywne [1, 2, 4, 5]. W porównaniu do innych nowotworów z gleju gwiaździstego o korzystnym rokowaniu (gwiaździak włosowatokomórkowy, gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy) PXA częściej daje wznowy miejscowe i ulega przemianie w formy anaplastyczne [2]. Istotne jest ustalenie czy na podstawie cech morfologicznych i klinicznych można przewidzieć, które guzy będą zachowywać się bardziej agresywnie [2].

Pomimo iż nowotwór występuje rzadko, to jest on przedmiotem dość licznych doniesień literaturowych, które najczęściej dotyczą pojedynczych chorych lub mało liczebnych grup [1, 2, 7–17].

Nasze doniesienie dotyczy młodej chorej na bardziej złośliwą postać PXA, u której przeprowadzono skuteczne leczenie skojarzone.

### Opis przypadku

U 28-letniej pacjentki z narastającymi przez tydzień bólami głowy oraz nudnościami i następnie zaburzeniami świadomości, 11 marca 2004 r. wykonano tomografię komputerową głowy. W obrębie prawej półkuli nadsiodłkowo i nadnamiotowo w płacie czołowym, ciemieniowym i skroniowym wgłębiający się pod sierp mózgu duży, torbielowaty, lity guz, nieco wzmacniający się po kontraście z efektem masy i cechami obrzęku wokół. Orientacyjny wymiar guza na przekroju poprzecznym 83x68 mm. Poza tym tkanka mózgowa niezmienniona. Drobne zwapnienie w sierpie mózgu. Układ komorowy nadnamiotowy uciśnięty i przemieszczony na stronę przeciwną. Komora IV bez zmian.

Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz badanie USG jamy brzusznej nie wykazały odchyłań od normy.

14 marca 2004 r. w Klinice Neurochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie wykonano kraniotomię czołową prawostronną: usunięto subtotalnie guz prawego płata czołowego, pozostawiono część guza głęboko naciekającą struktury spoidła przedniego mózgu. Badanie histopatologiczne nr 21 910 (Samodzielny Zakład Neuropatologii Instytutu Neurologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego): *Xanthoastrocytoma pleomorpha cum anaplasia focalis* WHO II/III. Obraz histologiczny odpowiada pleomorficznemu żółtakogwiaździakowi (*pleomorphic xanthoastrocytoma*, PXA). Nowotwór jest silnie GFAP-dodatni. Glejak wykazuje skrajny polimorfizm, figury podzia-

Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) is a rare variant of cerebral glioma. It is characterized by quite good prognosis with 10-year relapse-free survival and overall survival of 61% and 70%, respectively. It occurs primarily in young adults and looks like a superficial cyst located mainly in the temporal and occipital lobe. Histologic examination usually reveals atypical cells, increased mitotic index and presence of necrosis (increased mitotic index and necrosis are recognized prognostic factors). The basic treatment modality for PXA is surgical resection the extent of which is the major prognostic factor. The role of adjuvant radiotherapy and chemotherapy is not well established. Radiotherapy with total doses of 30-60 Gy is recommended in patients after subtotal resections and in those who have a malignant variant of PXA. Chemotherapy is not used as a routine procedure.

The paper describes a case of a 28-year-old woman with a history of escalating headache, nausea, disturbances of consciousness. Computed tomography (CT) of the head revealed big, cyst-like tumor involving right frontal, temporal and occipital lobes. The patient underwent subtotal resection of the tumor. Histologic examination revealed PXA with focal anaplasia WHO II/III. Because of unfavorable prognostic factors (subtotal resection, features of anaplasia) the patient received adjuvant radiotherapy. The total dose of 50.4 Gy in 30 fractions (two fractions a day) was given to the surgical bed and residual tumor with appropriate margins. CT performed after the treatment did not reveal any recurrence in the surgical bed. Up to now the patient remains in a good general condition and without deterioration of the neurological status.

**Key words:** pleomorphic xanthoastrocytoma, mitotic index, necrosis, surgical resection, radiotherapy.

łowe są ogniskowo wyraźnie zaznaczone, sięgając liczby ponad 5/10 HPV. Również odczyn na Ki-67, a także na p53 jest dodatni, choć w stosunkowo umiarkowanej liczbie jąder. Całość obrazu przemawia za nieco bardziej agresywnym wariantem PXA, w klasyfikacji WHO określanym jako *pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features* WHO II/III.

Wobec niekorzystnych czynników rokowniczych (nieradykalny zabieg chirurgiczny, cechy anaplazji w badaniu morfologicznym) chorą zakwalifikowano do uzupełniającego leczenia napromienianiem.

Od 27 kwietnia do 18 maja 2004 r. w Klinice Radioterapii Centrum Onkologii w Krakowie przeprowadzono radioterapię. Podano na obszar łoża po guzie z resztkową zmianą, z objęciem odpowiednich marginesów, dawkę całkowitą 50,4 Gy w 30 frakcjach (napromienianie 2 razy dziennie). W wykonanej 8 czerwca 2004 r. tomografii komputerowej głowy nie stwierdzono obecności wznowy w łożu po guzie.

Obecnie pacjentka w stanie ogólnym dobrym pozostaje pod kontrolą (ostatnie badanie grudzień 2004 r.), bez pogorszenia stanu neurologicznego. Krótki okres obserwacji nie pozwala na jednoznaczny ocenę wartości zastosowanej przez nas uzupełniającej radioterapii.

## Dyskusja

PXA występuje najczęściej u ludzi młodych, przed 30. rokiem życia [1, 2, 7, 8]. Częstość występowania nie zależy od płci, rasy oraz predyspozycji genetycznych [1, 3].

Guz z reguły ma charakter torbieli, położonej powierzchownie, najczęściej w płacie skroniowym i ciemieniowym, może naciekać oponę miękką (nigdy nie nacieka twardą) [3].

Kepes i wsp. na podstawie dodatniego barwienia na kwaśne białko włóknikowe gleju (GFAP) stwierdzili, że guz ma pochodzenie glejowe, a komórkami macierzystymi są astrocyty leżące pod oponą miękką [1, 13]. Również Paulus i wsp. wskazali na astrocytarne pochodzenie guza, wykazali jednak, że nie wszystkie guzy klasyfikowane jako PXA są GFAP-dodatnie [19]. Wykazali również, że spektrum badań immunohistochemicznych dla PXA jest takie samo, jak dla guzów mezenchymalnych [19]. W badaniu histopatologicznym guz ten charakteryzuje się atypią komórkową (obecność wielojądrowych komórek olbrzymich), podwyższonym indeksem mitotycznym oraz obecnością martwicy [1, 2]. Zwiększona aktywność mitotyczna oraz martwica to uznane czynniki prognostyczne w rozlanych gwiaździakach i PXA [1, 2, 11]. Giannini i wsp. wykazali, że stopień aktywności mitotycznej w sposób znamieny statystycznie wpływa na przeżycie bezobjawowe i całkowite [2]. W grupie chorych, u których indeks mitotyczny był równy 0 uzyskano najlepsze 10-letnie wyniki leczenia, przeżycie bezobjawowe było równe 82 proc., a całkowite 92 proc., natomiast najgorsze w przypadku indeksu mitotycznego  $\geq 5$ , odpowiednio: 42 proc. i 26 proc.

W analizowanym przez autorów materiale obecność martwicy znamienne korelowała z przeżyciem całkowitym, ale nie wpływała na przeżycie bez wznowy miejscowej [2]. Stwierdzenie martwicy wpływało na obniżenie 10-letnich przeżyć całkowitych z 81 proc. do 30 proc. Jest to sprzeczne z innymi doniesieniami z piśmiennictwa, które potwierdzają jej wpływ zarówno na przeżycia bez wznowy, jak i całkowite [1, 18].

Giannini i wsp. proponują wyróżnienie PXA z cechami anaplastycznymi, jeśli występuje wysoka aktywność mitotyczna ( $\geq 5$  mitoz na 10 HPF w polu widzenia) i/lub obecna jest martwica [2]. Bardziej agresywne postaci PXA wg klasyfikacji WHO określa się jako anaplastyczne (G3) lub jako glioblastoma (G4) [6]. Giannini i wsp. podważają ten sposób klasyfikacji PXA, gdyż guz ten zachowuje się mniej agresywnie niż typowy anaplastyczny gwiaździak i radykalność leczenia operacyjnego ma istotne znaczenie rokownicze w odróżnieniu od gwiaździaków złośliwych [2]. Pahapill i wsp. wskazują, że obecność

ognisk martwicy w obrębie utkania żółtakogwiaździaka nie upoważnia do sklasyfikowania tego guza jako gąbczaka wielopostaciowego [9]. W odniesieniu do PXA nie powinno się również stosować stopni zróżnicowania histopatologicznego jak dla typowego rozlanego gwiaździaka [1, 7, 20].

Podstawową metodą leczenia PXA jest zabieg operacyjny, który u większości chorych, ze względu na powierzchowną lokalizację guza oraz jego dobre odgraniczenie od otoczenia ma charakter radykalny [2]. W licznych doniesieniach autorzy podkreślają, że najważniejszym czynnikiem prognostycznym jest stopień doszczętności resekcji żółtakogwiaździaka [1, 2, 20]. Giannini i wsp. potwierdzili w grupie 71 chorych znamienne wpływy radykalnie wykonanej operacji na przeżycie bez wznowy miejscowej (10-letnie przeżycie bez wznowy wynosiło 86 proc. po nieradykalnym w porównaniu do 52 proc. po radykalnym), natomiast czynnik ten nie wpływał w sposób istotny na przeżycie całkowite [2]. Pahapill i wsp. wykazali korzystny wpływ radykalnego leczenia operacyjnego na przeżycie chorych z PXA, u których w badaniu histopatologicznym nie stwierdzono ognisk martwicy [9]. Kepes u chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym zaleca obserwację, natomiast w przypadku wznowy ponowne leczenie operacyjne [18].

Rola uzupełniającej radioterapii i chemioterapii nie jest dobrze poznana [1, 2]. Na podstawie dostępnych danych literaturowych radioterapia dawką całkowitą rzędu 30–60 Gy jest zalecana u chorych po nieradykalnych zabiegach oraz w przypadkach złośliwych postaci PXA (o cechach anaplastycznych) [1, 21, 22].

Chemioterapia nie jest rutynowo stosowana, w piśmiennictwie istnieją 2 doniesienia o leczeniu uzupełniającym wyłącznie cytostatykami [2, 10]. Mała liczebność grup chorych leczonych adjuwantowo uniemożliwia określenie rzeczywistej skuteczności tego postępowania [1, 2]. Wobec rzadkości występowania PXA przeprowadzenie badania randomizowanego, którego celem byłoby określenie optymalnego leczenia uzupełniającego po zabiegu chirurgicznym wydaje się niemożliwe szczególnie w jednym ośrodku badawczym. W tym kontekście warto odnotować opinię Gianniniego i wsp. sugerującą stworzenie rejestru wszystkich przypadków PXA w celu poszerzenia wiedzy o tym nowotworze [2].

#### Piśmiennictwo

1. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer* 1979; 44: 1839-52.
2. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, O'Neill BP. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer* 1999; 85: 2033-45.
3. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. 5<sup>th</sup> ed. Edward Arnold, London 1989.
4. Allegranza A, Ferraresi S, Bruzzone M, Giombini S. Cerebromeningeal pleomorphic xanthoastrocytoma. Report on four cases: clinical, radiologic and pathological features (including a case with malignant evolution). *Neurosurg Rev* 1991; 14: 43-9.
5. Daita G, Yonemasu Y, Muraoka S, Nakai H, Maeda T. A case of anaplastic astrocytoma transformed from pleomorphic xanthoastrocytoma. *Brain Tumor Pathol* 1991; 8: 63-6.
6. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. *Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System*. World Health Organization. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Springer-Verlag, 1993: 11-4.
7. Heyerdahl Strom EH, Skullerud K. Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of 5 cases. *Clin Neuropathol* 1983; 2: 188-91.
8. Mackenzie JM. Pleomorphic xanthoastrocytoma in a 62-year-old male. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1987; 13: 481-7.
9. Pahapill PA, Ramsay DA, Del Maestro RF. Pleomorphic xanthoastrocytoma: case report and analysis of the literature concerning the efficacy of resection and the significance of necrosis. *Neurosurgery* 1996; 38: 822-9.
10. Sugita Y, Kepes JJ, Shigemori M, Kuramoto S, Reifenberger G, Kiwit JCW, Wechsler W. Pleomorphic xanthoastrocytoma with desmoplastic reaction: angiomatous variant. Report of two cases. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 271-8.
11. Loiseau H, Rivel J, Vital C, Rougier A, Cohadon F. Pleomorphic xanthoastrocytoma: Apropos of 3 new cases. Review of the literature. *Neurochirurgie* 1991; 37: 338-47.
12. Tan TC, Ho LC, Yu CP, Cheung FC. Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of two cases and review of the prognostic factors. *J Clin Neurosci* 2004; 11 (2): 203-7.
13. de Tella OI Jr, Herculano MA, Prandini MN, Stavale JN, Aguiar PH. Malignant transformation of pleomorphic xanthoastrocytoma case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61 (1): 104-6.
14. Jones MC, Drut R, Raglia G. Pleomorphic xanthoastrocytoma: a report of two cases. *Pediatr Pathol* 1983; 1: 459-67.
15. Tonn JC, Paulus W, Warmuth-Metz M, Schachenmayr W, Sörenson N, Roosen K. Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of six cases with special consideration of diagnostic and therapeutic pitfalls. *Surg Neurol* 1997; 47: 162-9.
16. Weldon-Linne CM, Victor TA, Groothuis DR, Vick NA. Pleomorphic xanthoastrocytoma. Ultrastructural and immunohistochemical study of a case with a rapidly fatal outcome following surgery. *Cancer* 1983; 52: 2055-63.
17. Hosokawa Y, Tsuchihashi Y, Okabe H, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma. Ultrastructural, immunohistochemical, and DNA cytofluorometric study of a case. *Cancer* 1991; 68: 853-9.
18. Kepes JJ. Pleomorphic xanthoastrocytoma: the birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol* 1993; 3: 269-74.
19. Paulus W, Peiffer J. Does the pleomorphic xanthoastrocytoma exist? Problems in the application of immunological techniques to the classification of brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988; 76: 245-52.
20. Macaulay RJB, Jay V, Hoffman HJ, Becker LE. Increased mitotic activity as a negative prognostic indicator in pleomorphic xanthoastrocytoma. Case report. *J Neurosurg* 1993; 79: 761-8.
21. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74(6): 1784-91.
22. Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM et al. Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy in high-grade glioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1316-21.

#### Adres do korespondencji

dr n. med. **Anna Mucha-Matecka**  
Klinika Radioterapii A  
Centrum Onkologii – Instytut w Krakowie  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków  
tel. +48 12 422 99 00  
e-mail: z5maleck@yahoo.com