

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
DEPARTAMENTI I NEUROSHKENCAVE**



UNIVERSITETI I MJEKESISE, TIRANE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Z. ERMIR ROÇI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

**TEMA: ZHVILLIMI I NJE MODELI MATEMATIKOR NE
PARASHIKIMIN E EVOLUCIONIT TE DINAMIKES SE RITJES
SE GLIOMAVE TE GRADES SE ULET PAS TRAJTIMEVE TE
NDRYSHME ONKOLOGJIKE**

UDHEHEQES SHKENCOR

Mentor Petrela MD, PhD, Chev LH, PU-PH Fr, WANS, IFAANS

TIRANË 2020

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË



UNIVERSITETI I MJEKESISE TIRANE

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Z. Ermir ROÇI

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: NEUROSHKENCE

TEMA: “ZHVILLIMI I NJE MODELI MATEMATIKOR NE PARASHIKIMIN E EVOLUCIONIT TE DINAMIKES SE RITJES SE GLIOMAVE TE GRADES SE ULET PAS TRAJTIMEVE TE NDRYSHME ONKOLOGJIKE”

MBROHET NË NENTOR 2020 PARA JURISE:

1. Prof. Jera KrujaKRYETAR
2. Prof.asc. Ridvan Alimehmeti..... ANËTAR (OPONENT)
3. Prof.asc. Arben Mitrushu..... ANËTAR (OPONENT)
4. Prof. Elizana Petrela ANËTAR
5. Prof. Gentian Kaloshi.....ANËTAR

Parathënie

Për pothuajse një shekull, evolucioni histopatologjik i gliomave ka përbere standardin e artë për klasifikimin e këtyre neoplazive. Neuropatologu është në gjendje të beje ne shumicen e rasteve një diagnozë të qartë të gliomave dhe për të treguar karakterin malinj high grade apo low grade të lezionit që është një udhërrëfyes për trajtimin e metejshëm të pacientëve përkatës.

Sot, në komunitetin e gjere onkologjik, trajtimi i personalizuar është suksesi më i madh në menaxhimin e pacientëve onkologjike në përgjithësi. Megjithatë, po bëhet gjithnjë e më e qarte se në diagnozën tradicionale histopatologjike mungon fuqia dhe specifikat që nevojitet për trajtimin e personalizuar të pacientëve me glioma.

Edhe për neuropatologun me përvojë, janë të paktën tre faktorë që mund të pengojnë arritjen e një diagnoze të qarte histopatologjike në glioma: (a) sasia dhe cilësia e indeve, (b) mungesa e kriterëve të qarta histopatologjike, dhe (c) pasqyrimi jo i plotë i biologjisë molekulare përmes morfologjisë. Integrimi i informacionit në aberacionet molekulare në diagnozën e gliomave padyshim do të rezultojë në një klasifikim më të sofistikuar të këtyre tumoreve. Neuropatologjia moderne po zhvillohet me shpejtësi drejt një qasje kombinimi morfologjik dhe molekular, sfida qëndron për ta zbatuar këtë qasje në një mënyrë të përballueshme, që shërben në mënyrë optimale individualisht pacientëve që vuajnë nga këto neoplazi.

Neuroradiologjia, ashtu si dhe neuropatologjia, e ka çuar në një nivel më lart qasjen diagnostike dhe terapeutike të pacientëve të prekur nga glioma. Rritja me shpejtësi e qendrave imazherike dhe avantazhi i evidentimit të historisë natyrore apo evolutivitetit të këtyre tumoreve e ka bërë neuroradiologjinë një “arme” sui-generis në diferencimin e lezioneve por edhe në përcaktimin e grades së malinjitetit, çilesi që deri më tani ishin kompetence e neuropatologut.

Në studimin tonë, në marrim në shqyrtim të dhenat dinamike të rritjes së gliomave të grades së ulët, informacion që merret përmes analizimit të imazheve në rezonance, pra në radiologji. Në një kuptim më të gjere, në tentojmë të japim një tablo sa më përfaqësuese të vetive intrinseke të tumoreve gliale duke kombinuar të dhenat histologjike, molekulare dhe ato radiologjike.

Ky studim e ka bazën në analizën e të dhenave që merren në neuroradiologji dhe në interpolimin e tyre përmes ekuacioneve dhe korrelacioneve lineare. A mund të parashikojmë historinë natyrore të gliomave të grades së ulët duke analizuar imazhet e perftuara në rezonance? Kjo ishte sfida dhe objektivi i punës sone.

Ideja nuk është pioniere, por kategoria e pacientëve që në marrim në shqyrtim është një risi, motiv i cili ishte edhe arsyeja e pranimit për publikim në revistat me prestigjioze neuro-onkologjike e neurokirurgjikale,

Ne jemi krenare se rezultatet e ketij studimi kane gjetur interesimin dhe perkrahjen e komunitetit nderkombetar duke u pranuar ne revista prestigjioze si Journal of Neurosurgery, dhe Journal of Neuro-Oncology, te dyja keto me IF mbi 2.5.

Falenderim

Falenderoj udhëheqësin shkencor Prof. Dr. Mentor Petrela për ndihmën dhe udhëheqjen me disponibilitet, durim dhe dashamiresi në të gjitha etapat e studimit duke më ofruar eksperiencën e tij të gjatë në fushën e mjekesise.

Falenderoj Dr.Shk Arben Rroji per mundesimin e te dhenave radiologjike dhe interpretimin e anomalive radiologjike, te cilat ishin edhe baza e punimit tim.

Falenderoj te gjithe koleget dhe inferemieret ne sherbimin e Neurokirurgjise qe me suportuan aq shume ne realizimin e ketij studimi.

Falenderoj familjen time për mbështetjen dhe kurajon që më dhanë për të përfunduar me sukses këtë projekt shkencor.

Shkurtesa

OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
SNQ	Sistemi Nervor Qendror
LGG	Low Grade Gliomas
DMT	Diametri Mesatar Tumoral
PVC	Procarbazine, CCNU, Vincristine
TMZ	Temozolomide
CCNU	Lomustine
ADN	Acidin Desoksiribonukleik
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PFS	Progression Free Survival
OS	Overall Survival

Përmbajtja

Parathënie.....	3
Falenderim	5
Shkurtesa.....	6
I HYRJE.....	12
1.1 Pak histori.....	13
1.2 Epidemiologjia	15
2.0 Klasifikimi histopathologjik i gliomave.....	16
2.1 Tipizimi i tumorit.....	16
3.0 Gradimi i tumoreve	18
4.0 Neuroimazheria	19
4.1Neuropatologjia	21
5.0 Astrocitomat	21
6.0 Oligodendrogliomat	22
7.0 Modelet e kafshëve të LGG	23
8.0 Trajtimi.....	23
8.1 Radioterapia.....	23
8.2 Kemioterapia	26
8.3 E ardhmja e kemioerapise.....	27
8.4 Ndërhyrja kirurgjikale.	28
9.0 Faktorët prognostikë.....	29
9.1 Faktorët klinikë.....	29
9.2 Faktorët tumoralë.....	29
10.0 Menaxhimi i Gliomës së grades së ulët.....	30
12.0 Sfida klinike e prognizës paciente-spezifike dhe përgjegjësia e trajtimit	35
12.1 Perse përdorimi i modelimit matematik?.....	35
12.2 Onkologjia matematike pacientit-spezifike	35
II METODOLOGJIA	38
2.1 Qëllimi.....	38
2.2 Objektivat	38
2.3 Materiali dhe Metoda	39
2.4 Metodologjia e analizës statistikore	40
III REZULTATE	43
V DISKUTIM	72
V PËRFUNDIME	78
VI REKOMANDIME.....	83
VII SHTOJCA	Error! Bookmark not defined.
VIII BIBLIOGRAFIA	84

Lista e tabelave

Tabela 3. 1 Karakteristikat e pacientëve (N=172)	43
Tabela 3. 2 Karakteristikat sociodemografike dhe klinike te pacienteve trajtuar me RT. 45	
Tabela 3. 3 Karakteristikat klinike sipas trajtimit kemioterapeutik	50
Tabela 3. 4 Karakteristikat kinetike	53
Tabela 3. 5 Menyrat e progresionit	55
Tabela 3. 6 Diametri para kimioterapisë	56
Tabela 3. 7 Trajtim ne progression	60
Tabela 3. 8 Kinetika e rritjes së glomës të grades se ulët para dhe pas trajtimit vetëm me CCNU	65

Lista e figurave

Figura 1. 1 Gradimi i gliomave.....	31
Figura 1. 2 Pamje mikroskopike	32
Figura 1. 3 Kriteret mikroskopike per gradimin e gliomave difuze	33
Figura 1. 4 Diagnoza histopatologjike	33
Figura 1. 5 Kriteret diagnostike	34
Figura 1. 6 Progresion i ngadalte	36
Figura 1. 7 Vlerësimi i Diametrit Mesatar Tumoral (DMT).....	37
Figura 1. 8 Historia natyrale: këndvështrimi i neurologut.....	37
Figura 3. 1 Shperndarja e rasteve sipas gjinise	44
Figura 3. 2 Tipi histologjik	44
Figura 3. 3 Lloji trajtimit te pacienteve	45
Figura 3. 4 Ecuria e diametrit mesatar të tumorit (MTD) para dhe pas radioterapisë.	46
Figura 3. 5 Shembull i reagimit të zgjatur dhe të vazhdueshëm pas radioterapisë. MRI para radioterapisë (a), 3 muaj (b), 6 muaj (c) 30 muaj (d) pas përfundimit të radioterapisë.....	47
Figura 3. 6 Ecuria e diametrit mesatar të tumorit (MTD) pas radioterapisë në 26 pacientë për të cilët mund të identifikoreshin dy faza të rënies së MTD.	48
Figura 3. 7 Mbijetesa e përgjithshme pas radioterapise.....	49
Figura 3. 8 Mediana e cikleve.....	51
Figura 3. 9 Pergjigja maksimale	51
Figura 3. 10 Pergjigja klinike ne fillim te trajtimit.....	52
Figura 3. 11 Pergjigja klinike pas 12 / 9 muaj pas trajtimit.....	53
Figura 3. 12 Karakteristikat kinetike ditore	54
Figura 3. 13 Karakteristikat kinetike vjetore	55
Figura 3. 14 Mënyrat e progresionit	56
Figura 3. 15 Diametri para kimioterapisë	57
Figura 3. 16 Koha ne progresion.....	58

Figura 3. 17 Trajtim ne progresion	60
Figura 3. 18 Frekuenca e Progresionit te dyte	61
Figura 3. 19 Ndjekja ne progresion: Mbijetesa.....	62
Figura 3. 20 Krahasimi i PFS ndermjet pacienteve te trajtuar me Kemoterapi dhe Radioterapi.....	62
Figura 3. 21 Krahasimi i Mbijeteses se pergjithshme ndermjet pacienteve te trajtuar me Kemoterapi dhe Radioterapi	63
Figura 3. 22 Kinetika e madhesisë së tumorit ne terapi me Temozolomide.....	63
Figura 3. 23 Kinetika e madhesisë se tumorit pas nderprerjes se Temozolomide.....	64
Figura 3. 24 Krahasimi i moshes se pacienteve ne simptomen e I-re.....	66
Figura 3. 25 Krahasimi i moshes se pacienteve ne kohen e fillimit te trajtimit CCNU....	66
Figura 3. 26 Histologjia	67
Figura 3. 27 Krahasimi i DMT ne fillim te CCNU.....	68
Figura 3. 28 Krahasimi i DMT pas trajtimit me CNU	68
Figura 3. 29 Krahasimi i intervalit midis MRI	69
Figura 3. 30 Shpejtesia e rritjes natyrale.....	69
Figura 3. 31 Shpejtesia e rritjes: efekti i CNU.....	70
Figura 3. 32 Kinetika e madhesisë se tumorit ne terapi me CNU.....	70

Abstrakt

Qëllimi: Qëllimi i studimit tone ishte zhvillimi i një modeli matematikor, i cili do të ishte i aftë për të përshkruar evolucionin e dinamikës së rritjes së gliomave të grades së ulët (LGG) pas kimioterapisë së linjës së parë CCNU dhe krahasuar ate me kimioterapine me Temozolomide dhe radioterapi.

Materiali dhe Metodat: Ky është një studim retrospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë në repartin e Neurokirurgjise. Si ne cdo model rritjeje te nje popull;ate qelizore, ne perdorem nje si sistem te ekuacioneve diferenciale që dallojnë dy popullata qelizore: qeliza proliferative të ndjeshme ndaj trajtimit dhe qeliza jo-proliferative rezistente ndaj trajtimit që spontanisht i nënshtrohet apoptozës. Vlerësimi i modelit u krye në një seri prej 172 pacientësh të trajtuar me kimioterapinë e parë të (CCNU, Temozolomide) dhe radioterapi neo-adjuvante, per te cilet eshte evolucioni i diametrit mesatar të tumorit (DMT) ishte vlerësuar paraprakisht.

Rezultate: Konform karakteristikave biologjike te LGG-ve, modeli yne merr ne konsiderate se kategoria e LGG-ve përbëhetne shumicen cilesuese te tyre nga qelizat jo-proliferative. Megjithë heterogjeneitetin e madh ndër-individual, modeli parashikoi saktë profilet individuale të përgjigjes se tumorit ndaj trajtimeve te propozuara, sigurisht pas nje ekstrapolimi per te sjelle ne nje grafik te vetem kurbat individuale. Rritja mesatare para trajtimit ishte afersisht 5mm/vit. Renia e DMT-se pas trajtimit ishte mesatarisht 5.1 mm/vit.

Perfundim: Modeli i efekteve mikse, qe ne kemi perdorur ne modelin tone, përshkruan me saktësi evolucionin e këtyre tumoreve gjatë dhe pas trajtimit te linjes se pare, qofte kimioterapi (CCNU e TMZ) qofte radioterapi. Ashtu si edhe ne studimet e tjera, modeli i perftuar nga studimi yne i kimioterapise me CCNU, Temozlomide dhe i krahasuar me studimin e efektit te radioterapise, sugjeroi qe kinetika e rritjes dinamike te DMT-se së LGG-ve mund të jetë një variabel i vlefshem dhe potencial per te studiuar dhe parashikuar efikasitetin dhe kohen e progresionit te pacienteve pas trajtimeve te ndryshme onkologjike.

Fjalë kyçe: glioma te grades se ulet – model matematikor – trajtim – Temozolomide – histori natyrale

I HYRJJE

Edhe pse frekuenca e tyre është pothuajse “e rrallë”, afërsisht 2% të gjithë neoplazive, tumoret e sistemit nervor qendror (SNQ) janë konsideruar të jenë “delikate” dhe “te pakrahasueshëm” për nga kompleksiteti i manifestimeve klinike dhe për më tepër nga variabiliteti i madh në mbijetesë. Bazuar në klasifikimin e OBSH (WHO) që përshtatet periodikisht, këto tumore ndahen në beninje dhe malinje. Në mënyrë të thjeshtuar, me tumoret beninje përbejnë lehtësisht me shumë se gjysmën e neoplazive të SNQ-se, duke përmendur si përfaqësuesit kryesorë: meningeoma, shtannoma dhe adenoma e hipofizës.

Neoplazite malinje ndahen në paresore (që e marrin origjinën nga indet përberëse të SNQ-se) dhe në dytesore (që e marrin origjinën jashtë SNQ-se dhe dislokohen në SNQ (metastazat). Tumoret gliale (që njihen me termin “Glioma”) përbejnë pjesën më të madhe të grupit të neoplazive paresore malinje (1). Ndryshe nga adultet, ku shohim tablone e mesiperme, në pacientët e moshës pediatrike, në grupin e tumoreve beninje mbizoterojnë astroцитomat pilocitike ndërkohe qemeningeomat janë gjetje të rralla; në grupin e tumoreve malinje, “tumore e quajtura embrionale” (PNET) që mbartin një malinjitet të lartë (shembulli më tipik janë medulloblastoma), tumoret glioneuronale përbejnë shumicën e neoplazive. Në terma të tjere, incidenca e gliomave (te seciles grade malinjiteti) në popullatën e përgjithshme është relativisht e ulët (rreth 10-25 pacientë të rinj për 100.000 individë për vit). Sic e thame edhe më lart, specifike e pacienteve me tumore të SNQ është numri më i madh i mesatare i “vite të humbura të jetës”. Argumentimet me të pranuar për këtë fakt, mund të jenë: pamundësia për të kuruar plotësisht këto tumore dhe përçindja e madhe e tumoreve malinje sidomos në moshën pediatrike (2,3).

Deri më sot, klasifikimi aktual i tumoreve të SNQ bazohet në vlerësimin histopatologjik nën mikroskop të indeve të tumorit. Si në çdo diagnozë histologjike onkologjike, përballë çdo indi të marrë nga një pacient ku dyshohet një lezion apo tumor i SNQ, pyetja e parë që i lind kolegut neuro-patolog është: kemi një ind normal apo anormal apo e thënë ndryshe neoplazi apo jo-neoplazi? tumor primar apo sekondar (metastatik)? Dhe sigurisht diferencimi midis indeve origjinë: gliome apo ind joglial? Astrocytoma vs oligodendroglioma vs mikse? Grade e ulët vs grade e lartë? Të gjitha këto pyetje janë në fakt ato që do të përcaktojnë diagnozën përfundimtare, por edhe do të jenë kriteret esenciale mbi të cilat do të mbështetet edhe strategjia e trajtimit të metejshëm (4).

Krahas klasifikimit histo-patologjik, moshë, gjendja klinike e neurologjike e pacientit/tevesi dhe lokalizimi i tumorit na kompletojnë informacionin me të cilin do të elaboronim me tej pritshmerite prognostike dhe bazonim edhe menaxhimin e metejshëm të pacientit/teve. Në fakt këto variabla kanë krijuar peshën e tyre specifike nga eksperiencat që kemi trashëguar në vite. Për shembull, në mund të shpjegojmë tashmë se pse i njëjti tip gliome ka një variabilitet të shprehur në përgjigjen ndaj mjekimeve por

edhe ne profilin e mbijeteses ne moshen pediatrike duke e krahasuar me ate adulte. Nga ana tjetër, keto te dhena duken se jane "te paafta" te na shpjegojne se pse glioblastomat (si perfaqesues te tumoreve me malinje) kane ecuri me nje progresion pothuaj te sigurte pas 2 vitesh apo se pse pacientet mbartes te gliomave te grades se ulet kane nje risk potencial progresioni pas 2-7 vitesh nga diagnoza.

Ne kendveshtrimin e neuropatologut, nentipizimi apo gradimi eshte pjesa me e veshtire; ne kendveshtrimin e neurologut, evolucioni i paparashikueshem i gliomave te grades se ulet e ben me sfiduese tendencen aktuale per optimizimin e qasjeve terapeutike te personalizuarra.. Për keto arsye dhe per nje informim me te plote te pacientit, eshte bere e nevojshme kerkimi i disa kriterëve te tjera alternative ne parashikimin e sjelljes se ketyre tumoreve (5).

1.1 Pak histori

Duhet te kthehem pas ne kohe, ne fillimin e shekullit te 19, kur Dr. Bailey (neuropatolog) ne menyre te pavarur me Dr. Cushing (neurokirurg) hodhen bazat për mundesimin e nje emertimi e renditjeje histopatologjike te tumoreve të SNQ. Gliomat moren emrin e tyre nga ngjashmëria mikroskopike me qelizat jo-neoplazike te glise ne SNQ. Gjithashtu, u adaptuan edhe termat e tjera, si blaste, (ne rastin e glioblastoma) per te treguar qe qeliza precursore eshte me nje koeficient shume-fishimi teper te larte, pothuaj embrinale. Ne te njejten llogjike, tipizimi i tumoreve si astrocioma, oligodendroglioma ose ependymoma eshte realizuar për shkak të ngjashmërisë së qelizave tumorale me tipet respektive te qelizave joneoplazike. Nga ana tjetër, kombinimi i disa fenotipeve qelizore, (si p.sh., oligodendrogliale dhe astrocytare, gliale dhe neuronale), hodhi bazen per nje emertim të përzier duke konfirmuar prezencen e dy linjave te vecanta qelizore, oligo-astrocytoma apo tumor glio-neuronal malinj.

Sigurisht qe evoluimi i koncepteve te linjave qelizore do te gjente pasqyrimin e saj edhe ne neuro-patologji ku ne vitet 2000 u hodh ideja e nje qelize prekursorë gliale duke hedhur drite me tej se pse keto qeliza mund te diferencohen ne fenotip astrocitar, oligodendrogliar apo neuronal. Megjithatë, ne praktiken e perditshme, emertimi i gliomave nga ngjashmëria mikroskopike e qelizave aktuale tumorale me qelizat gliale joneoplazike perbejnë akoma bazën e klasifikimit me te fundit te OBSH te vitit 2016 (6,7).

Ashtu sic pritej, klasifikimi i pergjithshem i tumoreve te SNQ te propozuar nga Bailey dhe Cushing, ishte inferior ne shpjegimin e nje diskordance midis nentipit histologjik me termat e mbijetese, pasi i njejti nentip histologjik mund te prezantoje nje variabilitet teper te rendesishem ne dekursin e tyre klinik.. Ne insistimin per gjetjen e disa karakteristikave patologjike, te cilat mund te nenkuptonin nje prognoze te vecante, Dr Kernohan, ne fillim te viteve 1940 na sugjeron nje klasifikim te ri histologjik duke treguar se prania e tipareve te tilla si "anaplasia" dhe aktiviteti mitotik jane teper te vlefshme ne parashikimin e nje ecurie me agresive se tumoret qe nuk i shfaqin keto tipare. Keshtu, u krijua tradita e gjetjes se karakteristikave sa me perfaqesuese te nje indi te caktuar dhe njekohesisht te nje profili mbijetese te percaktuar.

Ne rrjedhen e viteve, klasifikimi i OBSH njohu modifikime, shfaqjen e tipareve biologjike, radiologjike dhe te entiteteve te reja. Bazuar ne klasifikimin me recent te OBSH-se per nje diagnoze te plote te gliomave do te kihen parasysh (1)tipizimi i tumorit, duke caktuar perberjen e tumorit në një grup histologjik të veçantë, dhe (2)vlerësimi i shkalles se malinjitetit tumorit (8,9).

Ky klasifikim do te njihte nje zhvillim tjetër, rreth viteve '70, kur Dr. Zülch ishte pionieri i propozimit te një sistemi vlerësimi qe do t'i gruponte gliomat me te shpeshtane baze te agresivitetit / prognozës.Me specifiku, ky sistem gradimi kishte edhe nje korrelim me profilin e mbijeteses; perkatesisht: gradae I-re, e cila shoqerohet me nje prognoze te favorshme (mbi 5 vjet) ; grada II, mbijetesesa varion nga 3 ne 5 vjet ("relativishtbeninj"); grada III qe mbart nje mbijeteseme pak se 3 vjet ("relativisht malinj"); grada IV ku pritjet te kete nje mbijetesete pergjithshme ne me pak se 1 vit ("malinj") [10].

Në ditët e sotme, analiza mikroskopike e histologjike do te percaktoje nen-klasat dhe gradat e propozuara për tumoret gliale ne klasifikimin e OBSH. Shpesh here, emertimet dhe gradat e percaktuara ne praktiken e perditshme perfshijne termat e klasifikimeve te meparshme ne menyre te nder-varme, reciproke: psh, glioblastoma eshte ekuivalente me astrocytoma OBSH e klasës IV; Astrocitoma difuzee grades së ulët = Astrocytoma fibrilare, protoplasmate, difuze te grades II).

Ne kundërshtim me ate qe mendohej me pare, ne fakt deri ne vitet 2000, gliomat e gradës së ulët (LGG) nuk konsiderohen me te jenetumore beninj.Eksperienca klinike ka treguar se pacientët me LGG, heret a vone do te paraqesin shenja te progresionit apo transformimit malinj te tyre dhe eventualisht do te vdesin. Sic e kemi treguar edhe me lart, ndonese pacientet me LGG karakterizohen nga nje mbijetesese me e gjate se pacientet me tumore te gradave te larta, trajtimet e propozuara jane shpesh shkaktare apo kontribuese ne nje efekt anesor nociv ne nivel lokal sic eshte radioterapia, apo sistemik sic eshte ne rastin e kimioterapive te ndryshme. Duke patur kete ne mendje, shkencetaret kane qene vazhdimisht ne kerkim te strategjive qe minimizojne probabilitetin e ndodhjes se ketyre efekteve alteruese. Madje, edhe zbulimet e zhvilluara ne biologjine molekulare janë perdorur per te përmirësuar të kuptuarit e origjines dhe tendences se ketyre tumoreve dhe per te cuar në nje nivel me te larte perpilimin e trajtimeve inovative dhe sigurisht ne rezultat perfundimtar qe eshte prognoza më të mira. Ne kushtet e sotme, njohja e ketyre karakteristikave klinike, histologjike e molekulare do te permiresoje gjithashtu edhe gjykimet klinike në qelimin kryesor menaxhimin sa me optimal të pacientëve me LGG.

Megjithate, edhe pse klasifikimi aktual na mundeson nje diagnoze me te sakte, gliomat e grades së ulët (LGG) mbeten një sfidëe rendesishmene menaxhimin e tyre nga ana e neuro-onkologëve dhe neurokirurgëve. Kjo sfide e ka bazen e saj ne heterogjenitetin e shfaqjeve neurologjike, dekursit dhe mbijeteses se tyre. Tendenca eshte progresioni ne grada me te larta, shfaqja e tipareve me high-grade (anaplazia, nekroza). Ne kendveshtrimin e menaxhimit, klasifikimi i tyre qe ndihmon ne llogaritje te riskut te transformimit anaplazik behet permes shtresezimit te faktoreve prognostike te ndryshem (klinike, histologjike e molekulare). Megjithate, qasja apo menaxhimi optimal mbetet i panjohur. Per te njohur sa me mire kronologjine dhe dinamiken e evolucionit te ketyre

tumoreve, shkencetaret nuk kane rreshtur se kerkuari ne laborator (translacional) dhe ne klinike per te llogaritur impaktin e markuesve tumorale, molekulare apo te faktoreve radiologjike (11,12)

1.2 Epidemiologjia

Sic e permendem edhe me lart, LGG perbejne një grup te tumoreve gliale te cilet tentojne te paraqesin karakteristika specifike dhe te vecanta klinike, histologjike dhe molekulare. Klasifikimi sipas OBSH na ofron te dhena per tipin dhe graden e qelizës predominante ne brendesi te tumorit qe do te bente edhe emertimin e tij. Kur themi glioma te grades se ulet, ne nenkuptojme tumore gliale te gradave te I-re dhe te II-te. Megjithatë, diversiteti i madh klinik e prognostik i perfaqesuesve te ketyre gradave ben qe tumoret e grades se I-re te perjashtohen ne grupimin e gliomave te grades se ulet. Ne një përcaktim më kuptimplote, termi klinik i LGG përfshin vetëm oligodendrogliomat e grades së II, astrocitomat grades se II dhe oligoastrocitomat e grades se II. Keto tumore shfaqin, edhe pse me interval te ndryshem, nje potencial invaziviteti dhe malinjitetit të shprehur si transformime anaplazike; Jane pikerisht këto tumore qe janë dhe fokusi i këtij studimi.

LGG janë tumore me incidence me te ulet se gliomat e grades së lartë; megjithatë ato nuk janë aq të rralla, duke u perlllogaritur ne afro 2-3 per 100.000 banore/vit. Keto tumore kane nje predominance ne seksin mashkull dhe ne racen kaukasiane. Gjithashtu, mosha me e prekur eshte ajo e dekadës se katert, qe eshte shume me e re se sa mosha mesatare e gliomave te gradave te larta (afersisht dekada e gjashte) (14). Persa i perket lokalizimit, LGG jane te lokalizuar me shpesh ne lobet frontale (45%) dhe me pak ne lobet e tjera parietalë ose temporalë. Edhe pse prekjia e insules ose zonës suplementare motore është më i zakonshëm në LGG, ecuria dhe progresioni i tyre eshte i ngjashem me ate te gradave te larta. Per shkak te lokalizimit te tyre ne kufirin korteks-substance e bardhe, manifestimi klinik me i zakonshem i tyre eshte kriza epileptike, afersisht ne me tepër se 65% të pacientëve. Manifestime te tjera inauguroese per pacientet me LGG jane deficite neurologjike fokale, alterime te koshiences (post-krize dhe jo vetem), dhimbje koke ose edhe gjetje rastesore ne individe krejt normale. Kjo e fundit mund te jete ne raste te rralla ne paciente me trauma kraniale.

Persa i perket etiopatogenezes, jane akuzuar shume faktore risku, pesticide, fushe elektromagnetike apo ekspozimi ndaj rrezatimeve te ndryshme. Ne lidhje me faktorët hereditarë, deri me sot, pervec disa sindromave predispozuese te zhvillimit te tumoreve, keta faktore nuk luajne ndonje rol të rëndësishem në zhvillimin e LGG (13)

Tabela 1. 1Klasifikimi i OBSH për LGG

Grada	Tumoret Astrocitare	Tumoret oligodendrogliale	Tumoret mixe	Tumoret Ependimale
Grada I	Astrocitoma			Subependimoma,

	pilocitike,astrocytoma subependimale me qeliza gjigande			ependimoma miksopapilare
Grada II	Astrocitoma difuze, ksantoastrocitoma pleomorfike	Oligodendroglioma	Oligodendroglioma	Ependimoma

Pavarësisht një predominimi të astrocytomave në histopatologji, në vitet e fundit, për shkak të një "subjektivizimi" apo edhe "bias" në neuropatologët kudo në bote, është vënë re një rritje në diagnostikimin e oligodendrogliomave të pastra dhe oligoastrocytomave mikse (15). Lidhja anatomi-funksion duket sikur prezantohet qartë edhe në një shpërndarje të diferencuar të tumoreve të caktuara në lokalizime të caktuara; me specifikisht, astrocytomat duket sikur preferojnë zonat funksionale sekondare, si psh zona motore funksionale dhe korteksi insular, ndërkohe që oligodendrogliomat duket të preke më shpesh konveksitetin hemiosferik dhe zonat subkortikale, veçanërisht në lobin frontal (16). Manifestimet inauguruese janë themelore për të konfiguruar edhe strategjinë e menaxhimit të secilit rast në vecanti. Kriza epileptike është simptoma më e zakonshme prezantuese, që ndodh deri në 80% të pacientëve (17). Mënyrat e tjera me pak të zakonshme të prezantimit përfshijnë dhimbjen e kokës në kuadrin e një sindromi hipertensional intra-cranial, alterimet e koshijes dhe deri edhe normale. Ndër të tjera, natyra e ngadalshme në rritje e tumorit mund të fshehtë diagnostikimin për vite. Kur diagnoza bëhet në mënyrë rastësore, indikacioni kirurgjikal bëhet i diskutueshëm dhe ndjekja klinike e radiologjike do të përcaktojnë kohën më optimale për të ndermarre edhe trajtimin onkologjik.

2.0 Klasifikimi histopatologjik i gliomave

2.1 Vendosja e diagnoses së tumorit

Duke përjashtuar rastet e një experience të gjatë neurokirurgjike, inspektimi makroskopik i indeve të rezekuara është i pamjaftueshëm për të bërë tipizimin e diagnostikimin e gliomave. Në momentin intra-operator, diferencimi i zonave me ngjyrim të ndryshëm, pamje normale gri versus pamje të bardhe ose cngjyrosje në gri të indeve është një ndihmë e madhe në evokimin e një gliome difuze. Sic e thamë më lart, në këtë kontekst, prania e një zone nekrotike e bën automatikisht një diagnozë të një grade më të lartë.

Në praktikën e përditshme, tipizimi dhe stadifikimi i gliomave është i bazuar në vlerësimin mikroskopik sidomos të seksioneve histologjike me Hematoksilin dhe Eosin (H & E). Shpeshherë, ngjashmëria e qelizave tumorale me ato jo-tumorale (astrocyte, oligodendrocite) të SNQ është baza me të cilën neuropatologët ndihmohen për të tipizuar një tumor të dhënë si të linjës astrocitare, oligodendrogliale, apomikse (kur janë të pranishme të dy linjat). Edhe kur e identifikojmë astrocyte normale, karakteristikat e tyre anatomike (formë ylli prej nga vjen edhe emri, bërthamë ovale, citoplazmë eozinoflike, nuk na ndihmojnë shumë në identifikimin e tyre pa u ndihmuar nga reagimi imunohistokimik për proteinën e fibrilare gliale (GFAP). Astrocytet « reaktive », që njihen shpesh si glioze reaktive, në përgjithësi njihen nga një rritje e bërthamës dhe pasja

e proceseve qelizore më të ngurta. Nuk është e rrallë që fenotipi mikroskopik i astrocitateve reaktive të na ofrojnë ndryshime të tipit gemistocytik që do të na ofrojnë një qelizë eozofile, të rrumbullakët ose disa-këndore, që ka edhe një bërthamë të çuditshme. Është interesant fakti se në gjirin e një tumori të vecantë astrocitarne mund të gjejmë një përzjerje të disa llojeve të ndryshme qelizore, normale, aktive, tumorale apo gemistocitike. Është pikërisht kjo diferencë fenotipike që ka çuar edhe në disa variante të astrocytomave të gradës së ulët. Në këtë kuptim, astrocitoma fibrillare përbëhet nga qeliza astrocitare me procese qelizore të qarta fibrillare, astrocitoma protoplazmike përmban qeliza të vogla dhe disa procese të flashketa, dhe astrocitoma gemistocytic, siç e tregojnë edhe emri ka një mbizotërim të qelizave gemistocitike në afro >25-30% të qelizave në total. Në pamje të parë, diferencimi i tipit qelizor, "fibrillar vs protoplazmike" mund të shihet si një identitet mikroskopik i pastër, pa ndonjë impakt prognostik të dukshëm, por studimi i mëtejshëm i këtij klasifikimi nxori në pah se këto tipe qelizore mbartin një informacion mbi prognozen e tyre. Me konkretisht, astrocytoma gemistocytike dhe pse në klasifikim është konsideruar e gradës së ulët, sjellja e tyre paraqet një tendencë më agresive sesa homologu i tyre jo-gemistocitike. E njëjta gjë mund të thuhet për variantin protoplazmatik që ka një sjellje më agresive se varianti fibrillar. E njëjta gjë mund të thuhet edhe për variantet malinje të astrocytomave (Glioblastoma), ku njohja e varianteve fenotipike më të shpeshta (glioblastoma me qeliza gjande, glioblastoma me qeliza të vogla, dhe gliosarkomë) duket që mbart një rëndësi prognostike të qartë (18-20).

Nga ana mikroskopike, qelizat oligodendrogliale normale dhe ato tumorale duket sikur ndajnë një pamje të ngjashme: bërthamë të rrumbullakët me kromatine relativisht të dendur të rrethuar nga një halo të qartë perinukleare ("aspekti i vezës së skuqur"). Karakteristika të tjera që janë sugjeruese për një diferencim oligodendroglial anë pranë e një rrjeti kapilarësh delikate ("krahete pulave") si dhe e një kalifikimi ekstensiv në gjirin e qelizave tumorale. Nuk është e rrallë që edhe oligodendrogliomat i pastër mund të përmbajnë disa qeliza tumorale me aspekt të ndryshëm nga ai oligodendroglial si psh minigemistocite e qeliza gliofibrilare (citoplazmë eozinofile dhe procese fibrilare). Normalisht pranë e dy linjave qelizore do të ishte një parakusht për të diagnostikuar një tumor miksi, edhe pse kriteri esencial është pranë e qelizave tumorale të secilës linje.

Në këndvështrimin e mjekut në praktikë, është e rëndësishme se vecantë diferencimi i gliomave të gradës së ulët nga gliomat e tjera jo neuronale apo të gradës më të lartë. Tipar karakteristik i një gliome difuze, përveç linjës oligo ose astrocitare, është infiltrimi nga ana e qelizave tumorale. Një e dhënë e rëndësishme në favor të një gliome difuze është infiltrimi glial pa prishje të arkitekturës origjinale të organizimit hapësor të qelizave.

Është ky model i rritjes dhe infiltrimit që shpesh rezulton në shpërhapjen e qelizave tumorale përgjatë trakteve të substancës së bardhë ("rritja intrafashikulare") dhe perivaskulare, perineuronale, dhe / ose akumulim subpial të qelizave tumorale (21).

Në të njëjtën llogjikë, transferimi i qelizave tumorale nga njëra hemisferë në hemisferën kontralaterale nëpërmjet rritje intra-fashikulare në brendësi të corpus callosum rezulton në "butterfly glioma".

Gliomatosis cerebri është një entitet i vecante i gliomave që personifikon formën më ekstreme të rritjes difuze, jo-bulky të gliomave, sipas sipas klasifikimit të OBSH 2007 me infiltrim në të paktën tre lobe të një hemisferë cerebrale. Në fakt, është ky model i vecante i kesaj rritjeje difuze të gliomave e cila përbën një pengesë të madhe për menaxhimin multidisiplinar të këtyre pacientëve (22).

Ndonese ependymomat nuk janë subjekt i studimit të tyre, në kuadër të klasifikimit të gliomave, ato përmbajnë qeliza gliale që tregojnë karakteristika astrocitare ose, më rrallë, oligodendrogliale. Ekzistojnë disa variante histologjike të veçanta të tumoreve ependymale. Midis tyre, ependymoma myxopapilare dhe subependymoma konsiderohen si tumore relativisht benignë janë më të shpeshta dhe lidhen me një dekurs relativisht të mirë (23).

Që nga zbulimi i tyre në vitet 1980 e në vijim, imunohistokimia ka ndihmuar ndjeshëm në identifikimin e diferencimit glial, si dhe të nëntipëve të disa tumoreve gliale. Qelizat tumorale në neoplazite astrocitare dhe ependymale janë përgjithësisht pozitive për GFAP dhe qelizat tumorale neoplazike për sinaptofizin dhe/ose Neu-N(24). Një marker i vlefshëm për njohjen e diferencimit ependymal është antigeni membranor epithelial (EMA). Kohët e fundit, internexin- Alfa (INA) është identifikuar si një markues që tregon një korrelacion të rëndësishëm me fenotipin oligodendroglial.

3.0 Gradimi i tumoreve

Sic e theksuam edhe më lart, gradimi i tumoreve është etapa e dytë pas përcaktimit të fenotipit histologjik. Duke ju referuar klasifikimeve të OBSH-se, si tumore të grades së I-re janë cilesuar: astrocytoma pilocitike, subependymoma dhe ependymoma myxopapilare. Në tumoret e grades së dytë, brenda fenotipit glial, janë renditur: astrocytoma e grades së II (protoplasmike, fibrilare, difuze), Oligodendroglioma e grades së II-te, oligo-astrocytoma e grades së dytë dhe ependymoma e grades së II-te. Argumentet mikroskopike në thellim të grades së malinjitetit janë: celulariteti, atypia bërthamore dhe raporti cito-nuklear, proliferimi endovaskular dhe nekroza. Prania e nekrozës e ben lezionin automatikisht grade të IV-te ku përfshihen glioblastoma (me qeliza të vogla apo gjigande) dhe glioblastoma me komponente oligodendrogliale (si varianti malinj i tumorit mikso oligo-astrocitar) [25].

Që një tumor të konsiderohet i grades së ulët duhet të mungojnë nekroza dhe proliferimi endovaskular si dhe indeksi i shtuar mitotik. Ky i fundit duhet të jetë nën 5%. Kuptohet, që prezenca e tyre e ben pak të mundshme diagnozën e grades së ulët duke e orientuar klinikistin dhe patologun drejt gliomave malinje [26]. I njëjti parim, të njëjtat kritere duhet të merren në konsideratë si për tumoret astrocitare, oligodendrogliale e ependimale. Duke patur parasysh specifikat e fenotipit oligodendroglial si kalifikimet, proceset qelizore të gjata, si dhe prognozën e mirë të tyre, kriteri i proliferimit endovaskular mund të shihet edhe në një numër të konsiderueshëm të oligodendrogliomave të interpretuara nga neuropatologët si oligodendrogliome e grades së II-te. Përkundrazi, prania e nekrozës e ben automatikisht cilendoqofte, astrocytomen apo oligodendrogliomen, grade të tretë e

te katert. Ne rastin e oligoastrocytomave mikse, grada e katert quhet glioblastoma me komponente oligodendrogliale [27, 28].

Glioblastoma, si perfaqesuese e gliomave te gradave te larta, ndahet ne “primare” ose “de novo” kur lind mirefilli si glioblastome, dhe, ne “sekondare” kur jane pasoje e nje transformimi malinj te nje gliome qe paraprakisht ka qene gliome e grades se ulet. Duke patur parasysh diferencat ne moshe te gliomave te gradave te larta dhe te atyre te uleta (shih tek epidemiologji), nje glioblastome “primare” dyshohet me teper ne nje subjekt te vjeter dhe nje glioblastome “sekondare” dyshohet ne nje subjekt me te ri.[29].

Një parameter i mirenjohur per matjen e shkalles se proliferimit, te shumefishimit te qelizave, te turnover-it biologjik intrinsek, eshte ngjyrimi imunohistokimik me Ki-67 ose MIB1. Ne ne nje menyre te thjeshtuar, grada e ulet eshte e dyshuar kur ky indeks nuk i kalon 5%, nderkohe qe lezionet e grades se III prezantojne nje indeks me te larte se 5% por me te ulet se 10%; Nqse indeksi eshte më i lartë se 10%, atehere diagnoza me e mundshme eshte nje tumor i grades se katert, dmth glioblastoma. Ndersa ki-67 ka gjetur nje perdorim me te gjere, MIB1 eshte me i kufizuar per shkak te rezultateve kontradiktore qe jane marre nga studime te ndryshme duke hedhur drite mbi variabilitet inter-laboratorik te mundshem[30].

4.0 Neuroimazheria

Perpara vendosjes se diagnozes histopatologjike, gliomat e grades se ulet dyshohet ne imazheri. Karakteristikat e tyre pothuaj homogjene duket sikur e konfortojne mjekun radiolog e neurolog ne vendosjen e nje diagnoze te mundshme te gliomave te grades se ulet.

Ne skaner koke, LGG paraqiten si lezione hypodense me nje kufi te dallueshem me substancen isodense te trurit. Prania e proliferimit vaskular dhe e kalcifikimeve në tumoret oligodendrogliale qe theksuam ne kapitullin e histopatologjise, do te perkthehet ne gjetjen e zakonshme te zonave hyperdense (hemorragji minimale dhe/ose kalcifikime).

Rezonanca magnetike permban ne vetvete disa sekuenca, c’ka rrit edhe saktesine e diagnostikimit permes imazherise se gliomave te grades se ulet. Sekuenca T1, eshte pothuaj analoge me imazhet ne skaner, keto glioma paraqiten hypo-intense, Në T2 keto glioma shfaqen si zona hiper-intense, me te njejtin intensitet si liquori cerebrospinal qe e kufizojne mire me trurin iso-intens dhe me pak me ventrikujt hyper-intense. Indi origjine duket qe percakton edhe zonen e shtrirjes se tumorit dhe me konkretisht: astrocytomat shtrihen ne substance e bardhe, ndersa oligodendrogliomat ne kufirin kortiko-subkortikal, pra me siperfaqesor. Te njejtin aspekt (hyper-intens) do ta shfaqin edhe ne sekuencen Flair, por ketu likuori cerebro-spinal eshte hypo-intens duke na ndihmuar edhe ne diferencimin e lezioneve nga hapesira ventrikulare. Qelizat tumorale perdorin si “autostrada” traktet nervore asociative të substancës së bardhë ne drejtimin rostro-caudal dhe nëpërmjet corpus callosum në hemisferën kontralateralene drejtimin horizontal. Ne raste me te rralla, glioma nuk mbetet e lokalizuar ne nje vend, por mund te shperndahet ne forme infiltrative ne te dy drejtimet duke u shtrire ne disa lobe, sic eshte edhe rasti i

gliomatosis cerebri ku me perkufizim eshte qe shtrirja te jete ne me shume se 2 lobe. Ne raste akoma me te rralla, ne te njejtin individ mund te kemi 2 ose me shume glioma qe shtrihen ne disa lobe. Ne keto raste do te duhet te diferencojme termin multifokale (ku zonat duket qe komunikojne me njera-tjetren) dhe multicentrike (ku zonat nuk komunikojne me njera-tjetren).

Nje kriter radiologjik i rendesishem dhe po aq i debatueshem eshte marrja e kontrastit. Teorikisht marrja e kontrastit nenkupton nje prishje te barrieres hemato-encefalike ose krijim te neovazave. Kjo e fundit eshte karakteristike e gliomave te gradave te larta, dhe eshte pikerisht kjo karakteristike qe e ve ne dyshim diagnozen e gliomave te gradave te uleta. Studimet e ndryshme kane paraqitur perqindje te ndryshme te perforcimit te kontrastit ne LGG duke variuar nga 5% deri ne 25 apo edhe deri 40%. Studiuesit jane perpjekur qe te percaktojne edhe karakteristikat e nje marrjeje kontrasti qe te konsiderohet si gliome e gradave te uleta: e vogel, jo-unazore. Debati shkon edhe me tej kur nje studim i kryer nga Cairncross et al evidentoi se 1/3 e gliomave qe nuk merr kontrast i/v (teorikisht te mire-pranuara si te gradave te uleta) jane glioma te gradave te larta.

Nje sekuence tjeter e vecante e MRI-se, spektroskopia, na jep te dhena mbi pranine e produkteve te metabolizmit c'ka na ofron ne menyre indirekte nje nocion mbi fazat dhe aktivitetet e pranishme ne gjirin e nje lezioni. Kur kemi nje pik (shtim) te kolinës hypotezohet nje sintezë e rritur ne nivel të membranës qelizore, evokues per nje proliferim qelizor; kur perqendrim te ulet te N-acteyl-aspartate hypotezohet nje ulje e elementëve neuronalë; mungesa ose prania e lipideve ose laktateve te matshëm reflekton një mungesë ose prezence te nekrozës qelizore, qe sic thame eshte një karakteristike e gliomave të grades lartë. Spektroskopia e rezonancës magnetike mund të dallojë nekrozën prej rrezatimit nga progresioni i tumorit dhe mund të përdoret për të monitoruar ecurine e trajtimit

Per te rritur me tej saktesine e diagnozes nga radiologjia, skanimi metabolik, PET, na jep te dhena mbi aktivitetin metabolik te lezionit; kuptohet qe nje lezion hypometabolik do te ishte sugjestionuese per LGG duke i dalluar nga glioblastoma ku kemi hypermetabolizim. Si spektroskopia, ashtu edhe PET mund te na ndihmojne ne diferencimin teper te veshtire te nekrozës iatrogene (nga radioterapi) nga nje progresion i tumorit (30,31).

Tabela 1. 2Incidenca e moshës mesatre për pacientet me LGG në SHBA

	% për të gjitha tumoret primare të trurit	Mosha mesatare në diagnozë	Incidenca e moshës rregulluar
Astricitoma difuze	0.7	45	0.10
Oligodendroglioma	2.7	41	0.37
Oligoastrocitoma	1.1	42	0.15

Për 100,000 persona/vit.

5.0 Neuropatologjia

Diferencimi histo-patologjik i LGG ka kaluar permes nje rruge te veshtire e plot me sfida. Sfida e pare ka qene tipizimi i qelizave origjine, e pasuar nga gradimi i malinjitetit te saj. Neuropatologu eshte nje pjese e rendesishme e stafeve multidisiplinare qe marrin pjese ne menaxhimin e pacienteve me LGG. Eshte kjo arsyeja qe shkembimi i informacioneve klinike, radiologjike, patologjike ka rritur ndergjegjesimin e tere specialisteve perkates. Por, gjithashtu, ka bere qe diagnostikimi aktual i LGG-ve te kryhet pas nje informimi te hollesishem te neuropatologut per lokalizimin, karakteristikat radiologjike te lezionit. Nga ana tjetere, neuropatologu nuk mund "t'i shpetonin" ngarkeses subjektive qe sjell secila nga diagnoza. E themi kete sepse tumoret oligodendrogliale, te pastra apo mikse, dikur ishingjetje apo diagnoza te rralla ne neuropatologji. Megjithate, njohja e nje ecurie me te mire te oligodendrogliomave apo te lezioneve qe kane nje komponent oligodendrogliar ne brendesi, beri qe ne dekadat e fundit, numri i tyre te raportohet ne nje frekuencë shumë më të madhe. Per pasoje, edhe incidenca e astrocitomave të grades ulët eshte ulur. Sfida me e madhe per neuropatologët mbetet bërja e një diagnoze precize kur dihet se ne gjirin e LGG mund te gjejsh nje perzierje apo mbivendosje te karakteristikave klasike "astrocitare" apo "oligodendrogliale" (32,33). Ja pse ne jemi vazhdimisht ne kerkim te kriterave te tjera alternative ne mundesimin e nje diagnoze sa me precize.

5.1 Astrocitomat

Në përgjithësi, prania e qelizave astrocitare ne patologji shoqerohet me karakteristika te perbashketa: infiltrim difuz, rritje e ngadaltë dhe e kufizuar me nje kufi te qarte me indin e shendoshe që i dallojnë ato nga tumoret e tjera (34).

Astrocitomate grades se ulët (OBSH grade II) shprehin nje indeks te ulët proliferimi qelizore (Ki-67 ose MIB-1), nje atipi minimale qelizore, dhe jane nënklasifikuar me tej në tre entitete te vecanta, perkatesisht astrocitoma fibrilare, protoplazmike dhe gemistocitike. Edhe pse te gjitha karakterizohen si glioma te grades se ulët, studime te shumta kane hedhur drite mbi "shjelljen" biologjike dhe evolutivitetin e ketyre nentipeve. Psh, astrocytomat fibrilare kane nje aspekt tipik astrocitar me qeliza multipolare ne terren te nje strome të pasur fibrilare dhe qe kane nje ecuri progresive te ngadalte, pothuaj te krahasueshme me oligodendrogliomat e grades se dyte. Persa i perket astrocitomes protoplazmike, keto tumore përbëhen nga qeliza stelateqe formojne një stromë microcistike dhe kane nje prognoze me te rezervuar se nentipi fibrilar. Se fundmi, astrocitoma gemistocitike, qe duhet te permbaje te pakten gemistocite (qeliza me citoplazmë të bollshme eozinofilike) afersisht 25-30% te numrit total te qelizave, ka nje ecuri te ngjashme me astrocytomat e grades se trete dhe një kohë shumë më të shkurtër të kalimit ne progresion (transformim anaplazik) sesa me astrocitoma të tjera të grades se II-te. (35,36)

Nga aspekti imunohistokimik, astrocitomat duhet te shprehin imunoreaktivitet të fortë per GFAP duke e bere nje kriter dallues specifik per astrocytomat (37).

Pas viteve 2000, nje kriter i rendesishem ne klasifikimin e tumoreve sipas OBSH u prezantuan edhe anomalitë gjenetike që mund të jenë në origjine te formimit dhe/ose progresionit te tumoreve gliale por jo vetem. Nga studime te shumta u arrit qe te ravijezohen disa anomali qe duket sikur jane “mutually exclusive” (ngjarje te vecuara) qe ndodhin ne oligodendroglioma dhe astrocitoma. Pra, u duk sikur saktesia e diagnozes shtohet me tej nga prania e anomalive te ndryshme. Me konkretisht, në astrocitomat me gradë të ulët, humbja e heterozigozitetit në 17p dhe mutacione të gjenit supresor tumoral TP53 konsiderohen si ndodhi “vetem” per astrocitet (38,39). Anomalitë e tjera kromozomale të pranishme në astrocitoma mund te jene markues te nje tendence per nje transformim me te shpejte drejt gliomave te gradave te larta (fitimet në kromozomin 7 dhe humbjet në 22q, 13q, 10p).

6.0 Oligodendrogliomat

Oligodendroglioma tipike, e konsideruar grade e II (sipas OBSH) ka disa karakteristika qe e vecojne nga tumoret astrocitare: lindin ne kufirin kortiko-subkortikal duke dhene nje sheshim te giruseve kortikale, kane zonate degjenerimit kistik dhe jo rrallehere edhe kalcifikime; ato perbehen nga qeliza me citoplazme “si veze e skuqur” dhe keto qeliza kane procese te gjata qelizore duke dhene aspektin e “kraheve te pules”. Oligodendrocitet tumorale infiltrojne korteksin dhe zonen sub-piale, karakteristika keto qe kane domethenie te madhe klinike , perkatesisht – epilepsi dhe diseminim lepto-meningeal (40).

Ne dallim nga astrocytoma, makruet ne imunohistokimi nuk jane tipike per oligodendrogliomat. Per me teper nje pjese e madhe e tyre nuk shprehin GFAP c’ka mund te na orientoje drejt nje komponenti astrocitar reaktiv ose gemistocitik nese GFAP eshte pozitiv ne oligodendroglioma. Megjithate, ne vitet e fundit, studiuesit na kane ofruar një klase të re të markuesve te linjes oligodendrocyare, Olig 1 dhe Olig2, por qe mund te pasqyrojne edhe oligodendrocitet “normale” në CNS(41).

Me e veshtire paraqitet diagnoza e tumoreve te përziera, oligoastrocitomave (pjese e klasifikimit te OBSH per gliomat e grades II-te) ku duhet te dallojme qarte zona që ngjajnë si oligodendroglioma dhe si astrocitoma. Sic e kemi shprehur edhe me lart, faktori subjektiv nuk mund te anashkalohet edhe per faktin se dallimi i oligo-astrocytomave mund të jetë problematik sepse nuk ka kriteret histologjike jo-evazive apo konkluduese për to. Kuptohet qe te quhet tumor miksi, duhet te jene te pranishme te dy elementet gliale të shpërndara në zona të vecanta (modeli bifazik) ose në një matriks te vetem duke u ndërthurur njeri me tjetrin. Modeli i fundit eshte ne fakt edhe me i shpeshti. Kjo veshtiresi diferencimi histologjik nga njera ane, e shoqeruar me kritikate e forta per subjektivizem, i ka bere neuropatologet qe te shmangin kete diagnoze ose preferojne qe ta klasifikojne tumorin sipas imunohistokimise apo anomalive genetike shoqeruese qe jane me te sigurta se sa fenotipi morfologjik mbizotërues (42,43).

Sic permendem edhe me lart, disa anomali jane “mutually exclusive” per linja tendryshme qelizore. Ne kete kuptim, tumoret oligodendrogliale kanë një konstelacion anomalish gjenetikeme te dallueshem se astrocitomat. Me konkretisht, prania e

delecioneve somatike të kromozomeve 1p dhe 19q (mundesisht te njekohshme) perben ngjarjen më të rëndësishme në gjenezën e oligodendrogliomës; Kjo anomali është e pranishme në afro 70% të tumoreve (figura 4). Për më tepër, delecionet në kromozomet 1p dhe 19q janë pothuajse vetëm në oligodendroglioma. Mutacionet në TP53 nuk gjenden në oligodendrogliomapor janë më të zakonshme në tumoret astrocitare.

Pasi kemi njohur markuesit gjenetike e molekulare të seciles linje, delecionet në 1p e 19q dhe mutacioni në p53, diagnoza e oligoastrocytomateshtee lehte nga ana gjenetike. Shumica e oligodendrogliomave kanë si ngjarje të shpeshte delecionet në kromozomet 1p dhe 19q, duke na thënë që komponenti kryesor në këto tumore është ai oligodendroglijal. Pjesa tjetër paraqet mutacionet e TP53 dhe humbjen e heterozigozitetit në kromozomin 17p duke na informuar se komponenti kryesor është ai astrocitar. Edhe pse prania e mutacioneve TP53 ose delecioneve të 17p dhe delecionet e 1p dhe 19q duket të jenë ekskluzive, nuk është e cudi që të kemi tumore mikse me prezencë të këtyre anomalive në të njëjtin individ; ky është rasti i një tumori me qelize prekursorë mikse (44).

7.0 Modelet e kafshëve të LGG

Zhvillimi i modeleve kafshë të kulturave qelizore dhe gliomave kanë dhënë një ndihmë të madhe në hedhjen drite mbi mekanizmat patogjenetike, testet e terapive eksperimentale në këto tumore.

Nga na tjetër këto modele na kanë ndihmuar edhe për mekanizmin fillestar në gjenezën dhe transformimin anaplazik. Ky është rasti i studimeve në minjete transgjenike me vektore virusale duke vlerësuar secilin nga anomalitë gjenetike mbi rolin e tyre në tipin e patologjisë që shkakton; disa nga studimet me “pikante” do të përmendim: anomalitë në genin e PDGFshkaktojnë ose oligodendroglioma ose oligoastrocitoma, dhe delecionet e 1p dhe 19q, cuditerisht nuk janë të pranishme në tumoret oligodendroglijale të kafshëve të nxitura nga PDGF, sic është fenotipi i shpeshtë i GBM me komponente oligodendroglijale (45).

8.0 Trajtimi

8.1 Radioterapia

Deri në fillim të viteve 2000, radioterapia ka qenë trajtimi standard në menaxhimin e LGG-ve. Në literaturë, duke marrë në shqyrtim studime retrospektive dhe prospektive të fazes III, në kemi të dhëna të ndryshme për efikasitetin, impaktin prognostik dhe efektet anësore. Kjo ndoshta vjen për faktin e larmishmerisë së kritereve të përfshirjes dhe të skemave terapeutike të përdorura.

E dhëna më e rëndësishme nga këto studime është fakti se nuk ka asnjë ndryshim në mbijetesë nëse e kryen radioterapinë në fillim, menjëherë pas operacionit apo e kryen në momentin e progresionit. Dhe ky është shembulli i studimit nga (EORTC) Organizata

Evropiane për Kërkimin dhe Trajtimin e Kancerit që ndermorri një studim të fazës së III ku në mënyrë të randomizuar përfshiu pacientet me LGG në krahun e trajtimit me RT të hershme ose në krahun e observimit dhe të trajtimit në momentin kur diagnostikohet një progresion klinik ose radiologjik. Pacientët në krahun e trajtimit të hershëm (post-operator) me radioterapi kishin një kohë relativisht më të gjatë në progresion (4-8 vjet) sesa ata që u vëzhguan (3-4 vjet). Megjithatë, mbijetesat globale (nga diagnoza deri në vdekje) ishin identike midis grupeve, duke sugjeruar se radioterapia është po aq efektive në progresion ashtu dhe pas diagnozës fillestare. Ashtu si edhe histopatologjia, edhe radioterapia ka njohur një heterogjenitet të variabilitet midis studimeve dhe institucioneve të ndryshme, me të dukshme këtu në ndryshimet e fushave dhe të dozave të trajtimit në kohë të ndryshme.

Për shkak të njohjes së natyrës infiltrative, këto tumore me parë trajtohen me rrezatim in toto të trurit duke ekspozuar pacientet ndaj efekteve anesore të këtij rrezatimi. Por, duke ditur që recidiva ndodh pothuaj në zonën përreth tumorit “primar”, tashmë është një procedurë e mirëpranuar ajo e rrezatimit të zonës “primare” dhe të një zone të kufizuar përreth saj duke bërë që kjo të ulë toksicitetin e trajtimit sigurisht pa kompromentuar efikasitetin e kësaj terapie.

E diskutueshme ka qenë edhe përcaktimi i dozës optimale të rrezatimit. Në mënyrë paralele, në Amerikën e Veriut dhe në Europë janë ndërmarrë dy studime që kanë trajtuar këta pacientë me regjime të ndryshme, me doza të ulëta dhe të larta. Në mënyrë identike, këto studime nuk arritën të gjejnë ndryshime statistikisht të rëndësishme, ndërkohë që grupi i trajtuar me doza të larta kishin përqindjen më të madhe të efekteve anesore. Siç e theksuam, efikasiteti i secilit nga regjimet e studiuara ishte rreth 50% reduktim i përmasave të tumorit (46,47).

Ndikimi negativ i radioterapive në funksionimin konjitiv dhe sigurisht në cilësinë e jetës është një çështje që ka qenë objekt i disa studimeve prospektive euro-amerikane. Baza e këtij shqetësimi mbetet sindroma e encefalopatisë post-radikale e cila fillon si një sindrom subakuatë në 3-6 muaj pas radioterapive dhe mund të pasohet nga një progresion insidios në muajt dhe vitet në vijim duke çuar në një çrregullim konjitiv të mirëfillt të karakterizuar nga: alterime të vëmendjes, çrregullime në personalitet dhe karakter, amnezi dhe alterime të funksioneve ekzekutive. Sigurisht, rezultatja e këtyre ndryshimeve është prishja e cilësisë së jetës së pacientëve. Fakti që kjo sindromë është progresive e bën më të paparashikueshëm gradën në të cilën çrregullimet e përshkruara më sipër mund të evoluojnë. Fatkeqësisht kjo sindromë është ireversibile dhe asnjë trajtim nuk është efikas edhe pse në praktikën e përditshme në mund të përdorim disa medikamente simptomatike si Ritaline (përfaqësues i klases së stimulantëve) dhe/ose Aricept (përfaqësues i klases së inhibitorëve të acetilkolinesterazës) (48,49).

A mund ta përshikojmë probabilitetin e ndodhjes së kësaj encefalopatie? Kjo është e vështirë sepse ka disa faktore të cilët mund të luajnë rol në gjenezën e këtij sindromi. Këta faktore variojnë nga faktore të lidhur me pacientin (si psh moshën e tyre dhe nga sensibiliteti individual i secilit prej pacientëve) ose me faktorët e jashtëm/iatrogenikë (si

psh doza e perdorur, siperfaqja apo volumi cerebral i rrezatuar). Prandaj, opinioni nderkombetar bie dakord ne mundesimin e trajtimit te personalizuar te pacienteve.

Per kete arsye, eshte pranuar si pjese e protokollit qe volumi i rrezatuar do te jete zona me sinjal patologjik ne Flair (volumi tumoral) dhe zona 2 cm perreth volumit tumoral (volumi klinik). Ne lidhje me dozen, zakonisht doza ditore varion nga 1.8 ne 2 Gray (Gy). Ndersa doza totale prej 55-60Gy rezervohet per adultet e rinj, ne subjektet e moshuar apo ne disa zona cerebrale te ashtuquajtura “elokuente” (si psh lobet hypokampale, frontale) mund te perdoret nje doze totale e reduktuar deri ne 45 Gy. Sigurisht, qe kjo e fundit eshte e vertetuar ne studimet perkatese ku efikasiteti dhe mbijetesa nuk ka patur ndryshime pavaresisht ndryshimeve ne dozen totale.

Nderkohe, ne moshat pediatrike, radioterapia krahas sindromes se mesiperme, mund te shkaktojte edhe deficite endokrinologjike.

Tabela 1. 3Studimet e randomizuara të trajtimit me radioterapi të LGG.

Referenca	Trajtimi doze/fraksion	Numri I pacientëve	% 5 vjet PFS	% 5 vjet OS	Ndjekja mesatare (muaj)
10	50-4/28	101	55	72	76.8
	64-8/36	102	52	65	
63	45/25	171	47	58	74
	59-4/33	172	50	59	
79	-	140	37*	66	60
	54/30	150	44	63	

PFS Mbijetese e pa progression; OS mbijetese e përgjithshme; * p,0.05

Nder faktoret qe ndikojne ne zhvillimin e efekteve anesore te radioterapise, vlen te permendim edhe komorbiditetet (psh hipertensioni, AVC, diabeti) por dhe trajtimet bashkeshoqeruese (psh kimioterapi).

Eshte ky impakt i radioterapise ne funksionet konjitive dhe ne cilesine e jetës në pacientët me LGG qe e ben radioterapinë të propozohet vetem ne rrethanat kur eshte vertete e domosdoshme. Kjo per faktin se ecuria relativisht e gjate e pacienteve me LGG ben te mundur qe efektet deletere te radioterapise te kene mundesine te behen evidente dhe invalidizante. Megjithate, ne literaturen aktuale, të dhënat në dispozicion janë te pasigurta dhe kane disa kufizime. Studimet jane heterogjene duke perfshire paciente me glioma te gradave te ndryshme; grupet e studimit jane me nje numer te kufizuar te pacienteve; metodat e vlerësimit neuropsikologjik jane te ndryshme sic jane edhe klasifikimi i anomalive imazherike. Per me teper. vlerësimi i impaktit te radioterapise ne cilësinë e jetës është bërë vetem ne nje numer te vogel studimesh (50,51).

Mbetet nje ceshtje debati e rendesishme nese deficitet neuro-konjitive e psikologjike qe shfaqen ne ecurine e pacienteve me LGG jane te lidhur me impaktin e drejteperdrejte te semundjes apo me toksicitetin e trajtimeve te perdorura. Kjo sepse ne disa studime efekti i trajtimeve ka qene vetem per nje kohe te shkurter dhe me pas pacientet kane qene te ngjashem, Ne nje perfundim te tille ka arritur studimi i Dr. Vigliani qe vuri në dukje se

pacientët e trajtuar me radoiterapi paraqesin nje kohë reagimi më të ngadalshme dhe një shkallë më të ulët të punesimit gjatë vitit pas trajtimit sesa ata që nuk i jane nenshtuar radioterapise, nderkohe qe pas nje viti individet ne te dy grupet ishin me të ngjashem. Ne disa studime te tjera, zbulojme qe vitet e para pas trajtimit me rreze (deri ne 4 vjet) nuk verehet asnje ndryshim krahasuar me pacientet qe nuk i nenshtohen ketij trajtimi. Por, jane vitet e mevonshme te cilat mund te ndihmojne te vene ne dukje efektet anesore sidomos ne kujtese dhe funksionet e tjera ekzekutive (52,53).

Cuditerisht, edhe pse studimet qe perfshijne vleresimet e testet neuro-psikologjike kane deshtuar te jene “homogjene” ne evidentimin e efekteve anesore te radioterapise, studimet qe perdorin imazhet me MRI duket qe jane me te plota dhe me eksplicite. Ne keto studime, encefalopatia post-radike shprehet me: atrofifidifuze si ne substancen e bardhe ashtu edhe ne ate gri, sinjale konfluente hiper-intense ne T2/Flair ne substancen e bardhe qe korrelojme edhe me fushen e trajtimit. Sigurisht qe keto anomali behen me te dukshme kur pacientet i jane nenshtuar radioterapise *in toto* ose trajtimit me doza te larta.

Megjithate, edhe pse radioterapia e hershme eshte e “akuzuar” si me potencialin m ete madh per te dhene encefalopati post-radike, ne disa raste ne jemi te detyruar qe ta propozojme kete trajtim. Kjo eshte e vertete per pacientet ne dekadat e gjashta e me shume, ne rastet kur kemi nje zone reziduale te pamundur per t’u hequr nga kirurgjia, dhe, sidomos ne rastet kur jemi perballe gliomave te gradave te ndermjetme (astrocytoma gemistocitike) apo me markues molekulare te nje ecurie agresive (mungesa e delecioneve ne 1p e 19q, IDH, Internexine alfa) (54).

8.2 Kemioterapia

Deri ne fund te shekullit te kaluar, mendimi qe te perdorej kemioterapia ne keto tumore dukej si “utopi” dhe shumica e komunitetit neuro-onkolog ishte skeptik per rolin e ketij trajtimi. Megjithate, studimi pioner i kryer në fund të viteve 90, i kryer ne oligodendrogliomat anaplazike, me ose pa komponente astrocitare, tregoi se keto tumore jane te ndjeshme ngaj kimioterapise me PCV (Procarbazine, CCNU-lomustine dhe Vinkristine). Dhe menjehere pas ketij studimi, grupe te ndryshme studimore tentuan te provojne kete skeme kimioterapie, por edhe te tjera (Temozolomide) ne gliomat e grades se ulet, ne nje stad te avancuar ose thene shpesh ne progresion klinik ose radiologjik (55). Sigurisht, keto studime ishin teper heterogjene persa i perket popullates se perfshire ne studim duke e bere te veshtire krahasimin e tyre.

Fakti i perfshirjes se pacienteve ne progresion radiologjik mund te konsiderohet si studim i efektit te kimioterapise ne paciente me glioma ne grade me te avancuar se sa grada e II-te. Ne menyre te pergjithshme mund te permendim: kimioterapia ishte efikase si ne tumoret oligodendrogliale ashtu edhe ne ato astrocitare; kimioterapia ishte efikase ne permiresimin klinik (reduktim te krizave dhe te deficiteve neurologjike) dhe per pasoje edhe te cilesise se jetes; kimioterapia ishte efikase jo vetem ne pacientet qe mbarin anomali gjenetike qe i bejne “te ndjeshme” ndaj terapise (si psh delecionet ne 1p e 19q, IDH, mutacionet e p53), por edhe tek ata qe nuk i kane keto anomali; kimioterapia ishte

efektive si në pacientët e trajtuar me pare (radioterapi, kimioterapi) ashtu edhe ne ato paciente te konsideruar “naive” – te patrajtuar më parë (56). Skemat më te studiuara gjerësisht ishin PCV dhe temozolomide si agjent i vetëm. Por, gjithashtu, keto studime na ofruan edhe nje tablo me te qarte te efekteve anesore te secilit medikament. Keshtu, CCNU-Lomustina u shoqeronte shpesh me hemato-toksicitet kumulativ të rëndësishëm dhe dëmtime pulmonare (fibroze) të parikthyeshme; Procarbazona nxiste aktivitetin frenues te monoamine-oxidazes duke imponuar kufizime dietike tek pacientet qe e perodrin kete medikament; Vincristina, e njohur ne skemat e kimioterapise intravenoze ne tumoret hematologjike, mund te induktoje neuropati periferike te rëndësishme; Temozolomide, një ilaç i rioral me veti alkilantedhe me biodisponibilitet të mirë dhe depërtim të CNS, përgjithësisht ka nje profil sigurie te shkelqyer te krahasuar me medikamentet e mesiperme e jo vetem. Efektet anesore me te shpeshta ishin hematotoksiciteti kumulativ (alkilant si CCNU) dhe rritja e transaminazave. Skema "standarde" e Temozolomide në trajtimin e te gjitha gradave te gliomave është marrja orale 5 ditë rresht ne kuader të një cikli 28 ditësh. Protokolle apo skema te ndryshme jane tentuar per te ofruar rezultate me te mira si psh marrje e zgjatur per 21 dite po dhe 7 dite jo, gjithnje ne nje cikel 28 ditor. Megjithate, edhe pse kjo skeme ofron nje ekspozim te ilacit ne indet e targetuara 58 herë më te larte se skema standarte, efekti anti-tumoral nuk ka patur ndryshime statistikisht te rëndësishme. Nje diference tjeter e rëndësishme midis skemave PCV vs Temozolomide (TMZ) eshte numri i cikleve te mundshme. Ndersa per skemen PCV numri maksimal eshte 6 cikle (per shkak te fibrozës pulmonare ireversibile), per TMZ nuk kemi asnje kufizim, te pakten deri ne 24 cikle. Studime te fundit kane tentuar te hedhin drite edhe mbi nje efekt tjeter potencial, ate mbi induktimin e ndryshimeve ne ADN duke predispozuar per “lindjen” e tumoreve me malinjitet me te shtuar. Edhe pse ne literature mungon nje studim qe te krahasoje efikasitetin e ketyre skemave, komuniteti neurolog bien dakord qe keto jane te krahasueshme (57,58).

8.3 Roli i kimioterapise ne te ardhmen

Eshte shume e dobishme qe te kesh sa me shume “arme” ne sherbim te menaxhimit te LGG. Kimioterapia eshte një alternativë e rëndësishme sidomos ne qellimin e shtyrjes sa me shume te jete e mundur te trajtimit me radioterapi. Per te qene me shume entuziaste, shtrohet pyetja: a mund ta zevendesoje kimioterapia radioterapine? Aktualisht, nen kujdesin e EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) eshte ne zhvillim e siper nje studim qe do te na jape te dhena mbi efikasitetin e seciles alternative: kimioterapia primare e ndjekur nga radioterapia ne progresion vs radioterapi primare e ndjekur nga kimioterapia ne progresion. Sigurisht, ne kete “diskutim” do te luajne rol disa faktore si” koha optimale e ndermajes se vendimit per trajtim, faktoret klinike, radiologjike dhe histopatologjike.

Grupe te ndryshme kane perdorur nivele stratifikimi te ndryshme, por tashme eshte momenti per te njohur te verteten edhe pse, edhe nje here, heterogjeneiteti do ta beje perseri menaxhimin e ketyre pacienteve me te personalizuar si asnjehere me pare. Ne kete qendrim, do te jene markuesit molekularë qe do të mund te lejojnë te na kushtezojne të përshtasim edhe trajtimin tek një pacient i caktuar (59). Për shembull, methylimi i

MGMT-se, Metil-Guanine-Metil-Transferaza, një gjen që kodon një enzimë riparuese të ADN-se, është provuar si një marker i një përgjigjeje më të mirë të Temozolomide në gliomat e grades së lartë. Po ashtu është provuar se prania e delecioneve në kromozomet 1p e 19q është një makues i një përgjigjeje ndaj trajtimit me kimioterapi e radioterapi (60). Mbetet të provohet nëse këto markera janë të vlefshëm edhe për LGG-te.

8.4 Ndërhyrja kirurgjikale.

Kirurgjia është trajtimi i parë dhe prej kohësh më i rëndësishmi në diagnozën dhe trajtimin e gliomave në përgjithësi dhe të LGG-ve në veçanti. Sigurisht, për të vendosur diagnozën mjafton një biopsi e vogël, e hapur ose në kushte stereotaktike. Por, kufiri ndonjëherë i qartë i LGG-se nga indet e shëndosha të beninës neurokirurgjike që të priret të bëjë një heqje sa më maksimaliste të mundur. Kjo është e rëndësishme sidomos kur mendon se nën “petkun” gliomë të ulët mund të konsiderohen lezionet që nuk marrin kontrast në imazheri që sipas një studimi tregoi se afro 30% e tyre mund të jenë glioma të gradave të larta (61,62).

Gjithashtu, edhe pse biopsia siguron vetëm një mostër të një lezioni potencialisht heterogjen, ky ind mund të jetë i pamjaftueshëm për testimet mëtejshme molekulare dhe gjenetike që mund të konfirmojnë diagnozën, të sigurojnë informacion prognostik dhe të ndihmojnë në vlerësimin e strategjisë më të mirë të mundshme në menaxhimin e këtyre pacientëve. Nga ana tjetër, heqja e një pjese më të madhe të lezionit ndihmon në reduktimin e efektit masiv të lezioneve të mëdha, në përmirësimin e lehtësimin e simptomave dhe reduktimin e dozës së nevojshme të kortikosteroideve.

Gjithsesi, kirurgjia ka kufizimet e saj. Natyra infiltrative e LGG e beninës që tumori të shtrihet në zona të quajtura “elokuente” si zona e të folurit, e kontrollit të levizjes motorë, ç’ka e ben kirurgjine të mos luajë rolin e saj të plotë. Ndonjëherë tendenca për të bërë heqje sa më maksimale, e ekspozon pacientin ndaj risqeve për të shkaktuar deficite neurologjike permanente (63,64).

Ka disa studime me rezultate kontradiktore mbi impaktin e kirurgjisë në mbijetesën e përgjithshme. Kjo mund të lidhet me variabilitetin e niveleve të heqjes së tumorit (heqje parciais, subtotale ose totale) por edhe me kriteret e vlerësimit të kësaj heqjeje (opinionet e vetë kirurgut ose nga imazhet në MRI-te post-operatore). Këto studime janë të karakterit retrospektiv që kanë kufizimet dhe bias-et e njohura. Megjithatë, pothuaj të gjitha këto studime kanë vënë në dukje që “sa më e madhe përqindja e heqjes kirurgjikale, aq më i madh është impakti në mbijetesën pa progresion ose për atë globale. Në disa studime, shkalla e heqjes kirurgjikale është e ndërruar nga disa variabla të tjera të lidhura me lokalizimin e tumorit dhe eksperiencën e neurokirurgut (65,66).

Një çështje e debatueshme se fundmi është koha apo momenti se kur do t’i propozohet interveni. Kjo është në fakt e trashëguar nga opinionet e mëparshme që i konsideronte LGG si “beninje” apo si “statike”. Disa mendojnë se në qoftë se krizat epileptike dominohen me trajtimin e kujdesshëm anti-epileptik indikacioni kirurgjikal mund të shtyhet për një kohë të mëvonshme. Nga ana tjetër, risku e një invalidizimi potencial post-kirurgjikal në një individ pothuajse normal është një argument tjetër që e

kompromenton rolin e kirurgjise si trajtim te linjes se pare. Por, disa autore te tjere kane theksuar se mos-realizimi i kirurgjise mund te rrezikojë qe te anashkalohet nje tumor me grade me te larte ose mund te "lejosh" ne gjendje te lire nje transformim anaplazik. Kjo do te pasohet nga nje shtim apo rendim i simptomave.

9.0 Faktorët prognostikë

Ndryshe nga sa mendohej me pare, LGG vertet qe ka nje ecuri me pozitive se sa gliomate gradës së lartë, por ato nuk konsiderohen më beninjedhe mund të jenë me rezultat fatal. Per te realizuar nje transformim te metejshem anaplazik, keto tumore kane nevojë per disa anomali gjenetike te tjera pervec atyre te cilat kane cuar ne gjenezen e tyre (shih me siper ne neuropatologjia). Se kur? do te ndodhe kjo anomali dhe ky transformim, kjo eshte shume e veshtire te percaktohet me te dhenat aktuale te literatures. Ne kete drejtim, komuniteti neuro-onkolog ka qene dhe eshte ne kerkim te vazhdueshem te faktoreve qe te kene nje domethenie ne prognozen e pacienteve te prekur nga keto tumore. Ekzistojne disa faktore klinike, tumorale dhe ato që lidhen me trajtimin, te cilet mund te kontribuojne ne larmishmerine e ecurise (67).

9.1 Faktorët klinikë

Nder faktoret klinike, *mosha* eshte faktori me i mire-studiuari. Mosh 40 vjecare qe eshte percaktuar si limiti i ndarjes se grupeve ne adulte te rinj dhe te moshuarka rezultuar te jetë një parashikues i dobet i prognozes. Normalisht, ndryshimet fiziologjike dhe patologjike të lidhura me moshën dhe komorbiditeti me shpesh prezent ne moshat e rritura mund te predispozojnë per nje ecuri me pak të favorshëm. Nga ana tjetër, mosha mesatare ne momentin e diagnozes eshte e ndryshme ne diagnoza te ndryshme. Me konkretisht, astrocytomat e diagnostikuara ne mosha me te medha se 40-50 vjecare kane treguar te kene nje volum me te madh tumoral, kohe me te shkurter drejt progresionit anaplazik dhe indeks proliferimi me te larte.

Nje faktor tjetër klinik eshte edhe *tipi i manifestimit inaugures*. Eshte vene re se prezantimi me epilepsi ka nje prognoze me te mire se sa rastet kur tumori prezantohet me deficit neurologjik (68). Prezantimi me kriza epileptike shoqerohet edhe me nje moshe me te re ne momentin e diagnostikimit. Kjo diference vazhdon edhe me tej ne drejtim te anes biologjike, ku vlen te permendim pranine e lezioneve te tjera gliale me evolucion teper beninj (tumoret DNET ose displazi kortikale). Dikush mund te thote se prezantimi me kriza epileptike vjen si pasoje e ndryshimeve strukturore ne nivel te korteksit duke spekuluar keshtu qe jane me shume oligodendroglioma, te cilat nga ana e tyre njihen per nje prognoze me te mire se sa astrocytomat.

9.2 Faktorët histologjike

Sic e kemi theksuar edhe ne disa seksione me lart, oligodendrogliomat kane nje mbijetese mesatare afro 10 vjet, qe është një shifërmjaft më e mirë sesa astrocitomat (afersisht 5-7 vjet). Edhe ne gjirin e astrocytomave, ka nje variabilitet ne jetegjatesi ku vlen te theksohet shembulli i astrocitomes gemistocitike, një nëntip i astrocitomës grada II, e cila ka nje prognozë më agresive sa tipet e tjera te njejtës grade dhe te krahasueshme me astrocytomen anaplazike (grada e III-te).

Tumoret infiltrative qe shtrihen ne disa lobe (gliomatosis sekondare) e bejne me te veshtire ose te pamundshme heqjen maksimale duke u shoqeruar me nje mbijetesë të varfër (te lidhur me nje kohe me te shkurter deri ne progresion dhe një ritëm me të lartë të transformimit malinj).

Indeksi proliferativ eshte nje tjetër faktor histologjik qe ashtu sic eshte i lidhur me graden e tumorit, paraqitet ne nje korrelacion te ngushte edhe me prognozen. Ne menyre konsensuale eshte percaktuar qe ky indeks duhet te jete jo me i madh se 5% me qellim qe nje tumor te konsiderohet i grades se ulet.

Heterogjeneiteti i tumorit mund te evokohet edhe ne mundesine e perforcimit nga kontrasti iv i ketyre lezioneve. Shpeshhere, LGG qe perforcojne kontrast konsiderohen si tumore me agresive se grada e ulet. Megjithate, edhe lezionet qe nuk marrin kontrast mund te “fshehin” ne 30% te tyre nje tumor te nje grade te larte. Keshtu, ne neurokirurgjine aktuale moderne, targeti kryesor mbetet vatra qe perforcon kontrast (69).

10.0 Menaxhimi i Gliomës së grades së ulët

Te dhenat e marra nga eksperienca dhe literature kohe pas kohe kane ndryshuar edhe menaxhimine LGG. Me konsideratat e hershme te LGG-ve si tumore ”statike”, strategjia “prit dhe shih” ishte e perkrahur gjeresisht. Radioterapia, propozohet nese kirurgjia nuk ishte e plote. Ne kohet e sotme, keto strategji duken si ekstreme te nje qasjeje qe varion nga lenia ne historine natyrale ne ekspozimin e pacienteve ndaj efekteve anesore te nje terapie te panevojshme ne kohen e panevojshme.

Duke marrë parasysh te dhenat e deritanishme qe janë në dispozicion, strategjia optimale do te perbehet nga nje kirurgji maksimale (ne qofte se eshte e mundur), te pasuar nga ndjekja e thjeshte dhe radioterapia qe eshte e rezservuar vetem ne momentin e nje progresioni radio-klinik. Te dhenat mbi efikasitetin e kimioterapise (PCV, TMZ) sigurisht na nxitin ne domosdoshmerine e perfshirjes se kesaj “arme” ne menaxhimin e ketyre pacienteve. Megjithate, gjithmone eshte e nevojshme qe studime te mëtejshme të përcaktojnë rolin dhe peshen specifike te secilit nga faktoret qe ndikojne ne strategjine e menaxhimit te LGG-ve (trajtimi, anomalite molekulare, radiologjia) (70).

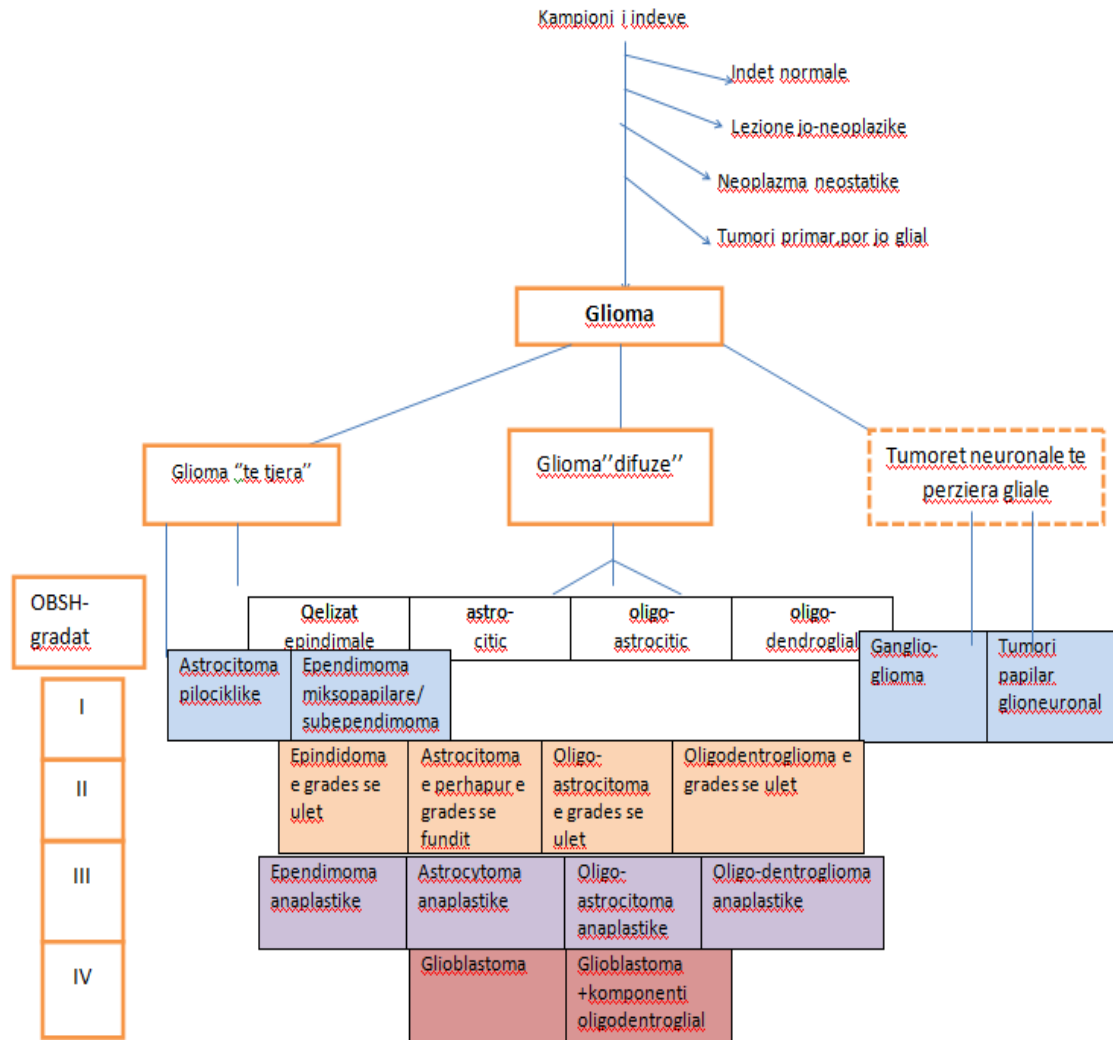


Figura 1. 1 Gradimi i gliomave

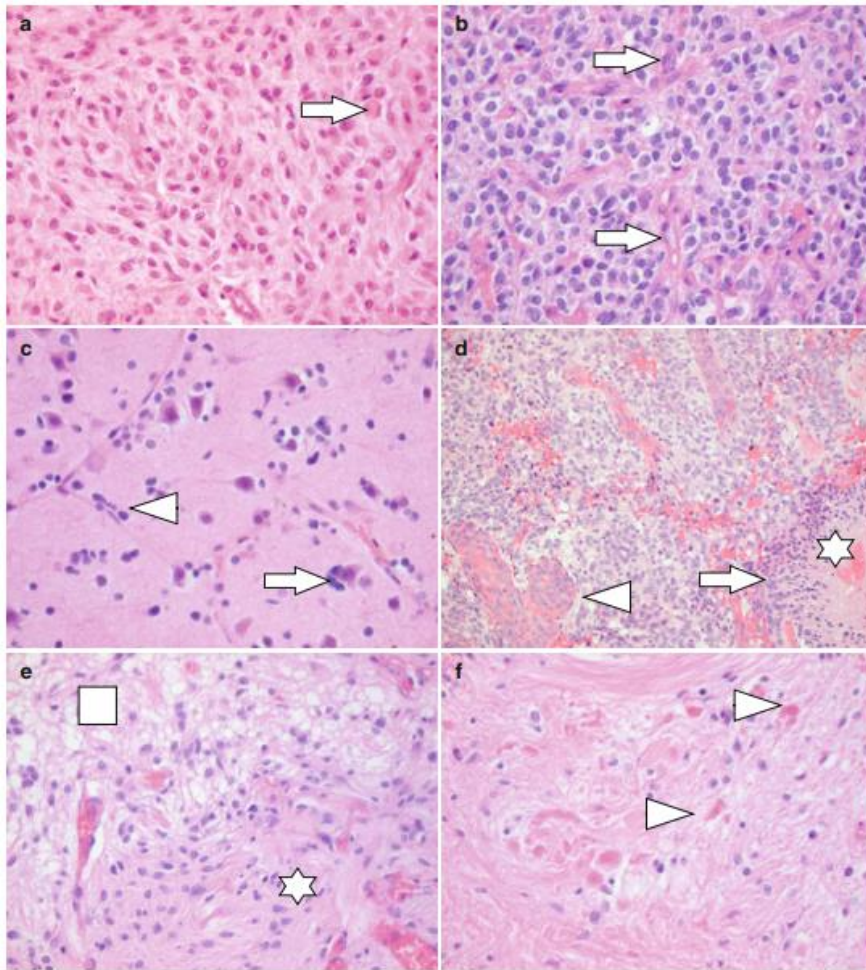


Figura 1. 2 Pamje mikroskopike

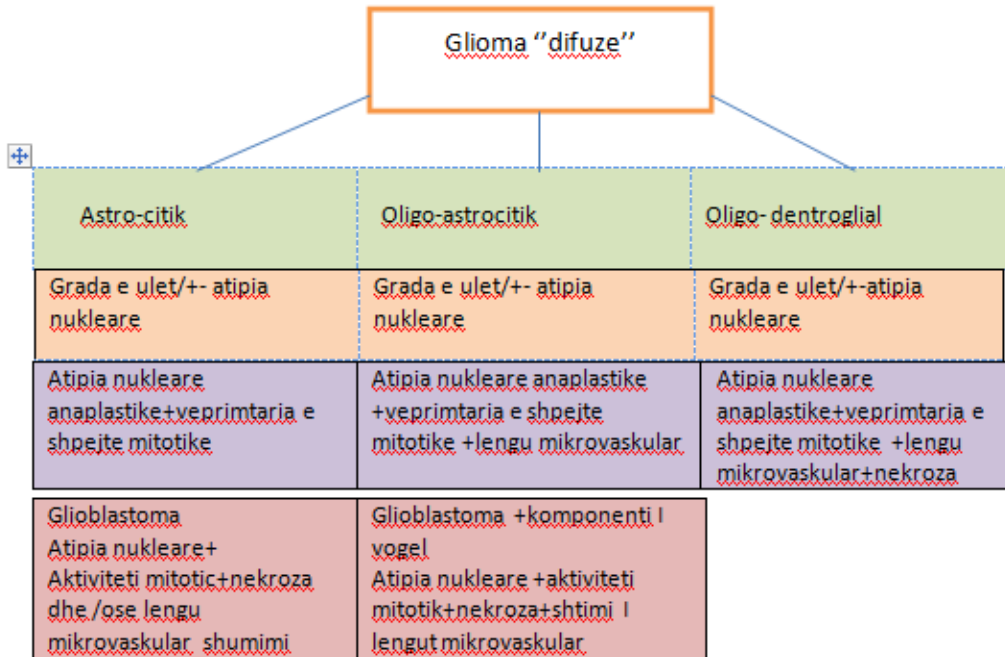


Figura 1. 3Kriteret mikroskopike per gradimin e gliomave difuze

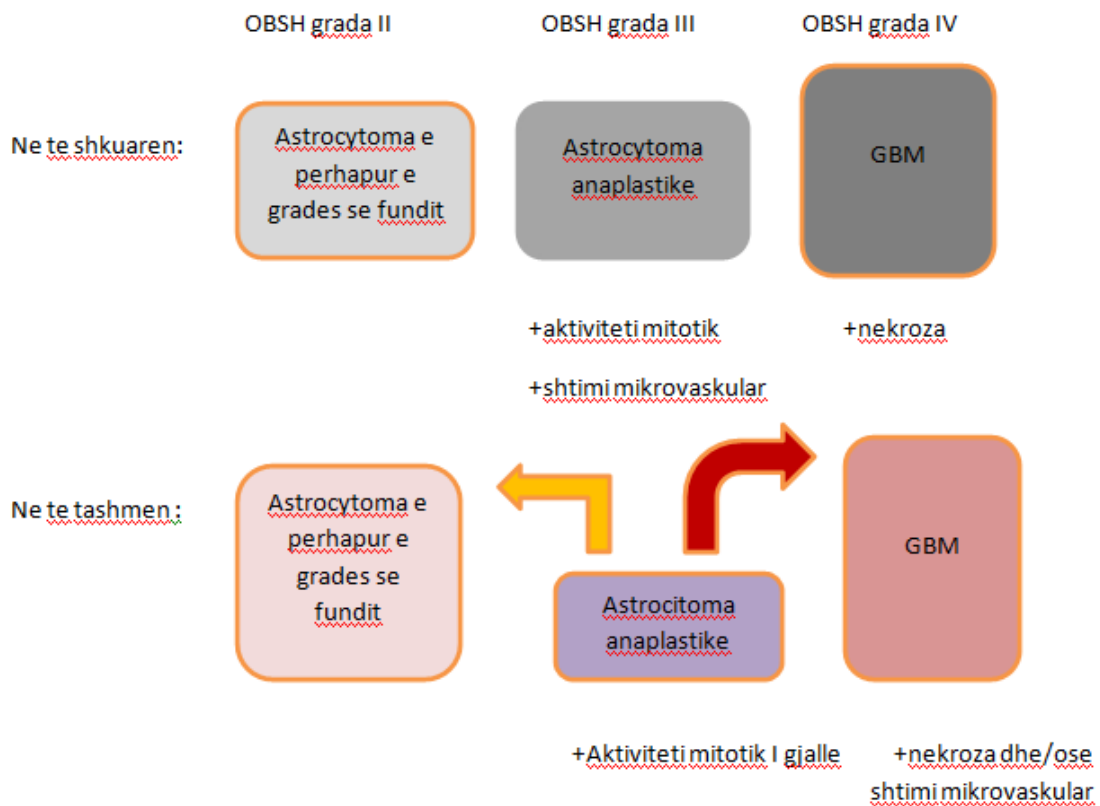


Figura 1. 4Diagnoza histopatologjike

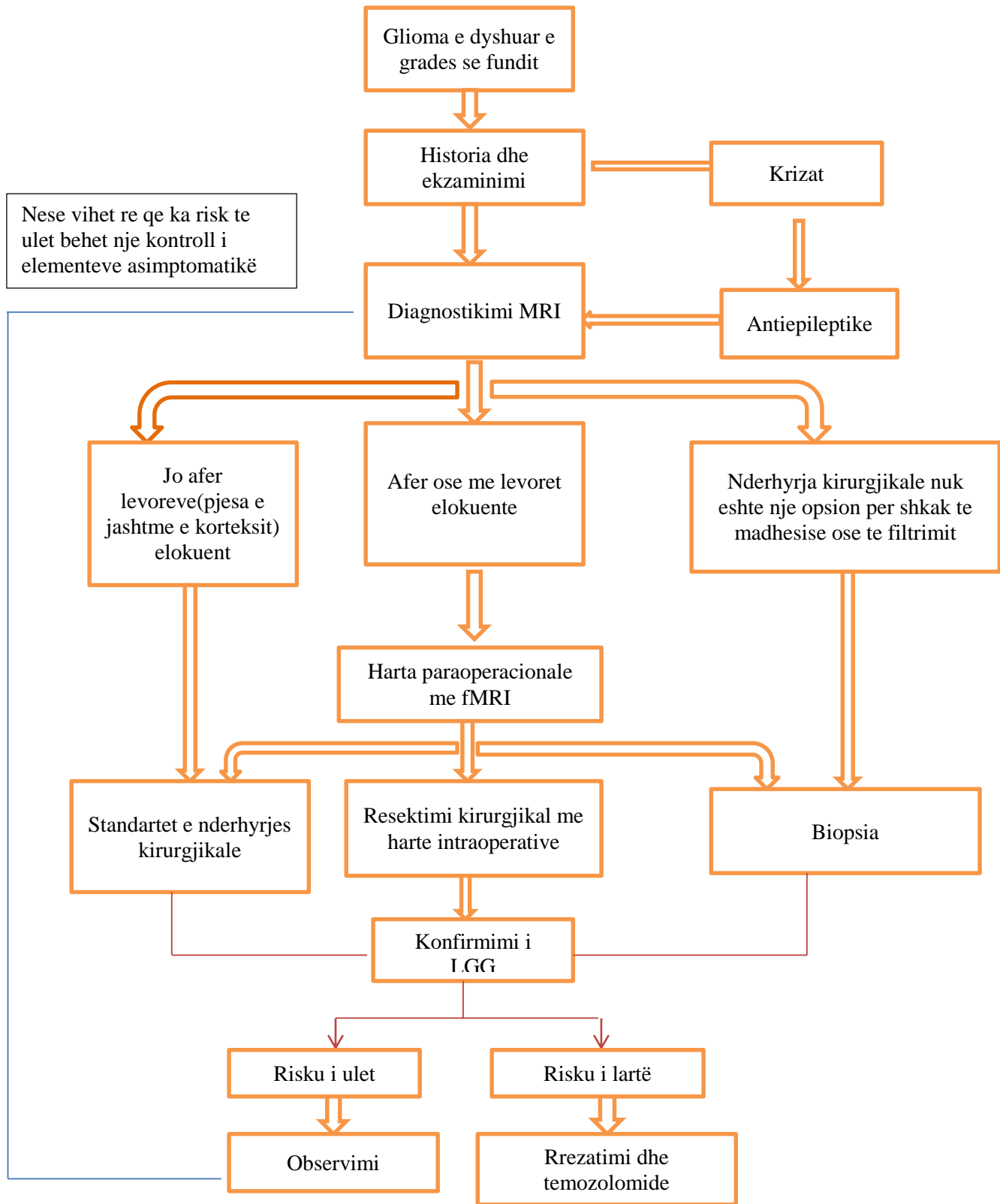


Figura 1. 5 Kriteret diagnostike

12.0 Sfida klinike e percaktimit te trajtimit te personalizuar

Megjithë te dhenat e marra nga literatura e bazuar ne evidence, trajtimi dhe qasja ndaj gliomave te grades se ulet nuk reflekton vecorite individuale te pacienteve me keto tumore (71). Studiuesit jane gjithnje ne kerkim te strategjise qe i afrohet me shume karakteristikave specifike te nje tumori te dhene. Ne kete drejtim eshte edhe tendenca per te shtresezuar pacientet sipas faktoreve prognostike.

12.1 Perse lind nevoja e nje modeli?

Nevoja e perdorimit te modeleve matematikore lind gjithnje sa here qe kemi nevojë per te kapercyer disa veshitresi qe ne hasim ne tipizimin e nje qasjeje te vecante. Zakonisht roli i tyre eshte per te ilustruar ndryshimet individuale në kinetikën e rritjes së gliomës dhe përgjigjen ndaj terapisë në cdo sherbim te caktuar, me idene kryesore te pershtatjes ne aktivitetin e zakonshem klinik. Për të relativizuar qasjet ne rrafshin individual te trajtimit, mjekët dhe kerkuesit kërkojnë mjete për të vlerësuar impaktin qe ka patur cdo terapi e caktuar për secilin pacient. Duke njohur karakteristikat e gliomave si tumore mjaft komplekse dhe heterogjen, duket e veshitire gjetja e një modeli qe mund të kenaqë opsionet e shumta qe mund te zgjedhe nje mjek në qendrimin e duhur ndaj ketyre lezioneve (72).

Nga ana tjetër, gjetja e modeleve matematikore eshte nje tendence prezente në të gjitha shkencat biologjike dhe te sjeljes (73). Ndërkohe qe onkologjia klinike përpiqet të sigurojë nje menaxhim sa me të personalizuar të tumoreve, modelet matematikore luajnë një rol të rëndësishëm në mundesimin e njohjes sa me te mire te modelit të rritjes se sëmundjes, përgjigjen ndaj trajtimit dhe me sakte kohen e arritjes se kesaj pergjigjegje dhe zgjatjen e saj (74).

12.2 Korrelacioni onkologjia-matematike

Per here te pare, termi onkologji matematike u referua në vitin 2003 si mjet per te treguar perdorimin e teknikave të modelimit matematik ne hulumtimin e kancerit dhe ndihmen e saj ne onkologjinë klinike (75, 76). Ne rastin tone, ne neuro-onkologji, perdorimi i modeleve matematike eshte i njohur per modelin e rritjes tumorale dhe ne parashikimin e pergjigjes se tumorit ndaj trajtimit. Në mënyrë të veçantë mund te permendim modelete përhapjes së se qelizave tumorale, te prezantuara per here te pare nga Swanson.

Te gjithat gliomat karakterizohen nga një shpejtësi konstante te rritjes të tumorit qe eshte specifike ne paciente te ndryshem (77). Mandonnet et al. te ekipit te Salpetriere, Paris, tregoi ne nje studim te vitit 2003 te kryer në nje kohort prej 27 gliomave të ulëta të ndjekura me MRI sistematike per nje periudhe deri në 15 vjet. Ne menyre interesante, edhe pse tumoret ishin heterogjene nga lokalizimi dhe diagnoza e tyre histologjike, diametri mesatar tumoral rezultoi te kete nje rritje lineare me kalimin e kohës, mediana e te cilave varionte nga 1 deri në 4 mm / vit. Gjithashtu, shpejtesia me te cilen behet rritja e

ketij diametri u zbulua te ishte nje faktor kryesor për të parashikuar kohen për transformimin anaplazik (78) si dhe një faktor prognostik interesant (79).

Ekzistojne disa aplikime te modeleve matematikore ne shkencat biologjike dhe te sjelljes(80). Edhe ne fushen onkologjike, keto modele matematikore perpiqen qe te reflektojne permes modeleve te sofistikuara procese biologjike te rendesishme (81). Ne kete menyre, mjeket kane mundesine qe duke shfrytezuar keto modele, ata mund te parashikojne ne menyre sa me afer realitetit sjelljen e ketyre tumoreve dhe te zgjedhin strategjine e trajtimit me te mire te mundshem. Por sfida eshte se si mund t'i perdorim keto modele per nje pacient te vetem. Ky eshte edhe qellimi i ketij studimi. Ne vendosem qe te perpiqemi qe te percaktojme sjelljen “natyrale” te gliomave te grades se ulet te trajtuar ne Sherbimin e neurokirurgjise ne QSUT ne drejtimin e udheheqesit tim shkencor, Prof Mentor Petrela, PU-PH Paris, ChevLH, WANS, FAANS.I. Ashtu si edhe ne disa studime te ngjashme, ne kemi per qellim qe te parashikojme përhapjen dhe invazionin e qelizave dhe të përgjigjes së tumorit pas trajtimit me kimioterapi me CCNU dhe i krahasuar me TMZ dhe radioterapi (82, 83).

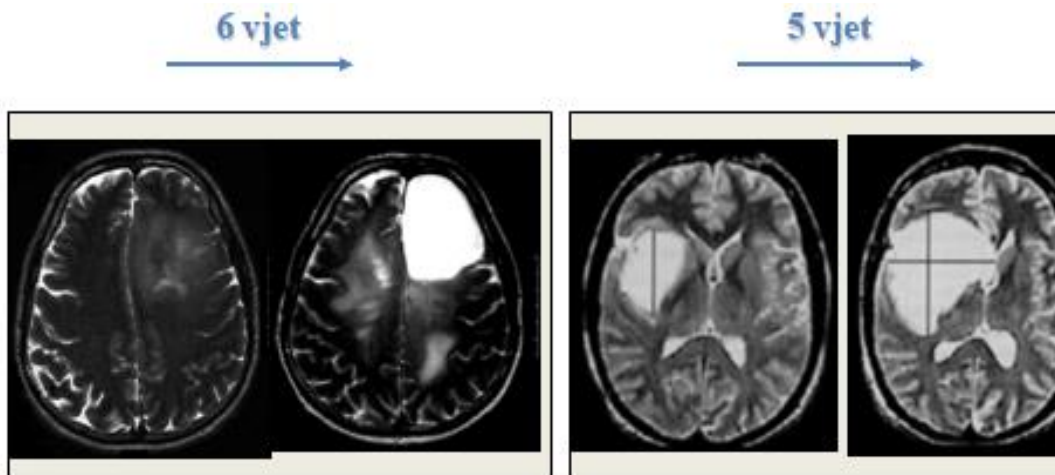


Figura 1. 6Progresion i ngadalte

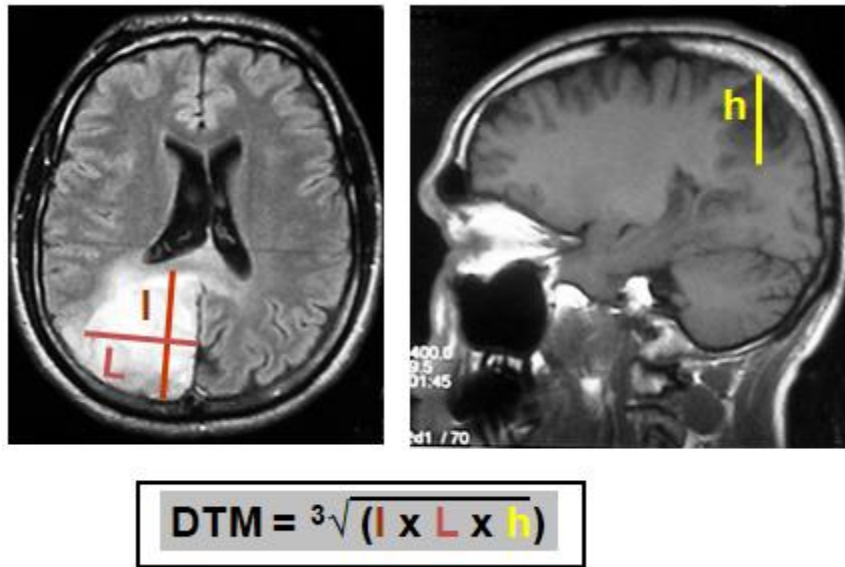


Figura 1. 7Vlerësimi i Diametrit Mesatar Tumoral (DMT)

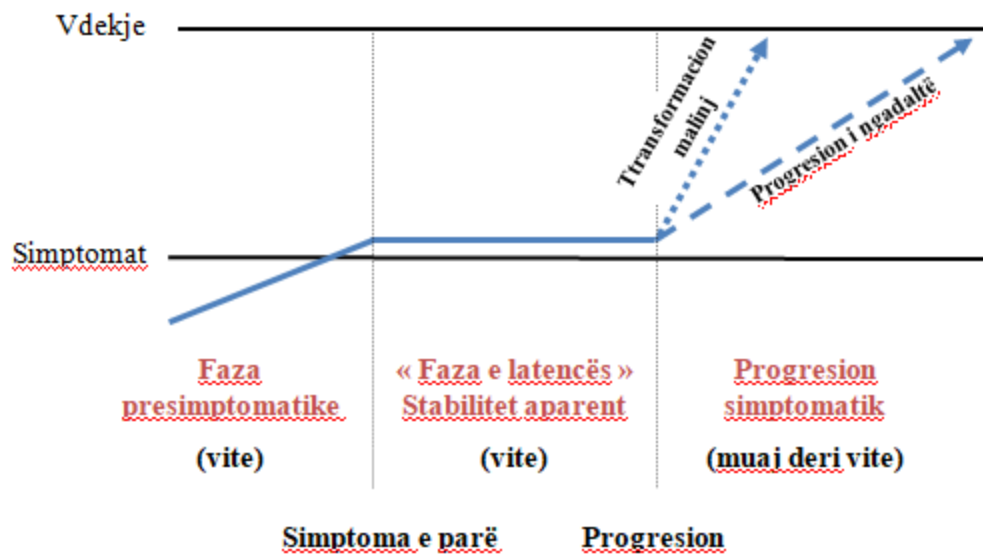


Figura 1. 8Historia natyrale: këndvështrimi i neurologut

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Zhvillimi i nje modeli matematikor per te mundesuar parashikin e historise natyrale te gliomave te grades se ulet si dhe te pergjigjes se tumorit ndaj trajtimeve te ndryshme onkologjike.

2.2 Objektivat

Objektivat e ketij studimi kane qene:

1. Percaktimi i impaktit qe nje tip i caktuari terapise onkologjike te perdorur (RT vs TMZvsPCVvsCCNU) ka mbi evolucionin e nje gliome te grades se ulet.
2. Percaktimi i numrit te cikleve te mundshme per te arritur nje efikasitet si dhe intervalit midis cikleve te protokolleve te ndryshme kimioterapeutike.
3. Vleresimi i frekuences se progresionit si dhe i menyrave te ndryshme te progresionit.
4. Vleresimi i:
 - a. Mbijeteses se pergjithshme ne fillim dhe pas trajtimit
 - b. Ndjekjes ne ecurine e kohes
 - c. Mbijeteses pa progresion

2.3 Materiali dhe Metoda

Tipi i studimit

Ky është një studim retrospektiv i kryer në periudhën 2012-2015 në Qendrën Spitalore Universitare “Nënë Tereza” Tiranë në repartin e Neurokirurgjise.

❖ Kriteret e përfshirjes ne studim

- Paciente > 18 vjec
- GGU (grada II) ne progression klinik dhe/ose radiologjik
- CCNU neoadjuvant (protokoll eksperimental)
- Matje e DMT (te pakten 2 MRI te njepasnjeshme gjate ndjekjes)

❖ Arsyetimi yne – Gjetja e nje:

Modeli te progresionit
Kinetikete progresionit

❖ Hipoteza e studimit

Mbijetesa e pacienteve ndryshon sipas llojit te trajtimit

❖ Pacientët dhe mbledhja e te dhenave

Per mbledhjen e te dhenave eshte perdorur baza e te dhenave e Neurokirurgjise, QSUT. Vlerësimi i parametrave dhe i modelit u krye duke përdorur një seri prej 133 pacientësh te diagnosituuar me LGG.

Diagnoza histologjike ishte:

- oligodendroglioma e klasës II të OBSH (n=67)
- oligoastrocytoma (n = 63)
- astrocitoma (n = 42).

Ne shqyrtoam një seri pacientësh të trajtuar për LGG ne sherbimin e neurokirurgjise ne QSUT ‘Nene Tereza’ midis viteve 2005 dhe 2015 dhe u shoqeruan me te dhenat nga nje seri tjetere te perftuar nga studimet e perbashketa me ekipin e neurologeve ne Salpetriere, Paris, France persa i perket trajtimit me radioterapi (30).Per shkak se metodika eshte e njejte, ne i perfshime ne studim si nje grup i plote.

U përdorën kriteret e mëposhtme përfshirëse: diagnoza histologjike sipas OBSH e Oligodendrogliomës oligoastrocitomes dhe astrocitomes pas rishikimit kryesor (K.M.); mosha >18 vjec; sëmundje të dukshme dhe te vleresueshme në imazhet e rezonancës magnetike (MRI); evidencë progresionit të sëmundjes, qoftë klinike ose radiologjike; mungese e nje trajtimi fillestar me radioterapi dhe/ose kimioterapi me përjashtim të

kirurgjisë dhe pa evidence të transformimit anaplazik. Të gjithë pacientët, për të cilët ne arritem që të siguronim një analizë gjenetike të indeve tumorale, nënshkruan një formular me shkrim për miratimin e studimit.

Pacientët u ndoqën pas përfundimit të trajtimit me kimioterapi derisa tumoret paraqiten shenja të progresionit klinik dhe ose radiologjik duke iu nënshtruar me pas trajtimeve të tjera specifike, radioterapi dhe/ose kimioterapi. Pacientët u shkëputën nga studimi kur kemi evidentuar e shenja të një transformimi anaplazik (të provuar ose të dyshuar histologjikisht ose në imazheri) ose kur progresioni i tumorit kërkonte një trajtim tjetër, i cili ishte kryesisht kortikosteroide, i ndjekur nga radioterapia ose kimioterapi të një linje tjetër nga ajo e përdorur në linjë të parë. Ne qofte se pacientet i janë nënshtruar radioterapisë, janë realizuar të paktën katër MRI të njëpasnjëshme, rregullisht, dhe sigurisht deri në shfaqjen e progresionit. Në një grup të vogël pacientesh, një ndjekje e thjeshtë klinike e radiologjike deri në fillimin e trajtimit onkologjik, na ndihmoi të analizonim rritjen spontane të tumorit: duke na dhënë kështu një informacion mbi “historinë natyrore” të këtyre tumorëve. Për shkak se vetëm imazhet e printuara ishin të disponueshme, vëllimet e tumorit u vlerësuan manualisht (me laps e me vizore.) duke përdorur teknikën e përshkruar më parë me tre diametra ($V = D1 \times D2 \times D3 \times 1/2$) (84-86). Vëllimet e tumorit e përfutura në formulën e mesiperme, me pas u konvertuan në një diametër mesatar tumoral [$DMT = (2 \times V)^{1/3}$]. Për të vlerësuar koeficientin rrites se kurbës së rritjes së DMT me kalimin e kohës për secilin pacient në çdo gjendje (para dhe pas erapisë së propozuar, CCNU, TMZ e RT), është kryer analiza lineare e regresionit të DMT të secilit pacient kundrejt kohës. Përgjigja e tumorit ndaj radioterapisë është vlerësuar duke përdorur kriteret RANO për LGGs bazuar në produktin e diametrave perpendikulare (87). Mediana e kohëzgjatjes së zvogëlimit të DMT dhe se mbijetesës së përgjithshme u llogaritën sipas teknikës Kaplan-Meier. Nga analizat e biologjise molekulare, imunohistokimia për IDH1-R132H dhe p53 u vlerësuan në një grup të caktuar pacientesh sipas metodave të përshkruara më sipër (88). Nderkohe, me ndihmën e laboratorit në Salpetriere, u arritën të kemi disa të dhëna mbi delecionet e pranishme të kromozomeve 1p dhe 19q sipas teknikave të percaktuara të PCR (89).

❖ Kriteret e përjashtimit nga studimi

Sic e theksuam edhe më lart, në këtë studim ne përjashtuam ata pacientë që kishin shenja të një transformimi anaplazik ose një tumor në progresion për të cilin ata kërkonin një trajtim tjetër.

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

❖ Modeli matematikor i përdorur

Ashtu si edhe në studimet e mëparshme (87, 88, 89) paraqitja grafike e evolucionit individual për çdo pacient është ekstrapoluar kundrejt evolucionëve të tërë kohortit në përgjithësi duke siguruar kështu cilësi më të mirë të modelit.

Për çdo pacient, percaktimi i vlerave të DTM-se në funksion të intervalit të administrimit, e thënë mënyrë, gjatë dhe pas trajtimit dhe në disa raste para fillimit të trajtimit adjuvante, me kimioterapi dhe/ose radioterapi. Permasat në mm të sinjaleve patologjike në MRI-te e njëpasnjeshme, u maten manualisht nga autori dhe u zëvendësuan në ekuacionet e mëposhtme për të dhënë një vlerë të caktuar të DTM-se:

$DTM = (2V)^{1/3}$, ku $V = \frac{D_1 \times D_2 \times D_3}{2}$ është vëllimi i përafërt i tumorit me D_1 , D_2 , dhe D_3 që i referohet rrethit diametral më të madh të matur pingul.

❖ Prezantimi i të dhënave

Në mënyrë konvencionale, për të gjykuar për secilën vlerë të DTM-se në vendosëm::

Me kohën T-0 : do të quajmë momentin në të cilin mjeku ka vendosur fillimin e trajtimit, qoftë RT apo KT .

Fazat me kryesore të kurbave të perfutuara janë gjithsej 4:

- a) një fazë e parë e rritjes natyrore,
- b) një fazë e dytë e rënies së vlerave si pjesë e efikasitetit të terapiës,
- c) një fazë e tretë e vazhdimin të rënies së vlerave edhe pse pacienti nuk po vazhdon trajtimin e mëparshëm në fazën e dytë
- d) një fazë e katërtë ku kemi një ri-ngritje të vlerave që reflekton një fazë progresioni.

Për të gjykuar mbi koeficientin K të secilës kurbe të perfutur, në përdorim regjionin linear të DTM-se së secilit pacient.

❖ Evolucionin kinetik gjatë dhe pas terapiës

Baza e modelit konsiston në hipotezën e prezencës në të njëjtin tumor të dy sub-popullatave qelizore: 1) pjesa proliferuese (ku përfshihen qelizat që janë në aktivitet mitotik të vazhdueshëm) dhe 2) pjesa “statike” ku qelizat mbeten në fazën G, fazë stacionare ku me pas mund t’i nënshtrohen apoptozës.

Variablat e shprehura në secilën nga këto sub-popullata, së bashku me derivatet e tyre u përdoren në një matricë ekuacionesh ashtu siç është bërë edhe me parë në modelet klasike kompartmentale.

Shkurtimisht, baza e idesë që ndodhet në bazë të strukturës së këtij modeli mund të përmbledhet si më poshtë: indi proliferativ (P) proliferon dhe gjeneron indin jo-proliferativ (Q), i cili më pas i nënshtrohet apoptozës qelizore. Sigurisht që trajtimet e përdorura, RT apo KT, do të ndikojnë vetëm në pjesën proliferative.

Për të modeluar sa me mire dhe sa me natyrshem karakteristikat farmakokinetike dhe farmakodinamike të terapive onkologjike dhe për të thjeshtësuar modelin, ne i morrem te tre trajtimet sipas llojit te tyre.

Modeli qe njihet edhe ne aplikimet e meparshme (23-27), ne menyre te thjeshtzuar mund te paraqitet si me poshte:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -KDE \cdot C, & C(t = T_{\text{treat}}) = C_0 \\ \frac{dP}{dt} = \lambda_p P - k_{PQ} P - \gamma \cdot C \cdot P, & P(t = 0) = P_0 \\ \frac{dQ}{dt} = k_{PQ} P - \delta_Q Q, & Q(t = 0) = Q_0 \end{cases}$$

Ku KDE është parametri që ndikon ndjeshem ne zbutjen e efektit eksponencialqe mbart perqendrimii trajtimit virtual (C). Sigurisht qe proliferimi i P është i mire-percaktuar nga studimet e meparshme (Mandonnet et al, 2003) ne formen e saj te plote si më poshtë:

$$\lambda_p = \lambda \left(1 - \left(\frac{P}{K} \right)^\alpha \right).$$

Ky ekuacion paraqet rritjen e perqindjes qe eshte ne proliferim e siper (P) sipas një ekuacioni logjistik, në përputhje me modelet klasike të rritjes së gliomës. Kur P është i vogël, P rritet sipas një ligji eksponencial. Transpozimi nga indet proliferative në jo-proliferative supozohet të ndodhë me një nivel konstant k_{PQ} dhe efektin e trajtimit mbi P supozohet të operojë ne menyre lineare përmes parametrin γ . Së fundi, δ_Q qëndron për nivelin apoptotik të indit jo-proliferativ. P_0 dhe Q_0 tregojnë madhësinë e indeve proliferative dhe jo-proliferative, perkatesisht, të gjetura në MRI fillestare për secilin pacient.

Aplikimi i këtij sistemi ekuacionesh na jep ne kohe reale nje lidhje pothuaj lineare midis variablave te ndryshem (P – aspekti proliferativ i indit, Q - pjesa jo-proliferative e indit dhe C përqendrimit të rrezeve ne kete ind apo te medikamenteve te ndryshme te perdorura).

- Te dhenat klinike e radiologjike u analizuan ne nje table ne Excel. Autori kryesor ishte pergjegjes per formatimin e ketyre informacioneve duke e permbledhur ne nje file te vetem duke e derguar ne programin JMP (program i miratuar nga SAS). Për të testuar shpërndarjen e variablave kategorike, nominale dhe të vazhduar u përdoren testet perkatese te regresionit dhe te analizet statistikore (Kaplan Meier, Spirman-korrelacioni i rangjeve, testeve Hi-katror etj).
- Testi hi-katror ishte i vlefshem për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorike.
- Vlerësimi ishkalles se rritjes së diametrit mesatar të tumorit (MTD) me kalimin e kohës për secilin pacient para, gjatë dhe pas administrimit të trajtimit është kryer

duke përdorur regresionet lineare të MTD të secilit pacient kundrejt kohës. Mediana e kohëzgjatjesse zvogelimit të MTD, të mbijetesës pa progresion (PFS) dhe të mbijetesës së përgjithshme (OS) u mundësuan përmes teknikës së Kaplan-Meier.

- Eshtë përdorur testi i variacioneve ANOVA për krahasimin e DMT sipas grupeve të trajtimit.
- Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$.

III REZULTATE

Tabela 3. 1 Karakteristikat e pacientëve (N=172)

Te dhenat demografike dhe klinike	N	%
Nr. total i pacienteve	172	
Gjinia, n (%)		
Meshkuj	102	59.3
Femra	70	40.7
Mosha vite		
Mediana-rangu	40.7 (22.7 – 70.0)	
Rangu	22.7 – 70	
Histologjia, n (%)		
Oligodendroglioma	67	39.0
Oligoastrocytoma	63	36.6
Astrocytoma	42	24.4

p<0.01

Ne studim moren pjese 172 paciente me moshe mediane 40.7 vjeç (rangu 22.6-70 vjeç)

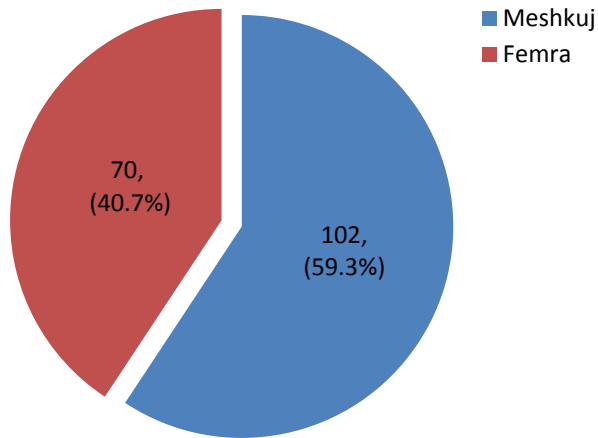


Figura 3. 1Shperndarja e rasteve sipas gjinise

102 (59.3%) e pacienteve jane meshkuj dhe 70 (40.7%) femra.

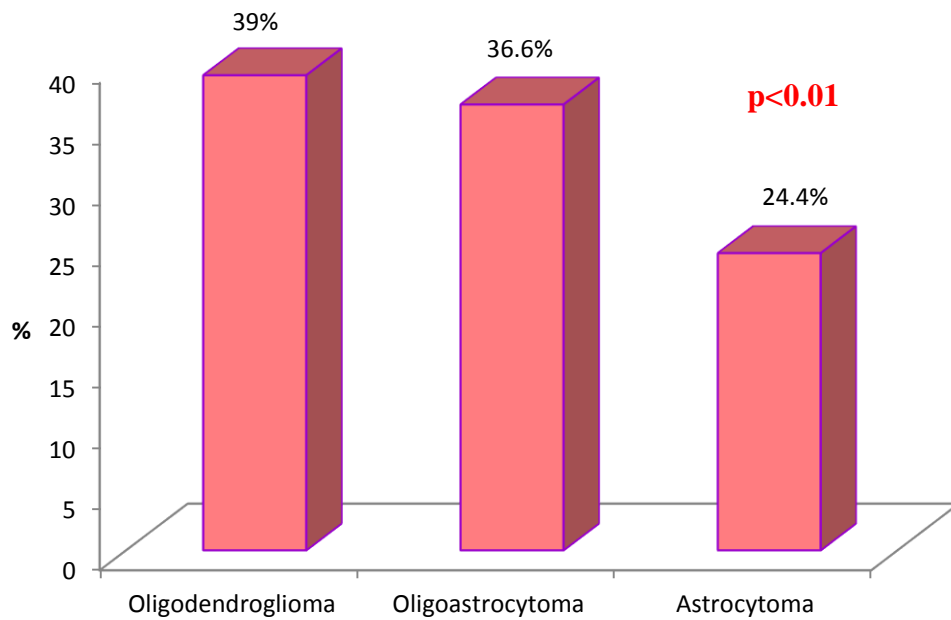


Figura 3. 2Tipi histologjik

67 (39%) e pacienteve kane oligodendroma, 63 (20.3%) e tyre oligoastrocitoma dhe 42 (24.4%) e tyre kane Astrocitomame ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, ($\chi^2=6.2$ p=0.04).

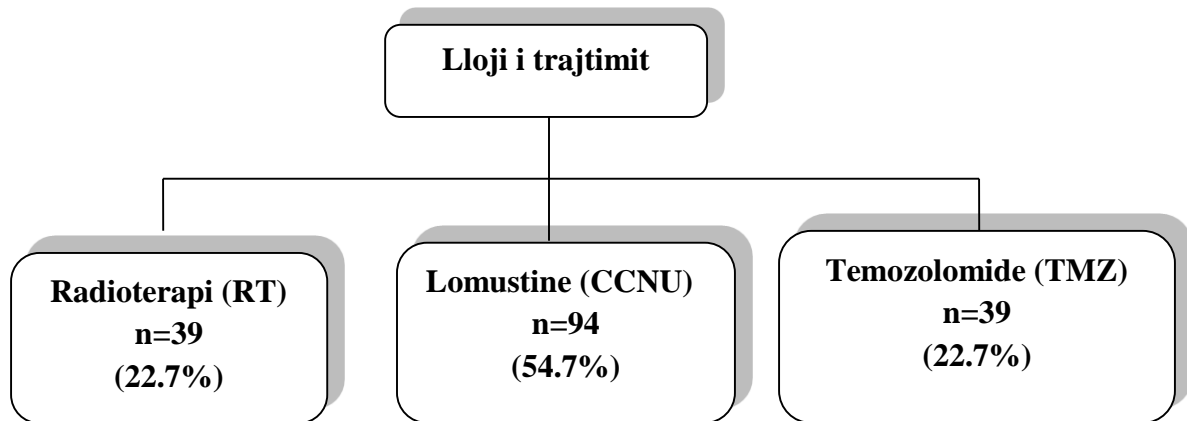


Figura 3. 3Lloji trajtimit te pacienteve

39 (22.7%) paciente jane trajtuar me radioterapi, 94 (54.7%) me CCNU dhe 39 (22.7%) me TMZ

❖ Trajtimi me Radioterapi (RT)

Tridhjetë e nëntë pacientë i plotësuan kriteret e përfshirjes ne studim. Karakteristikat sociodemografike dhe klinike te pacienteve janë paraqitur në tabelën 3.2.

Tabela 3. 2Karakteristikat sociodemografike dhe klinike te pacienteve trajtuar me RT

Variablat	N	%
Gjinia		
Meshkuj	20	51
Femra	19	49
Histologjia		
Grada II oligodendroglioma	16	41
Grada II oligoastrocytoma	8	20
Grada II astrocytoma	15	39
Tipii kirurgjisë		
Biopsi	26	67
Rezekcion i pjesshem	13	33

Koha mediane nga diagnoza në RT	1 vit (0.1–16)	
DeficitetNeurologjikene fillim të RT	11	28
Mediana e statusit tëperformancës Karnofsky në fillim të RT	90 (60–100)	
Kontrastinë fillim të RT	9	23
Mosha medianenë fillim të RT	39 vjet (18–72)	
MTD median në fillim të RT	7 mm (20.1–77.4)	
Doza mediane e RT	54 Gy (30–60)	
Shprehje eIDH1-R132H		
Po	22	63
Jo	13	37
Shprehje e p53		
Po	19	59
Jo	13	41
Shprehje e 1p19q codeletion (%)		
Po	7a	31
Jo	16b	69

Mediana e dozës totaleradioterapeutike ishte 54 Gy (rangu 30-60 Gy). Mbijetesa mesatare e 39 pacientëve ishte 8 vjet pas nderhyrjes kirurgjikale dhe 6.5 vite pas fillimit të radioterapisë. Ecuria e MTD para dhe pas radioterapisë është treguar në fig. 3.4

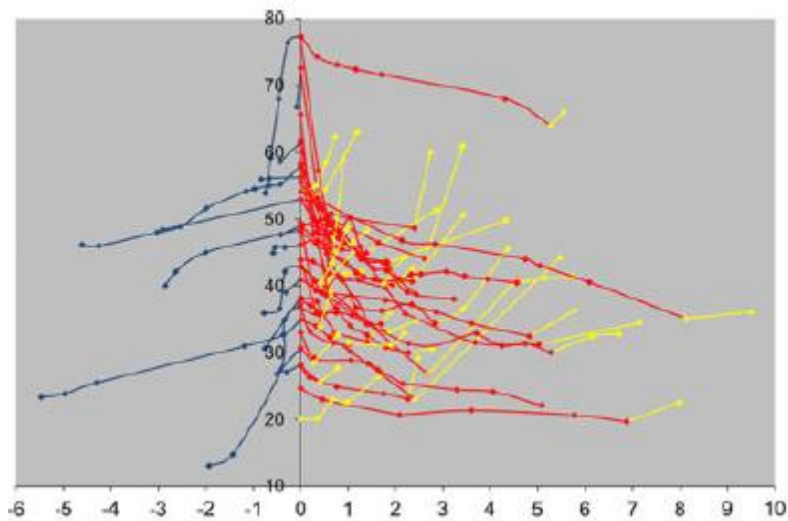


Figura 3. 4Ecuria e diametrit mesatar të tumorit (MTD) para dhe pas radioterapisë.

Evolucioni i MTD i çdo pacienti para radioterapisë (n = 16), pas radioterapisë (n = 39) dhe në progresion (n = 36) është treguar përkatësisht në blu, të kuqe dhe të verdhë.

Shkalla e rritjes mesatare e DTM para fillimit të radioterapisë ishte e vlerësuar 3.6 mm / vit (rangu 1.8-33 mm / vit). Pas trajtimit të radioterapisë, DTM u zvogëlua në 37 pacientë ose në 95% të tyre. Në 2 pacientë ai vazhdoi të rritej.

Pjerrësia mesatare e rënies së DTM pas radioterapisë ishte -4.5 mm / vit (diapazoni 17.8 deri në -22 mm / vit) dhe kohëzgjatja mesatare e rënies së DTM pas fillimit të radioterapisë ishte 1.9 vjet (rangu 0-8.1 vjet).

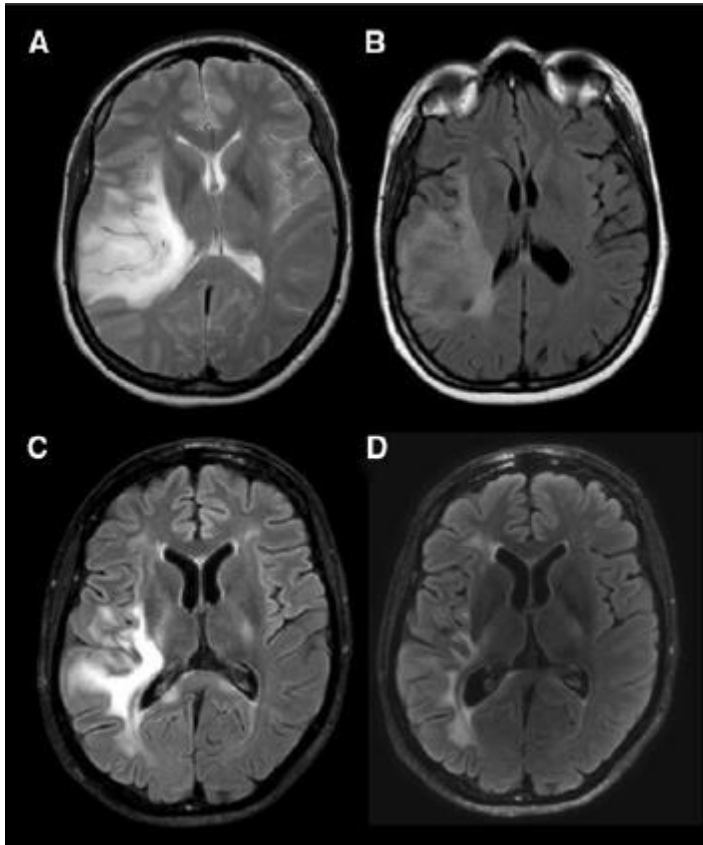


Figura 3. 5Ky është një rast që tregon që efekti mund të zgjatet në kohë në një pacient të trajtuar me radioterapi. A. MRI para radioterapisë, B. 3 muaj pas RT, C. 6 muaj pas RT, D. 30 muaj pas RT.

Rënia mesatare e MTD-së e volumit tumoral në vlerësimin e parë pas radioterapisë ishte - 21% (diapazoni 0 deri në -76%) dhe shkoi deri në -54% (rangu 0 deri në -

86%) në kohën e përgjigjes maksimale të tumorit. Kohëzgjatja e zvogëlimit të MTD pas radioterapisë ishte më e gjatë në pacientët me delecion ne te dy kromozomet 1p19q se në ato pa këtë anomali gjenetike (5.3 vs 1 vit, $p=0.02$).

Mungesa e mutacionit te pranishem në p53 u shoqërua gjithashtu me një zvogelim te MTD-se e volumit tumoral qe ishte më i gjatë në kohe pas radioterapisë (2.4 vs 1.8 vjet, $p=0.05$), ndërkohë që nuk u gjet asnjë lidhje e rëndësishme në lidhje me shprehjen ose jo te IDH1-R132H si persa i perket shkalle se zvogelimit ashtu edhe kohëzgjatjesse zvogëlimit të MTD pas radioterapisë.

Gjithashtu, nuk arrihem te gjenin ndonje bashke-shoqerim te mundshem midis kohëzgjatjes së zvogëlimit të MTD pas radioterapisë dhe faktoreve te njohur proggnostike si mosha, lloji i kirurgjisë se kryer (biopsi vs rezeksion i plote), nëntipi histologjik, madhësia fillestare e MTD, prania emarrjes se kontrastit ose doza totale e radioterapisë se dhene.

Sic shihet edhe nga kurbat e perftuara pas trajtimit me RT, vihet re nje faze e pare qe tregon nje rënie te dukshme te MTD-se (ne jeshile) dhe nje faze me e ngadalte, muaj e vite pas RT-se (ne te kuqe). Kjo gjetje u testua përmes modelimit statistikor ku u tregua se kombinimi i dy fazave të rënies lineare i përshtatet më mirë kurbove individuale te MTD-se se sa një model i bazuar në një rënie të vetme lineare (fig. 3.6).

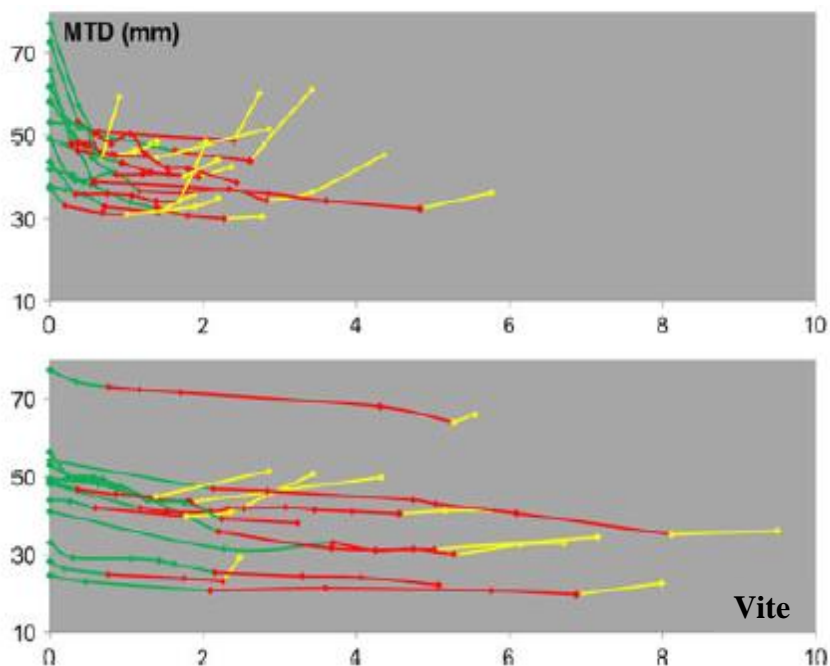


Figura 3. 6 Evolucioni ne kohe I diametrit mesatar të tumorit (MTD) te perftuar pas radioterapisë.

Kurbat i perkasin individeve te vecante. Në krye të figurës paraqiten pacientët me një shkallë të lartë fillestare të zvogëlimit të MTD (>7 mm / vit] ndersa pacientët me një shkallë të ulët fillestare të rënies MTD janë të përfaqësuar në fund (<7mm/vit).

Ne menyre te permbledhur kemi: kohëzgjatja mesatare e fazës së përgjigjes se shpejte dhe asaj te ngadalte ishte perkatesisht 0.9 vjet (qe varionte nga 0.5 ne 4.2 vjet) dhe 1.7 vjet (qe varionte nga 0.7 ne 7.3 vjet).

Sic e theksuam me lart, rënia mesatare e MTD-senë fazën e quajtur “te shpejte” ishte -7 mm/vit (intervali nga -3.6 deri -13.1 mm/vit) qe ishte shume me e larte në qofte se e krahasome me -1.8 mm/vit (interval -0.1 deri -3.6 mm/vit) gjatë fazës “te ngadalte” ($p < 0.0001$).

Por e dhena me kryesore ishte fakti qe kohezgjatja e renies se MTD-se ishte me e shkurter pikerisht ne ata persona qe kishin edhe renien me te madhe ne fazen e “shpejte” (> 7 mm/vit) se sa ata qe kanë pasur një ulje më të vogel të MTD (2.3 vs 5.9 vjet, $p=0.007$) dhe një mbijetesë më të shkurtër (6.1 vs 12.4 vjet, $p=0.0001$, fig. 3.7.) Dikush mund te spekuloje se ndonje nga keto lezione mund te kete qene ne fazen e transformimit anaplazik

Edhe nje here theksojme se nuk u vu re asnje bashke-shoqerim I shkallës së rënies se MTD-se gjatë fazës fillestare pas radioterapisë me moshën, tipin patologjik.

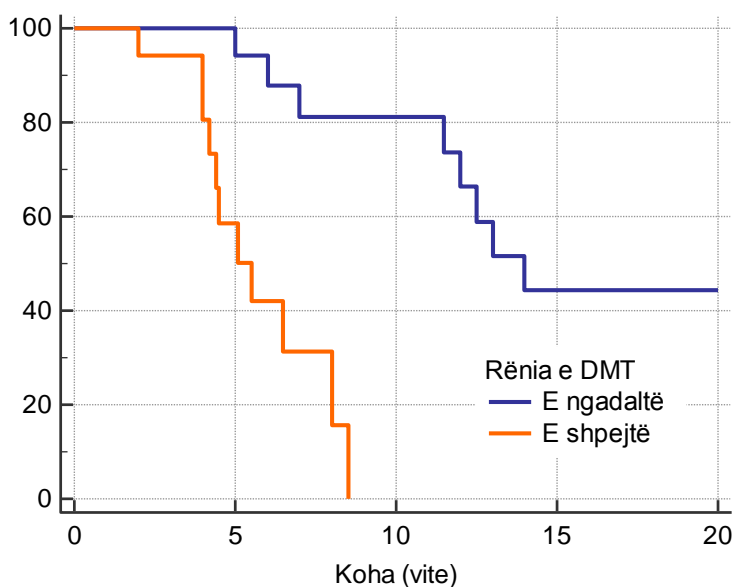


Figura 3. 7 Mbijetesa e përgjithshme pas radioterapise

❖ **Trajtimit kemioterapeutik**

Tabela 3. 3Karakteristikat klinike sipas trajtimitkemioterapeutik

	Temozolomide N=39	CCNU N=94
Mediana e cikleve (Me) rangu	13.5 (2 - 18)	5 (2 – 6)
Pergjigja maksimale, cikle (Me) rangu	12 (2 - 24)	6 (4 – 6)
Pergjigja klinike n (%)		
Jo	4 (10.3)	12 (12.8)
E qendrueshme	15 (38.5)	31 (33.0)
Po	20 (51.3)	51 (54.0)
Pas 12 / 9 muajsh n (%)		
Po	24 (61.5)	67 (71.3)
E qendrueshme	11 (28.2)	12 (12.80)
Progresion	4 (10.3)	15 (16.0)

Me Temozolomide (temodal) u trajtuan 39 (29.3%) paciente ndersa me CCNU 94(70.7%) paciente.

Intervali nga shfaqia e simptomave te para deri ne fillimin e trajtimit : mediana=**17.3** muaj (0.9-214)

Intervali kirurgji – fillim trajtimi: mediana=**3 muaj** (0.25-87 muaj)

Diametri mesatar para terapise: mediana**53.6** mm (rangu 21.9-95.9mm)

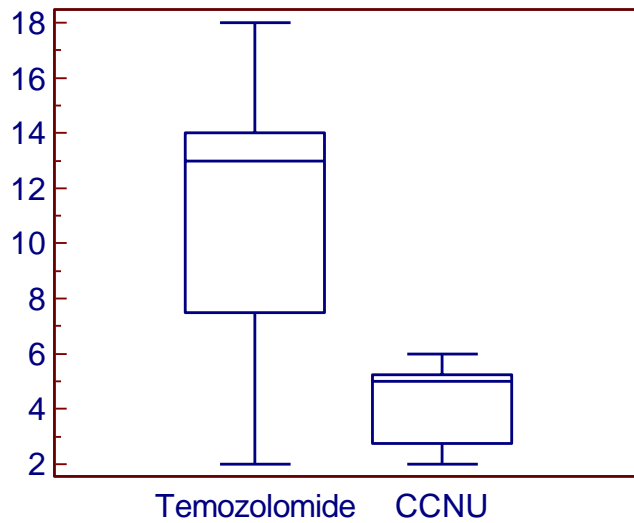


Figura 3. 8Mediana e cikleve

Mediana e cikleve per pacientet e trajtuar me TMZ ishte 13.5 (rangu 2-18) ndersa per pacientet e trajtuar me CCNU ishte : 5 (rangu 2-6)

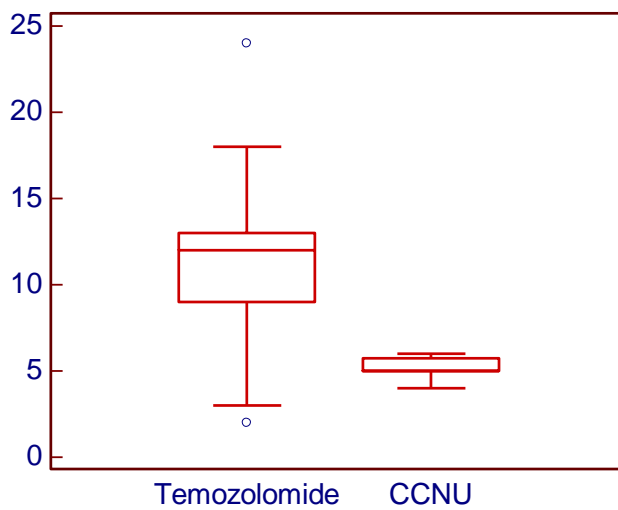


Figura 3. 9Pergjigja maksimale

Pergjigja maksimale per pacientet e trajtuar me TMZ u arrit pas 12 cikle (rangu 2 - 24) cikle ndersa per pacientet e trajtuar me CCNU u arrit pas 6 cikle (rangu 4 – 6)

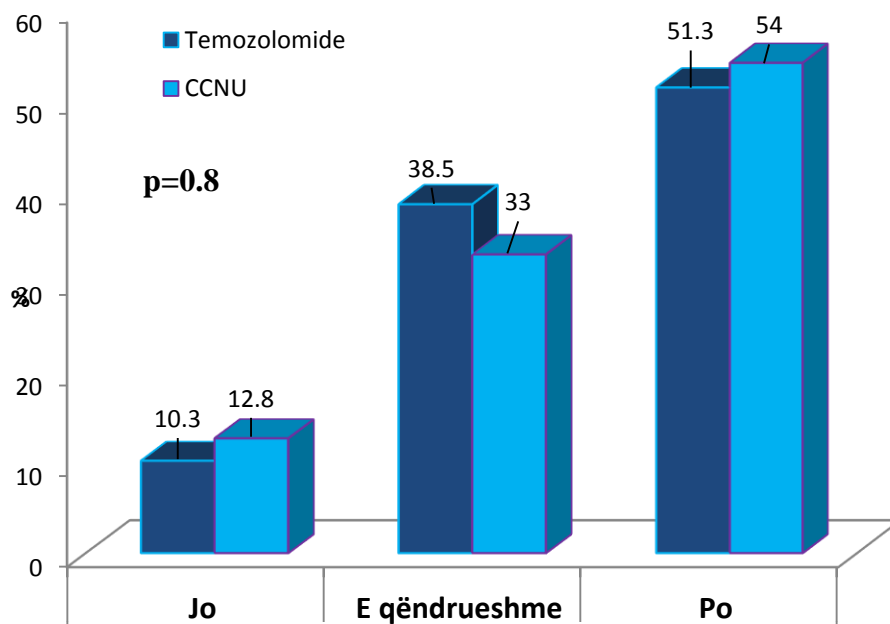


Figura 3. 10Pergjigja klinike ne fillim te trajtimit

Pa pergjigje rezultuan 4 (10.3%)paciente te trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente te trajtuar me CCNU;

Ecuri te qendrueshme shfaqen 15 (38.5%)paciente te trajtuar me TMZ dhe 31 (33%) paciente te trajtuar me CCNU;

Pergjigje ndaj trajtimit shfaqen 20 (51.3%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 51 (54%) paciente te trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, ($\chi^2=0.4$ p=0.8).

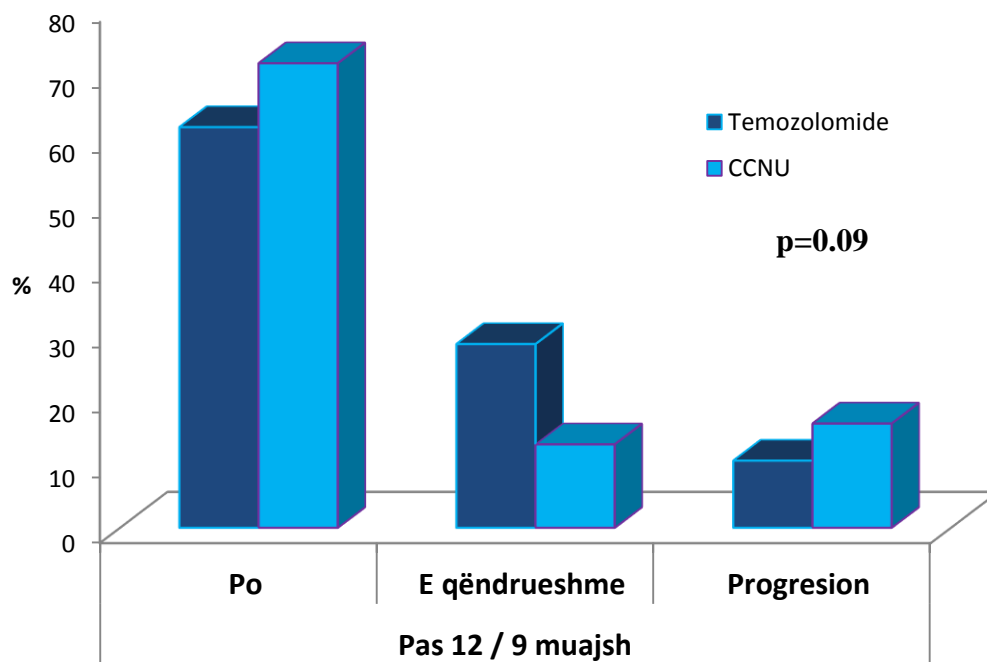


Figura 3. 11 Pergjigja klinike pas 12 / 9 muaj pas trajtimit

Me pergjigje rezultuan 24 (61.5%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 67 (71.3%) paciente te trajtuar me CCNU;

Ecuri te qendrueshme shfaqen 11 (28.2%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente te trajtuar me CCNU;

Progresion shfaqen 4 (10.3%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 15 (16%) paciente te trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, ($\chi^2=4.8$ p=0.09).

Tabela 3. 4 Karakteristikat kinetike

Karakteristikat kinetike	mm/dite	mm/vit
Rritja natyrale, (Me)	0.0129	5.3
Rritja gjate terapise, (Me)	-0.0139	-5.7
Rritja ne progresion, (Me)	0.03	11.4

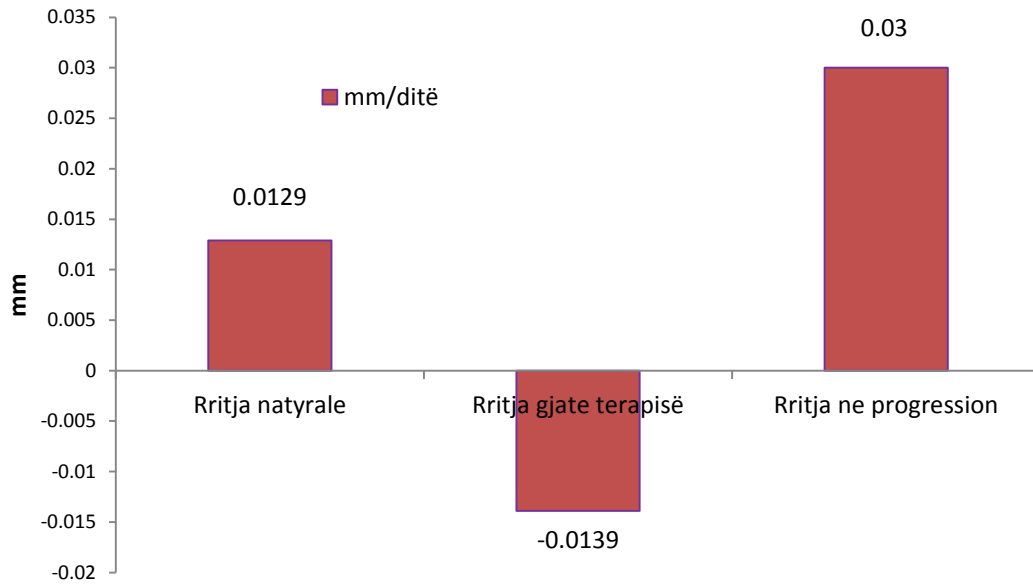


Figura 3. 12 Karakteristikat kinetike ditore

Ne lidhje me karakteristikat kinetike ditore verehet qe:

- rritja natyrale eshte $Me=0.0129$ mm/dite
- gjate terapise ka reduktim te permasave $Me= -0.0139$ mm/dite
- rritja ne progression eshte $Me=0.03$ mm/dite

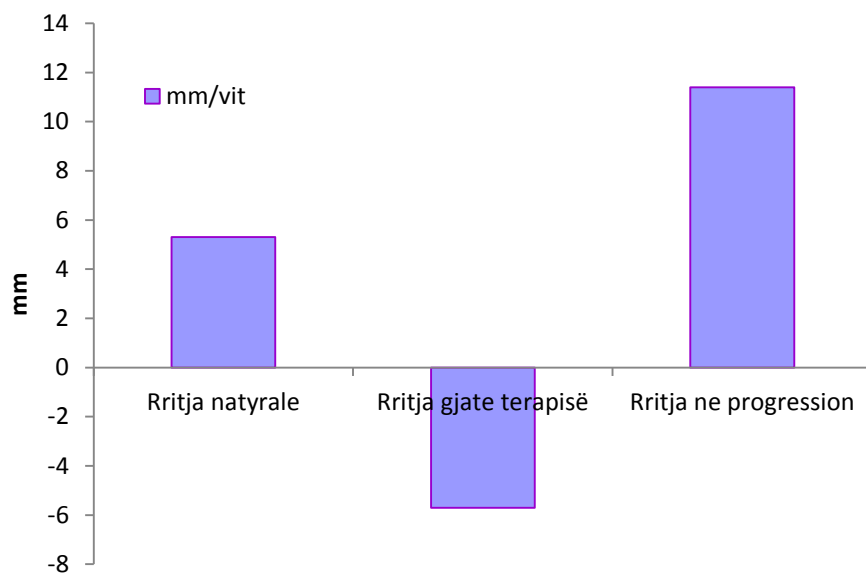


Figura 3. 13Karakteristikat kinetike vjetore

Ne lidhje me karakteristikat kinetike vjetore verehet qe:

- rritja natyrale eshte Me=5.3 mm/dite
- gjate terapise ka reduktim te permasave Me= -5.7 mm/dite
- rritja ne progression eshte Me=11.4 mm/dite

Tabela 3. 5Menyrat e progresionit

Menyrat e progresionit	N	%
Rritje e permasave (hipersinjal) pa marrje kontrasti	47	35.3
Marrje e re kontrasti	38	28.6
Rritje e permasave + marrje kontrasti	48	36.1

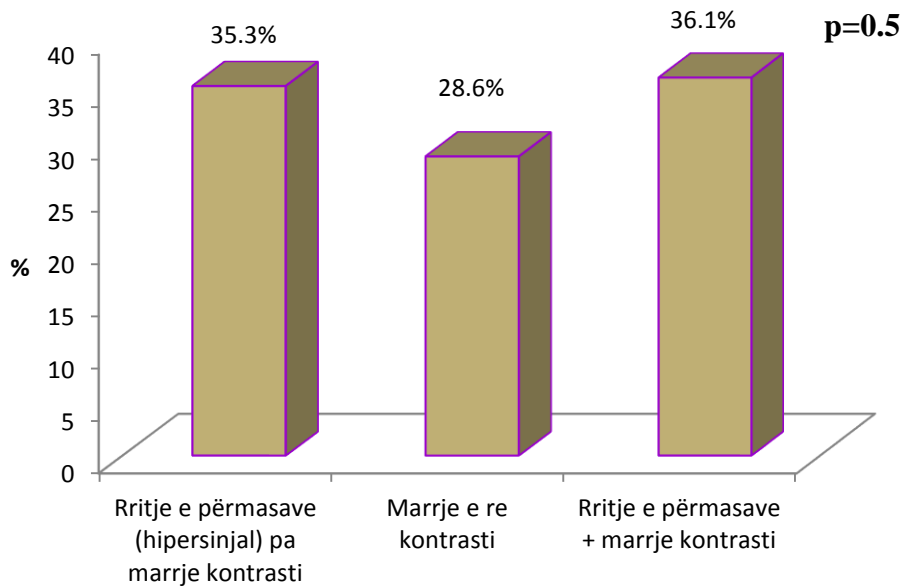


Figura 3. 14Mënyrat e progresionit

Me rritje te permasave (hipersinjal) pa marrje kontrasti rezultuan 47 (35.3%) paciente ;

Marrje te re kontrasti : 38 (28.6%) paciente ;

Rritje e permasave + marrje kontrasti : 48 (36.1%) pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, ($\chi^2=41.1$ $p=0.5$).

Tabela 3. 6Diametri para kimioterapisë

Karakteristikat kinetike	Diametri (Me, rangu)(Φ)
Kontrast + HS	52.4 (29 - 68)
Kontrast	72.5 (44 - 91)
HS	31.2 (17 - 53)

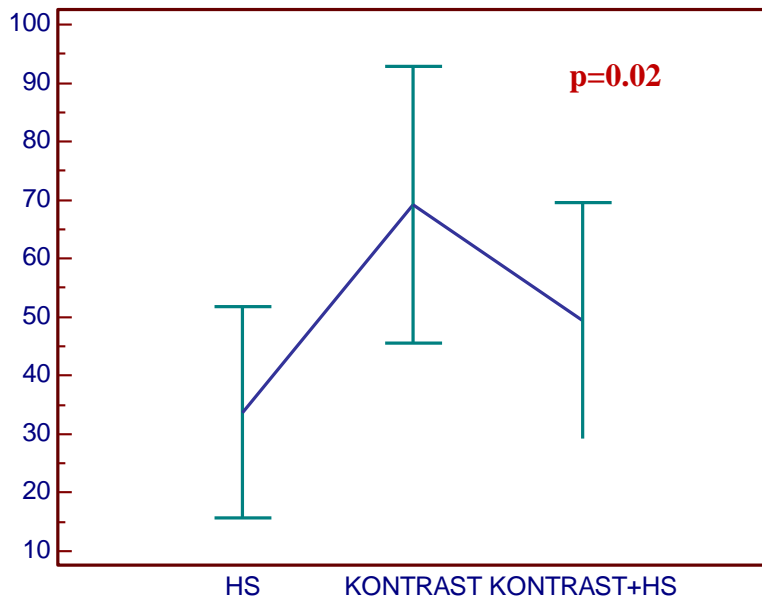


Figura 3. 15Diametri para kimioterapisë

Diametri para kimioterapise tek pacientet me Kontrast + HS ishte 52.4 (29 - 68), tek pacientet me Kontrast ishte 72.5 (44 - 91) dhe tek pacientet me HS ishte 31.2 (17 - 53), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, (ANOVA F-ratio=7.2 p=0.02).

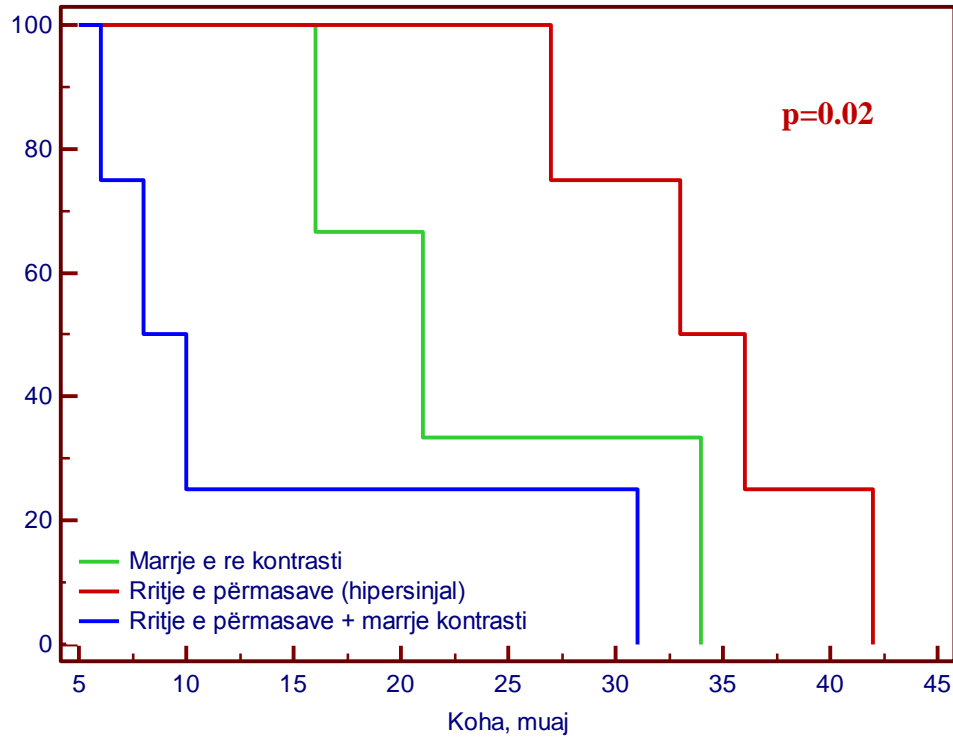


Figura 3. 16Koha ne progresion

Koha ne progression ishte me madhe ne grupin e 3-të ‘ritje e permasave+marrje kontrasti’(1 > grupi 2> grupi 3) (p=0.03)

Pa diferenca te rendesishme ne lidhje me anomalite molekulare 1p/19q deletuar:

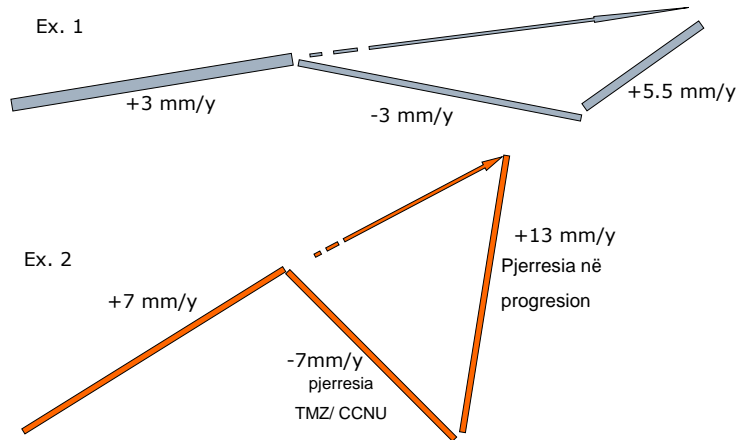
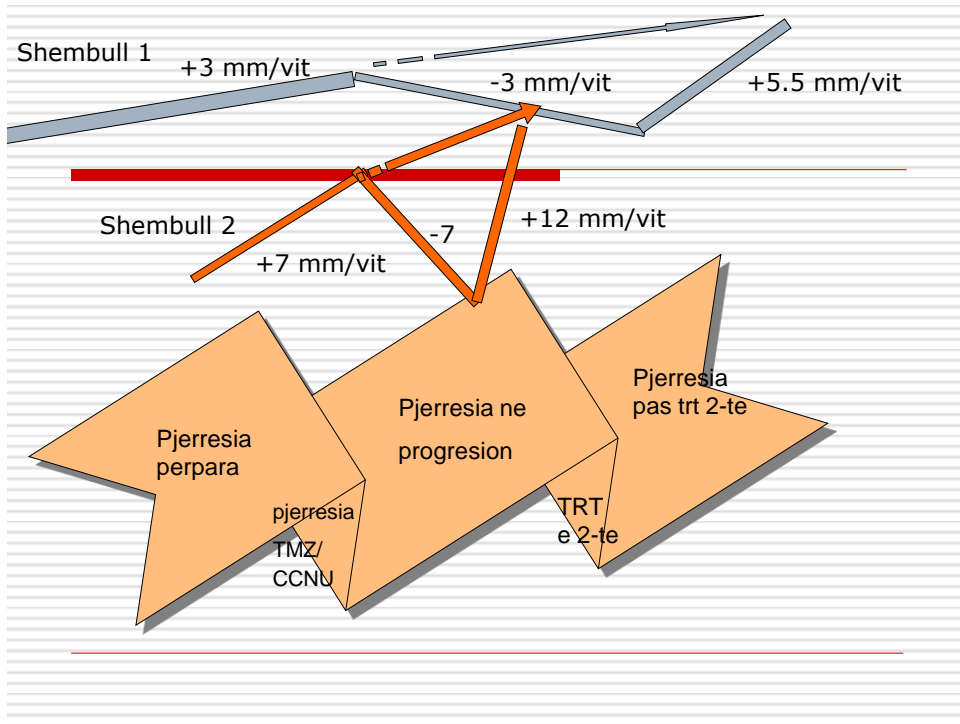


Tabela 3. 7Trajtim ne progression

Tajtimi	N	%
Koncomitant : radioterapi+kemioterapi	23	17.3
Kemioterapi(nitrosurea)	47	35.3
Radioterapi	63	47.4

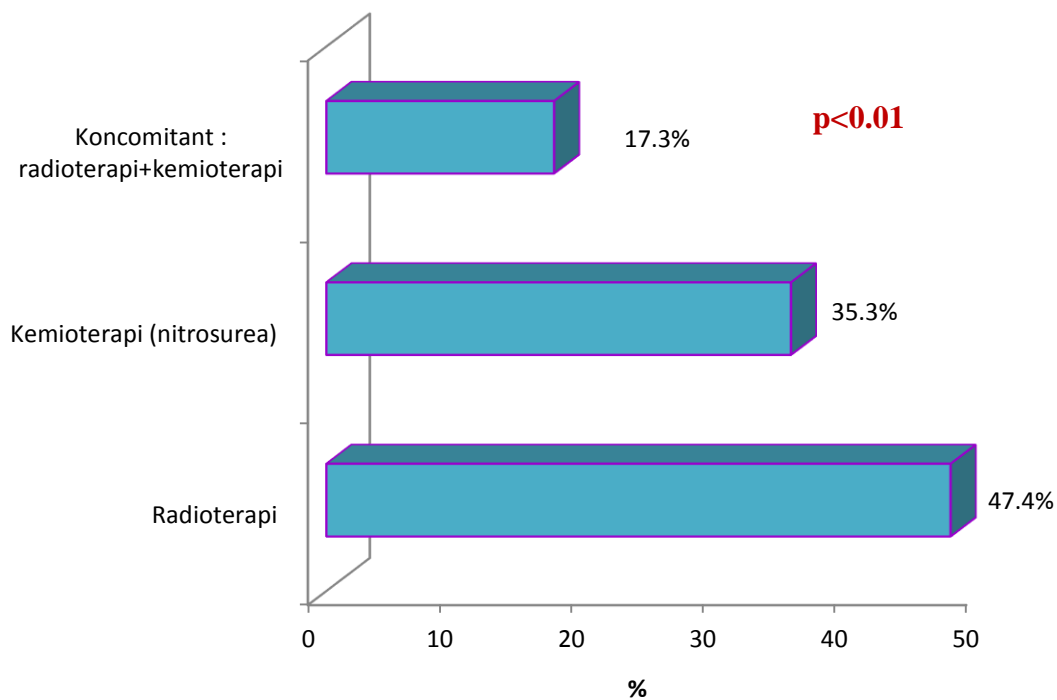


Figura 3. 17Trajtim ne progresion

Trajtim Konkomitant : radioterapi+kemioterapi moren 23 (17.3%) paciente ;

Vetem me Kemioterapi (nitrosurea) u trajtuan moren 47 (35.3%) paciente ;

Shumica e pacienteve 63(47.4%),u trajtuan vetem me Radioterapi, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre, ($\chi^2=18.2$ $p<0.01$).

- **Histologjia:**

- pergjigja e Oligo II zgjat me shume ne kohe se AII+OAI (p=0.04)

- **Ndryshimi i diametrit gjate trajtimit te linjes II:**

a) ChT: median= **-0.016** mm/jour (-6 mm/vit)

b) RT: median = **-0.027**mm/jour (-11 mm/vit)

-

- **Lokalizimi:**

- lokalizimi frontal = faktor prediktiv.

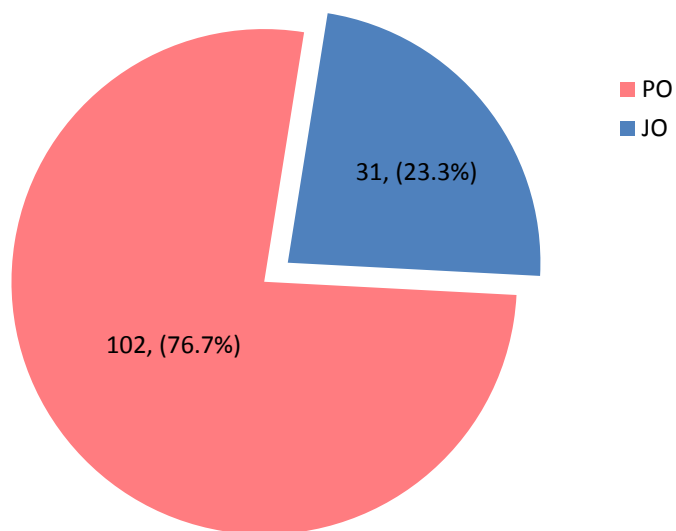


Figura 3. 18 Frekuenca e Progresionit te dyte

102 (76.7 %) pacientë shfaqen progresion te dyte (95% CI 68.58 – 83.58)

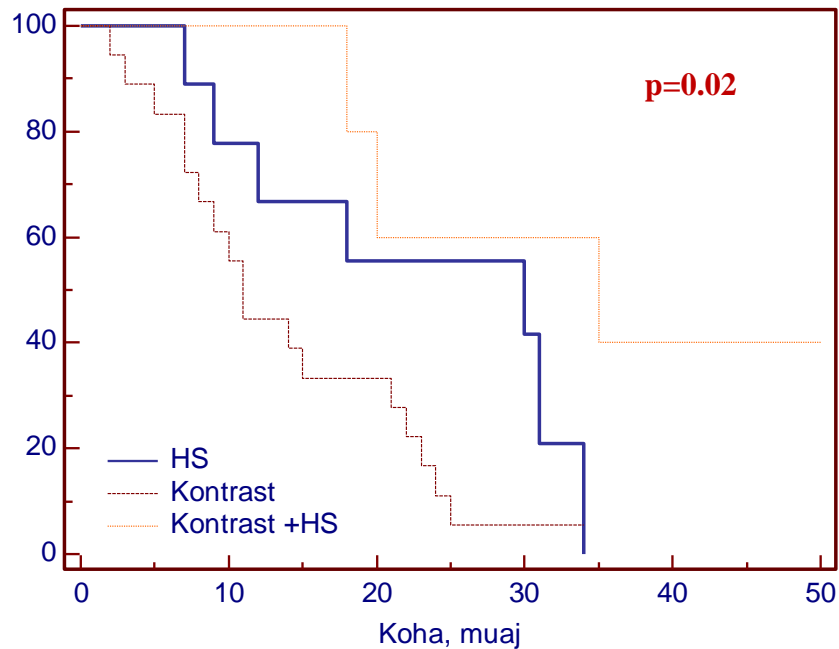


Figura 3. 19Ndjekja ne progresion: Mbijetesa

Verehet qe pacientet qe jane trajtuar me Kontrast+HS kane prognozen me te pafavorshme, me ndryshim sinjifikant krahasuar me pacientet e tjere (Kaplan Meier Logrank = 7.3 p=0.02)

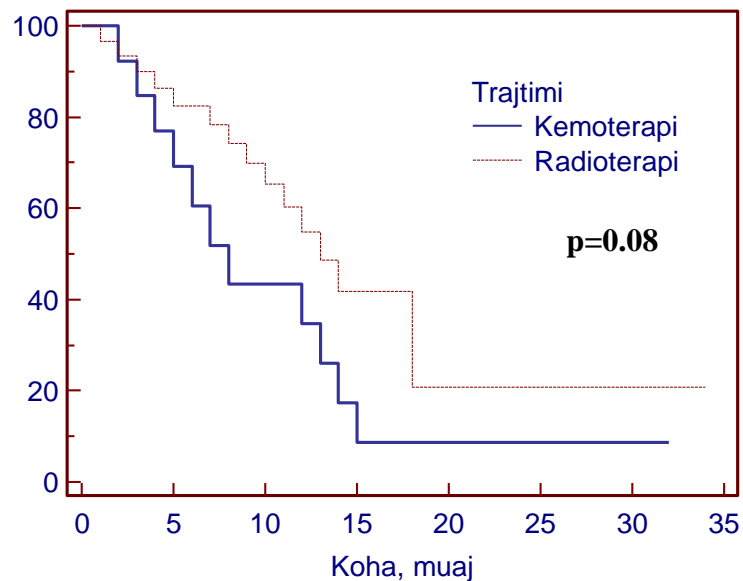


Figura 3. 20Krahasimi i PFS ndermjet pacienteve te trajtuar me Kemoterapi dhe Radioterapi

Pacientet e trajtuar me Radioterapi kane PFS me te larte, por pa ndryshim sinjifikant me pacientet e trajtuar me kemoterapi, Medianaef PFS = 7.81muaj (rangu 0.33-51.33)(Kaplan Meier Logrank = 6.4 p=0.08)

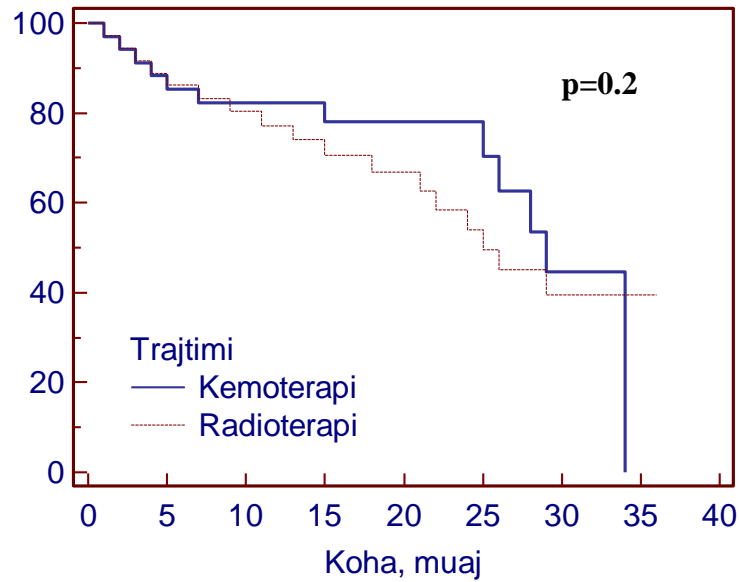


Figura 3. 21Krahasimi i Mbijeteses se pergjithshme ndermjet pacienteve te trajtuar me Kemoterapi dhe Radioterapi

Nuk verehet ndryshim sinjifikant persa i perket mbijeteses ndermjet pacienteve te trajtuar me kemioterapi dhe radioterapi (Kaplan Meier Logrank = 5.3 p=0.2)

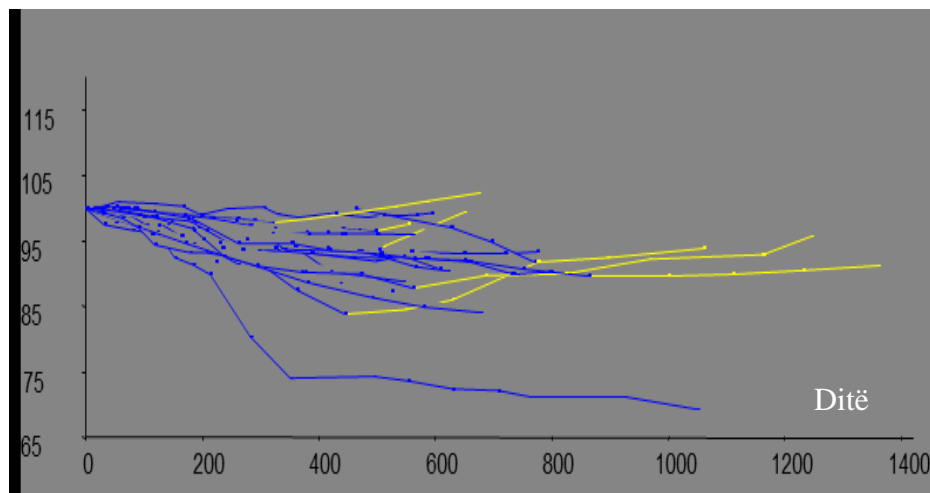


Figura 3. 22Kinetika e madhesisë së tumorit ne terapi me Temozolomide

Verehet qe gjate fazes se terapise me Temozolomide nuk ka rritje te tumorit

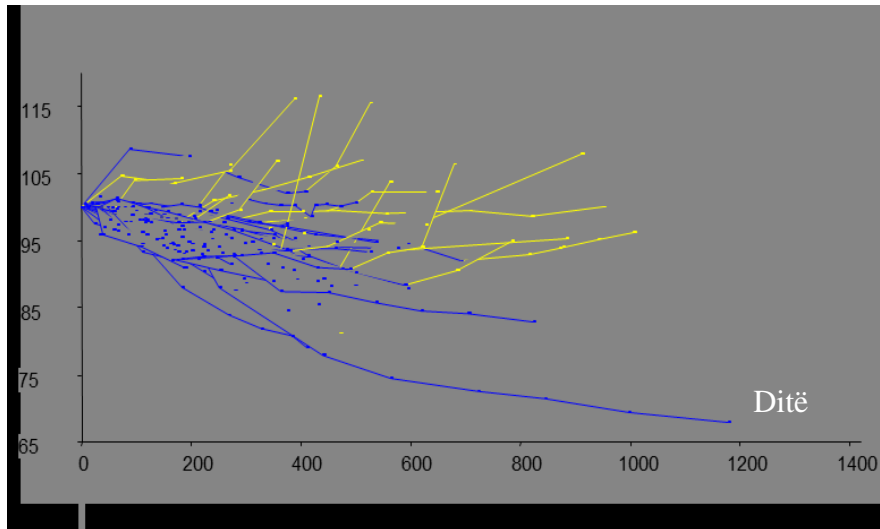


Figura 3. 23 Kinetika e madhësisë së tumorit pas ndërprerjes së Temozolomide

Pas ndërprerjes së terapiës vërehet rritje e tumorit

❖ Trajtimi me CCNU

Tabela 3. 8Kinetika e rritjes së glomës të grades se ulët para dhe pas trajtimit vetëm me CCNU

Karakteristikat	Paciente te studiuar nen CCNU (n = 54)	Nen-popullata e studiuar para fillimit te CCNU (n = 40)	P
Mosha ne simptomen e I-re, vjec, Mediana (Range)	40 (19-67)	34 (20-67)	<0.01
Mosha e fillimit te CCNU vjec, Mediana (Range)	44 (24-70)	39.5 (24-70)	0.02
Raporti i gjinise Mashkull/Femer	31/23	22/18	
Histologjia, (n %)			
Oligodendrogliome	28 (51.9)	21 (52.5)	
Oligoastrocytome	6 (11.1)	4 (10.0)	
Astrocytome	20 (37.0)	15 (37.5)	
DMT ne fillim CCNU, mm Mediana (Range)	50 (18-96)	47 (27-85)	
Follow-up, vite Mediana (Range)	3 (0.5-12.5)	3.6(1-9.2)	
Numri i MRI konsektive Mediana (Range)	3 (2-8)	2 (2-5)	
Intervali midis MRI, dite Mediana (Range)	89 (22-416)	199(66-472)	

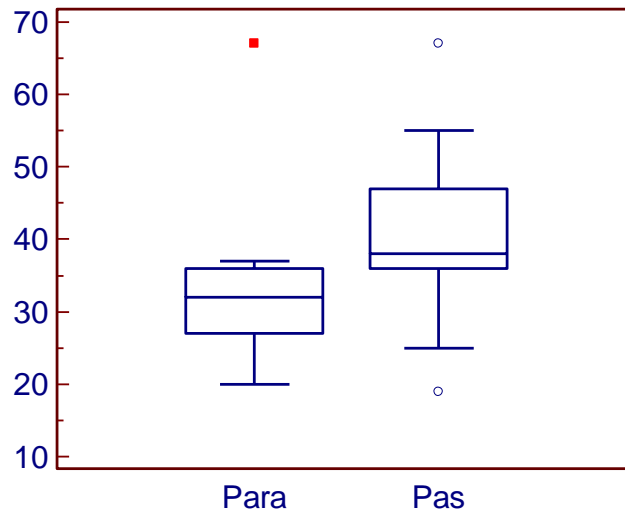


Figura 3. 24Krahasimi i moshes se pacienteve ne simptomen e I-re

Mosha e pacienteve ne simptomen e I-re para fillimit te CCNU eshte 34 (20-67) vjeç ndersa e mosha e pacienteve pas trajtimit me CCNU eshte 40 (19-67) me ndryshim statistikisht te rëndesishem ndermjet tyre ($p=0.04$).

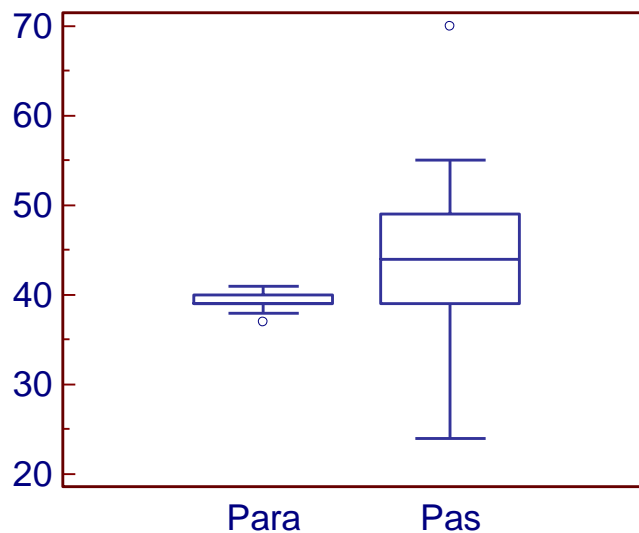


Figura 3. 25Krahasimi i moshes se pacienteve ne kohen e fillimit te trajtimit CCNU

Mosha e fillimit te CCNUeshte 39.5 (24-70) vjeç para fillimit te CCNU dhe pas trajtimit me CCNU eshte 44 (24-70) me ndryshim statistikisht te rëndesishem ndermjet tyre ($p=0.03$).

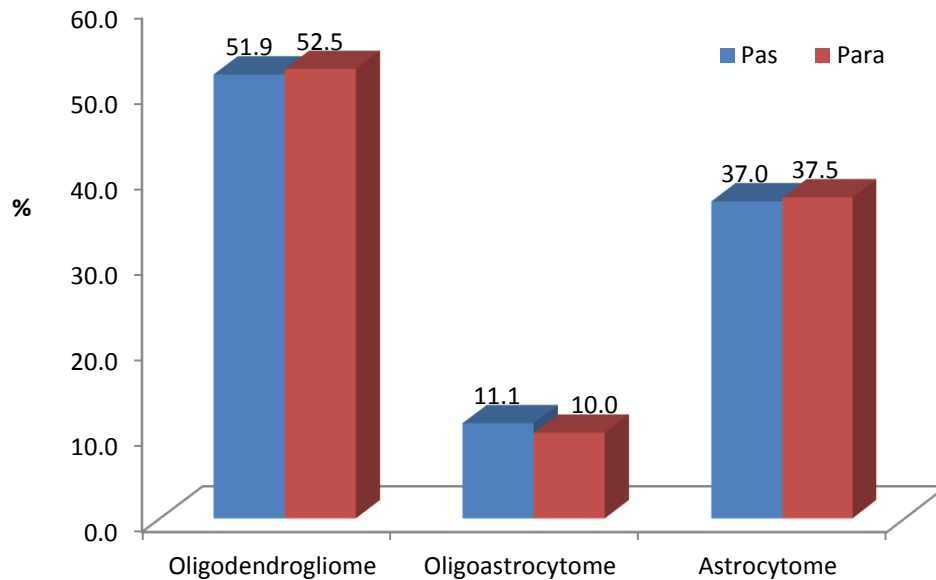


Figura 3. 26 Histologjia

Me Oligodendrogliome jane 21 (52.5%) paciente para trajtimit me CCNU ndersa pas CCNU jane 28 (51.9%) paciente;

Me Oligoastrocytome jane 4 (10.0%) paciente para trajtimit me CCNU ndersa pas CCNU jane 6 (11.1%) paciente;

Me Astrocytome jane 15 (37.5%) paciente para trajtimit me CCNU ndersa pas CCNU jane 20 (37.0%) paciente;

Nuk verehet ndryshim statistikisht i rendesishem persa i perket tipit histologjik te gliomave tek pacientet para dhe pas fillimit te CCNU ($p=0.9$).

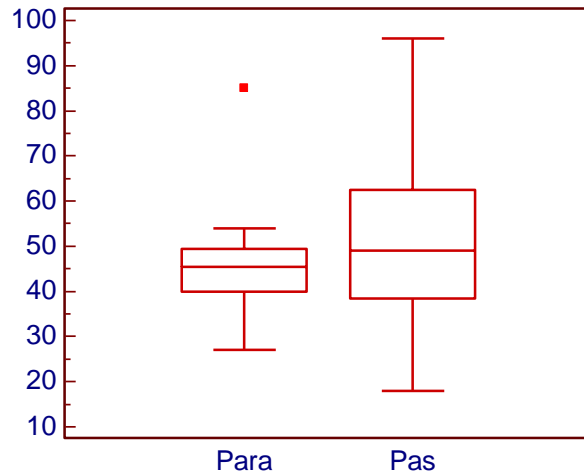


Figura 3. 27Krahasimi i DMT ne fillim te CCNU

DMT tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 47 (27-85) ndersa pas CCNU ishte 50 (18-96), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre ($p=0.02$)

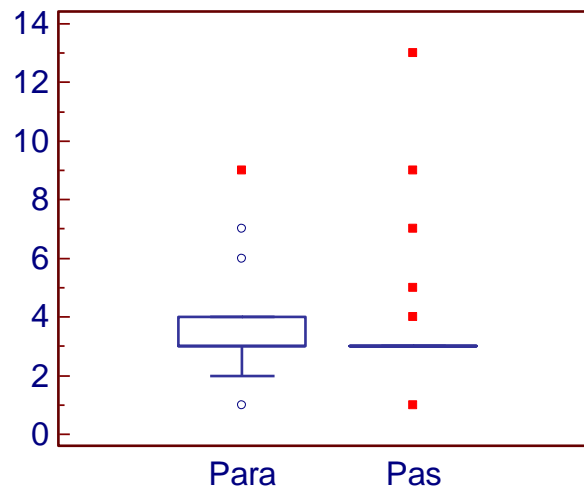


Figura 3. 28Krahasimi i DMT pas trajtimit me CNU

Koha e ndjekjes tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 3.6 (1-9.2) ndersa pas CCNU ishte 3 (0.5-12.5), pa ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre ($p=0.4$).

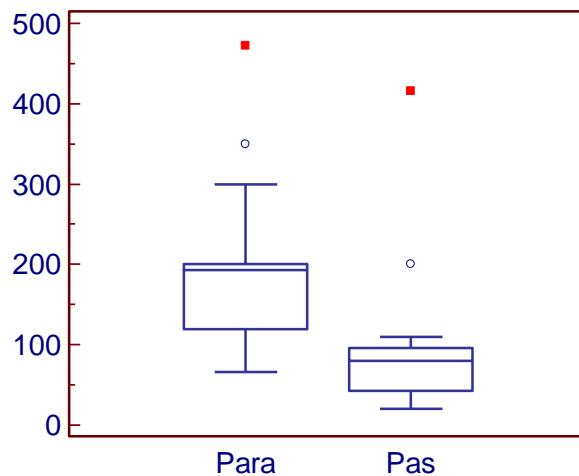


Figura 3. 29Krahasimi i intervalit midis MRI

Intervali midis MRI, tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 199 (66-472)ndersa pas CCNU ishte 89 (22-416), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre ($p=0.4$).

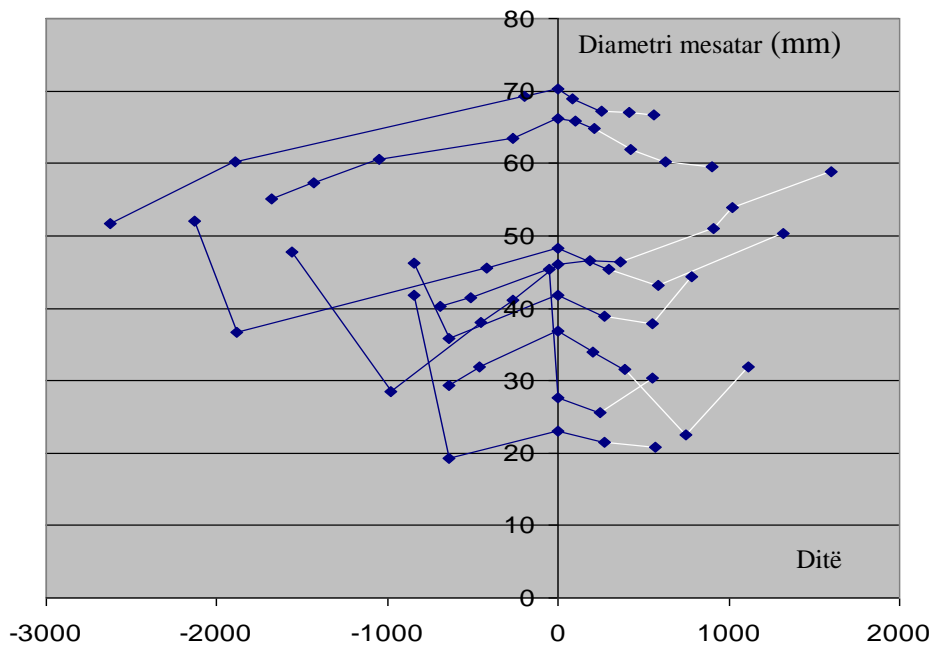


Figura 3. 30Shpejtesia e rritjes natyrale

Ne grafikun e mesiperm paraqitet DMT gjatë rrapise me CCNU (në blu) dhe pas nderprerjes seCCNU (ne te bardhe)

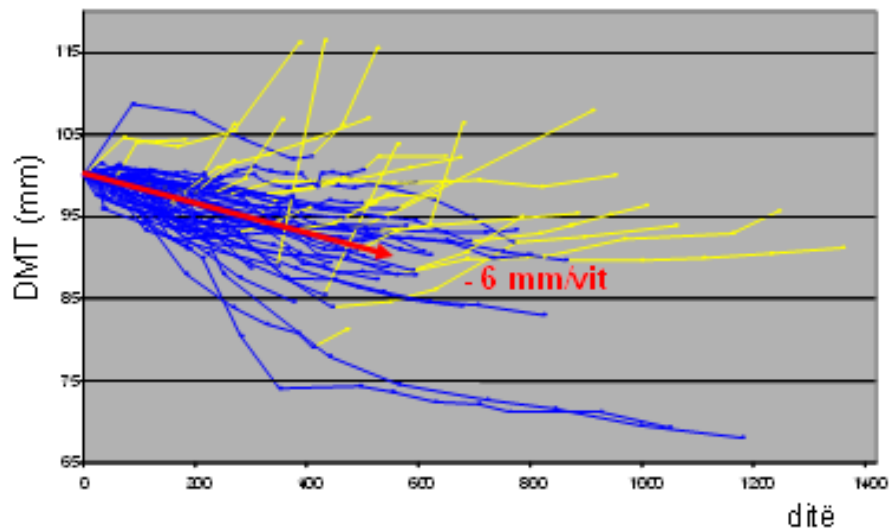


Figura 3. 31Shpejtesia e rritjes: efekti i CCNU

Gjate terapise me CCNU eshte verejtu zvogelim i DMT me -6 mm/vit.

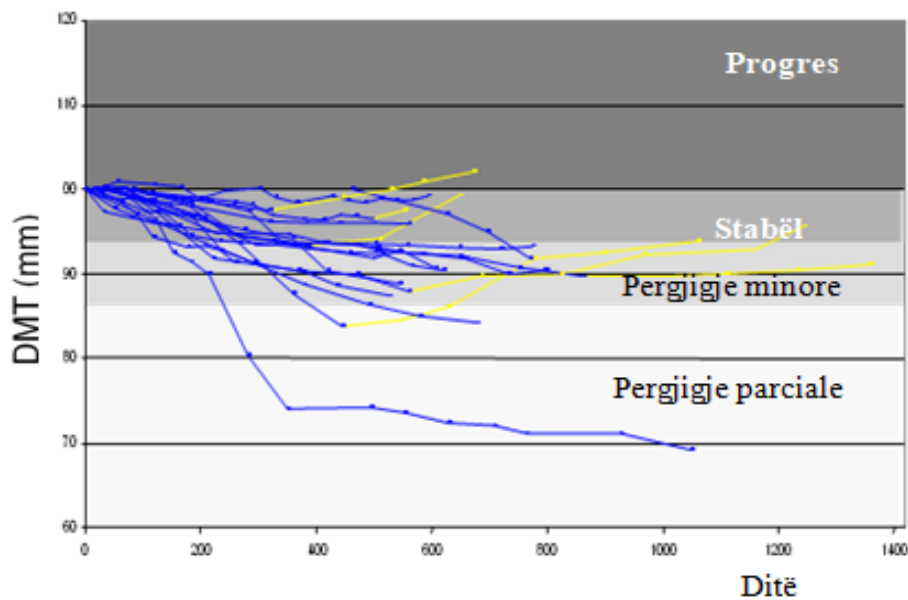
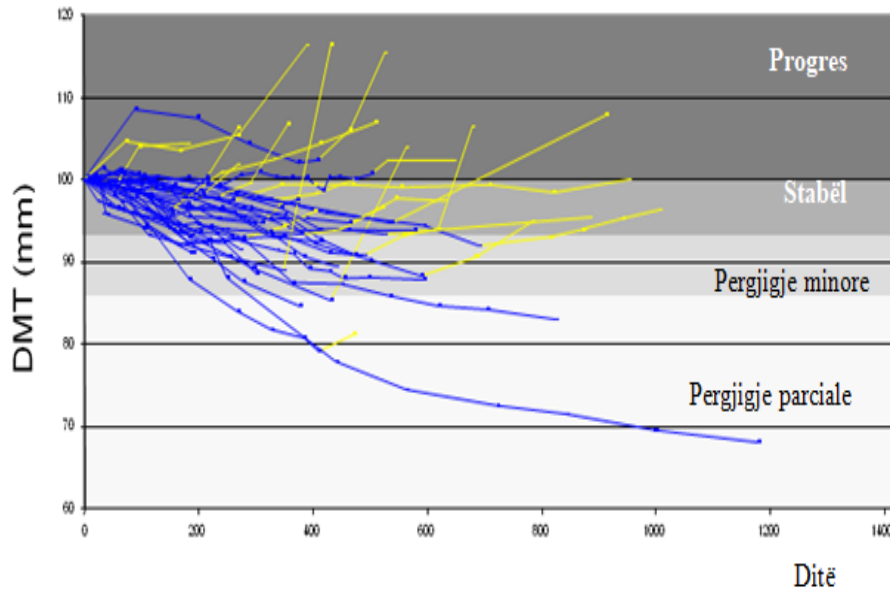


Figura 3. 32Kinetika e madhësisë së tumorit në terapi me CCNU

Verehet që gjatë fazës së terapise me CCNU nuk ka rritje të tumorit



Kinetika e madhësisë së tumorit në terapi pas ndërprerjes së CCNU

Pas ndërprerjes së terapisë vërehet rritje e tumorit

Mediana e kohëzgjatjes së zvogelimit të DTM nën CCNU ishte 619 dite ;

Kohëzgjatja e zvogelimit të DMT për Astrocytomen ishte më e shkurtër (377 dite) krahasuar me Oligodendromen (10038 dite), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre (p = 0.003)

V DISKUTIM

Gliomat e grades se ulët (LGGs) janë tumore me tendence për progresion të karakterizuara në mënyrë radiologjike nga rritja e ngadaltë dhe e vazhdueshme para transformimit anaplazik të një grade të lartë (91,92). Kimioterapia e propozuar në linjë të parë është një opsion interesant për trajtim, veçanërisht për LGG-të e mëdha të pamundshme për tu hequr plotësisht në kirurgji. Të gjitha skemat e kimioterapise që përdorin Temozolomide dhe PCV (Procarbazine, CCNU, Vinkristine) kanë demonstruar efikasitet të krahasueshem (93). Megjithatë, disa pyetje mbeten pa përgjigje lidhur me përdorimin optimal të kimioterapisë së linjës së parë, duke përfshirë kur, si dhe, ajo që është më e rëndësishmja, për sa kohë duhet të trajtohen LGG-të? (94).

Evolucioni në dinamike duke vlerësuar rritjen spontane dhe ndikimin e kimioterapisë së linjës së parë kanë treguar se pas ndërprerjes së kimioterapisë, LGG shpesh vazhdojnë të ulen në volum pavarësisht kimioterapisë që nuk është duke u administruar (95). Njohja e këtij fenomeni ka të ngjarë që të rezultojë vendimtar në qellimin për të optimizuar trajtimin me kimioterapinë LGG. Qëllimi i studimit të kësaj ishte zhvillimi i një modeli matematik që mund të përshkruante me saktësi evolucionin dhe dinamikën e rritjes së LGG gjatë dhe pas kimioterapisë/trajtimin të linjës së parë, qoftë kimioterapi apo radioterapi.

Modeli matematikor i tumoreve të trurit ka qenë një fushë aktive e hulumtimit shkencor. Në fillim të viteve 1990, u formulua një model për glioma të klasës së lartë. Ai përshkroi evolucionin hapësinor-temporal të qelizave tumorale në tru si një "valë udhëtimi" të nxitur nga dy procese: përhapja e pakontrolluar dhe pushtimi i indeve. Ky model i pushtimit të përhapjes çoi në sugjerimin që diametri i tumorit rritet linearisht në kohë me një shpejtësi të dhënë nga një kombinim i dy parametrave të modelit. Swanson dhe kolegët treguan rëndësinë e një modeli të tillë për parashikimin e kinetikës së rritjes së gliomës së patrajtuar, duke vlerësuar në mënyrë specifike normat specifike të përhapjes dhe invazionit për pacientët individualë (96). Këto parametra u treguan të jenë faktorë të rëndësishëm prognostikë të efikasitetit të terapisë dhe kohëzgjatjes e mbijetesës (97). Mandonnet dhe kolegët kanë studiuar besueshmërinë e këtij modeli në përcaktimin e dinamikës së LGG-ve, (98) dhe treguan se ajo është në përputhje me evolucionin linear të diametrit të tumorit mesatar (MTD) të vëzhguar në këto tumore përpara transformimit drejt një grade më të lartë.

Në studimin aktual, në vend që të përqëndrohem në evoluimin e densitetit të qelizave tumorale në hapësirë dhe kohë, ne modeluam drejtpërdrejt evolucionin dinamik të MTD duke përdorur ekuacionet diferenciale të zakonshme. Kjo zgjedhje na mundësoi të formulojmë modelin tonë duke përdorur një metodë të përzier me efekt ose popullsi ku të dhënat nga një popullatë pacientësh analizohen së bashku duke marrë parasysh ndryshueshmërinë midis individëve. Për të ndërtuar modelin tonë, ne supozuam se zvogëlimi i vazhdueshëm i vëllimit të vëzhguar në LGG pas ndërprerjes së kimioterapisë korrespondonte me normën e apoptozës natyrore të tumorit. Bazuar në këtë hipotezë, ne e formuluam modelin si sisteme të ekuacioneve diferenciale të zakonshme që dallojnë mes dy popullacioneve qelizore: një popullsi qelizash të ndjeshme ndaj trajtimit proliferativ

dhe një popullate qelizash qelizore rezistente ndaj trajtimit që spontanisht i nënshtrohet apoptozës.

Ne studim moren pjese 172 paciente me moshe mediane 40.7 vjeç. Rreth 39% e pacienteve kane oligodendroma, 20.3% e tyre oligoastrocitoma dhe 24.4% e tyre kane Astrocitoma. Vlerësimi i parametrave të modelit dhe vlerësimi i modelit u krye duke përdorur tre grupe pacientesh te trajtuara me radioterapi (22.7%), CCNU (54.7%) dhe me TMZ (22.7%).

Gliomat e grades se ulet janë tumoret progresive të karakterizuara nga rritja e vazhdueshme radiologjike para transformimit anaplastik [99]. Vlerësimi dinamik i DMT mesatareska vlerë të lartë prognostiake dhe është treguar të jetë një mjet i besueshëm për të vlerësuar ndikimin e kimioterapisë në kinetikë të rritjes së LGG [100]. Pas fillimit të kimioterapisë (temozolomide ose CCNU), shumica e LGG shfaqin rënie progresive të volumit që mund të zgjasë disa vite pas ndërprerjes së kimioterapisë, sidomos në pacientët e trajtuar me kimioterapinë PCV (101). Megjithëse kimioterapia e linjës së parë është përdorur gjithnjë e më shumë për të trajtuar LGG-të, në radhë të parë radioterapia mbetet trajtimi standard (102). Sidoqoftë, ndikimi i radioterapisë në kinetikë të rritjes së LGG mbetet për t'u përcaktuar plotësisht. Një nga objektivat e këtij studimi ishte vlerësimi i kinetikës së rritjes së LGG në një seri prej 39 pacientësh të trajtuar me radioterapi të linjës së parë. qe i plotësuan kriteret e përfshirjes ne studim.

Në të gjithë pacientet qe manifestuan një rënie të DMT pas radioterapisë, zvogëlimi i MTD u observua në vlerësimin e parë pas radioterapisë. Në një pacient, DMT u rrit brenda vitit të parë pas radioterapisë përpara se të fillonte të ulej. Pjerrësia mesatare e rënies se DMT pas radioterapisë ishte -4.5 mm / vit dhe kohëzgjatja mesatare e rënies së DMT pas fillimit të radioterapisë ishte 1.9 vjet.

Sipas kriterëve të RANO, niveli i përgjigjes ishte 43% (15% përgjigje të pjesshme dhe 28% përgjigje minore) në vlerësimin e parë pas radioterapisë (mesatare 3.6 muaj, diapazoni 1 -30 muaj) dhe 70% (36% përgjigje të pjesshme dhe 34% minore) në kohën e rënies maksimale të DMT (mediana 1.9 vjet, rang 0-8.1 vjet).

Rënia mesatare e vëllimit në vlerësimin e parë pas radioterapisë ishte - 21% dhe - 54% në kohën e përgjigjes maksimale të tumorit. Kohëzgjatja e zvogëlimit të MTD pas radioterapisë ishte më e gjatë në pacientët me codeletion 1p19q se në ato pa këtë ndryshim (5.3 vs 1 vit).

Mungesa e mutacionit në p53 u shoqërua gjithashtu me një ulje më të gjatë të rënies DMT pas radioterapisë (2.4 vs 1.8 vjet), ndërkohë që nuk u gjet asnjë lidhje e rëndësishme ndërmjet statusit të shprehjes IDH1-R132H dhe kohëzgjatja e zvogëlimit të DMT pas radioterapisë ose shkalles se përgjigjes së radioterapisë.

Asnjë shoqërim i rëndësishëm nuk është vërejtur mes kohëzgjatjes së zvogëlimit të DMT pas radioterapisë dhe moshës, llojit të kirurgjisë, nëntipit histologjik, madhësisë fillestare DMT, rritjes së kontrastit ose dozës totale të radioterapisë. Inspeksioni vizual i kurbave DMT pas radioterapisë sugjeroi që përgjigjet ndodhën

në dy faza: një fazë fillestare e rënies së shpejtë të DMT, e ndjekur nga një fazë e dytë e rënies së ngadalshme të DMT. Kjo hipotezë u testua përmes modelimit statistikor dhe kemi gjetur se një model që kombinon dy faza të rënies lineare (të shpejtë dhe të ngadaltë) përshtat më mirë kurbat individuale DMT se sa një model i bazuar në një rënie të vetme lineare. Midis 30 pacientëve që kishin rënie më shumë se një vit pas radioterapisë, këto dy faza mund të identifikoheshin lehtësisht në 26 pacientë.

Në këto pacientë, kohëzgjatja mesatare e fazës së përgjigjes fillestare dhe sekondare ishte 0.8 vjet (rangu 0.3-3.7 vjet) dhe 1.4 vjet (0.4-6 vjet) respektivisht. Rënia mesatare e DMT gjatë fazës fillestare ishte -7 mm/vit (rangu -63 deri -1.8 mm/vit) në krahasim me -1.8 mm/vit (rangu -6.7 deri -0.2 mm/vit) gjatë fazës sekondare. Nje gjetje interesante e studimjmit ishte qe pacientët me shkallën më të lartë të uljes së MTD gjatë fazës fillestare (> 7 mm/vit) kanë pasur një ulje më të shkurtër të MTD (1.9 vs 5.3 vjet) dhe një mbijetesë më të shkurtër (5.5 vs 11.6 vjet). Asnjë shoqërim i rëndësishëm nuk është vërejtur ndermjet shkallës së rënies DMT gjatë fazës fillestare pas radioterapisë dhe moshës, nëntipit histologjik, madhësisë fillestare të DMT ose vonesës përpara fillimit të radioterapisë.

Mbijetesa e përgjithshme sipas uljes së diametrit mesatar fillestar të tumorit (DMT) pas radioterapisë. Pacientët me një shkallë të lartë të uljes fillestare të DMT -së (>7 mm / vit, vija e nderprerë, n = 13) kishin një mbijetesë më të shkurtër të përgjithshme (5.5 vs 11.6 vjet) sesa ato me një shkallë të ulët të rënies fillestare DMT (<7 mm / vit, vija e pandërprere, n = 13).

Disa studime kanë raportuar një shkallë të përgjigjes së pjesshme prej 46-80% në LGG të trajtuara me radioterapi (103). Sidoqoftë, këto studime nuk kanë mundur të identifikojnë përgjigjen e zgjatur dhe te vazhdueshëm pas radioterapisë si një fenomen i zakonshëm për shkak se ato ishin të bazuara në CT. Në të vërtetë, një nga këto studime ka raportuar një kohë mesatare për përmirësimin maksimal radiografik prej vetëm 2.8 muajsh; kjo është në kontrast të thellë me kohën mesatare të përmirësimit maksimal radiografik prej 1.9 vitesh të raportuara në studimin aktual (104). Në studimin tonë, shkalla e përgjigjes (e pjesshme dhe minore) sipas kritereve të RANO ishte 43% në fund të radioterapise por 70% në kohën e përgjigjes maksimale. Në të kundërt, gjetjet tona janë në përputhje me një studim retrospektiv të fundit të MRI mbi 33 LGG që trajtohen me radioterapine e linjesse pare që raportoi një evolucion të ngjashëm të kinetikës së rritjes LGG (105). Në këtë studim, kohëzgjatja mesatare e rënies DMT, pjerrësia mesatare e zvogëlimit të DMT dhe zvogëlimi i vëllimit maksimal mesatar pas radioterapisë kanë tendencë të jenë më të mëdha se në serinë tonë, edhe pse rezultatet e të dy studimeve ishin brenda të njëjtit rang. Këto dallime ka të ngjarë të shpjegohen nga bias i përzgjedhës, sepse të dyja ishin studime retrospektive. Për shembull, në studimin e Pallud et al. (106), asnjë pacient nuk kishte një deficit neurologjik në fillimin e radioterapisë, ndërsa në studimin tonë, 28% e pacientëve kishin një deficit neurologjik në fillimin e trajtimit. Evolucioni i vëllimit LGG pas radioterapisë në studimin aktual ishte shumë i ngjashëm me atë të raportuar pas kimioterapisë (107).

Në të vërtetë, pas fillimit të kimioterapisë, shumica e LGG-ve shfaqën një rënie të zgjatur dhe të vazhdueshme të volumit. Aspekti i kurbave të DMT pas radioterapisë

u karakterizua në shumicën e pacientëve (26 nga 39 totali) nga një fazë fillestare e rënies së shpejtë të DMT, e ndjekur nga një fazë e rënies së ngadalshme të DMT; kjo gjetje është e ngjashme me ato të vërejtura në pacientët e trajtuar me kimioterapinë CCNU(108). Interesante, bazuar në një hipotezë se faza fillestare e rënies të shpejtë të DMT korrespondon me efektin e trajtimit në qelizat proliferuese të tumorit LGG dhe se faza më vonëshme korrespondon me efektin e vonuar mbi qelizat e heshtura të LGG, kohët e fundit është zhvilluar një model matematik që përshkroi me sukses kohëzgjatjen e DMT të LGG-ve të trajtuara me kimioterapi ose radioterapi [109]. Përveç kësaj, të ngjashme me atë që ka qenë raportuar në LGG trajtuar me temozolomide, kemi vërejtur se kohëzgjatja e rënies së DMT pas radioterapisë ishte më e gjatë në pacientët me një codeletion 1p19q dhe në ato pa shprehje p53 (110). Këto rezultate janë në përputhje me faktin se 1p19q codeletion dhe shprehja e p53 janë reciprokisht perjashtuese dhe me disa studime që kanë treguar se codeletion 1p19q është i lidhur me të gjatë mbijetesën pa progresion pas radioterapisë (111). Megjithatë, mekanizmat molekularë që qëndrojnë në themel të radiosensitivitetit më të madh të tumoreve të koduar me 1p19q mbeten të panjohura. Shprehja IDH1-R132H nuk kishte ndikim në kohëzgjatjen e zvogëlimit të DMT; megjithatë, ky rezultat duhet të merret me kujdes sepse nuk mund të vlerësojmë nëse LGG-et negative për IDH1-R132H ishin duke strehuar mutacionet IDH1 ose IDH2 alternative. Për më tepër, madhësia e mostrës së këtij studimi mund të jetë shumë e vogël për të zbuluar një efekt të tillë. Së fundmi, Pallud et al. raportoi se "pacientet me pergjigje të shpejtë" (LGG me më shumë se -10 mm/vit pas radioterapisë) kishin një mbijetesë pa progression dhe mbijetesë të përgjithshme me të ulet pas radioterapisë (112). Në serinë tonë, vetëm katër pacientë mund të klasifikohen me pergjigje të shpejtë.

Megjithatë, kemi vërejtur se pacientët me një shkallë të lartë të uljes së DMT gjatë fazës fillestare të rënies së shpejtë të MTD-së pas radioterapisë (më shumë se 7 mm/vit) kanë pasur një kohëzgjatje më të shkurtër të pergjigjes dhe një mbijetesë të përgjithshme më të ulet. Ky konstatim është në përputhje me hipotezën se faza e rënies së shpejtë të DMT korrespondon me efektin e radioterapisë në qelizat proliferuese: LGG me një shkallë të lartë të përhapjes do të arrijnë një pergjigje të shpejtë, por afatshkurter ndaj radioterapisë dhe do të kishte një mbijetesë të përgjithshme më të ulet. Meqë kohëzgjatja mesatare e fazës fillestare të rënies së shpejtë të DMT ishte 10 muaj, sugjerojmë që LGG me një rënie të shpejtë të DMT brenda vitit të parë pas përfundimit të radioterapisë duhet të monitorohen me kujdes, sepse ato mund të jenë në një rrezik në rritje të progresionit të shpejtë. Në përfundim, pavarësisht nga disa kufizime (madhësia e mostrës, dizajni retrospektiv, oraret e ndryshme të radioterapisë), studimi i tanishëm tregon se pas radioterapisë, LGG zakonisht shfaqin një rënie afatgjate dhe të vazhdueshme të volumit që mund të zgjasë disa vjet, veçanërisht në pacientët 1p19q të koduar. Përveç kësaj, studimi aktual tregon se vlerësimi i dinamikës së rritjes së LGG pas radioterapisë është i rëndësishëm për të vlerësuar siç duhet kohëzgjatjen e pergjigjes dhe për të identifikuar pacientët të cilët janë në rrezik më të lartë të progresionit të shpejtë.

Kimioterapia, volumet dhe shkalla e rritjes: Vlerësimi i pergjigjes pas kimioterapisë për LGG mbetet një çështje e vështirë dhe jo konsensuale. Për shumë vite, për LGG janë

perdorur kriteret e MacDonald-it, të krijuara për të vlerësuar gliomat e grades se III dhe IV (18) dhe të bazuara në matjet e përmirësuar të tumoreve në tomografi kompjuterike 2D ose rezonancë magnetike (në lidhje me vlerësimin e dozave klinike dhe steroide), pas përshtatjes. Kjo procedurë nuk lejon monitorimin objektivisht të evolucionit të tumorit nën trajtim dhe nënvlerëson numrin e pacienteve që i përgjigjen terapise. Kjo ishte e qartë për shumë studime të raportuara fillimisht (113-116) dhe si rrjedhojë janë propozuar rekomandime të reja (117). Këto të fundit nuk duken optimale duke konsideruar që mungojnë studimet e publikuara që kanë krahasuar llogaritjet e bazuara në matjet volumetrike të vetme, shumëdimensionale dhe forcën e korrelacioneve të tyre me rezultatin (PFS, OS) mungojnë dhe kështu që nuk ka shume të dhëna të bazuara në dëshmi për sistemin e preferuar të matjes. Ne nuk pajtohemi me këtë mendim sepse ne konsiderojmë se vlerësimi volumetrik është absolutisht i domosdoshëm për monitorimin e pacientëve të DLGG që marrin kimioterapinë. Përndryshe, rreziku është që të nënvlerësojnë në mënyrë dramatike përgjigjet dhe kështu të mos monitorojmë siç duhet kohëzgjatjen e trajtimit.

Ne këtu studim me Temozolomide (temodal) u trajtuan 39 (29.3%) paciente ndërsa me CCNU 94 (70.7%) paciente. Intervali nga shfaqja e simptomave të para deri në fillimin e trajtimit: ishte mediana = 17.3 muaj (0.9-214). Intervali kirurgji – fillim trajtimi: mediana = 3 muaj (0.25-87 muaj). Diametri mesatar për terapise: mediana 53.6 mm (rangu 21.9-95.9 mm). Mediana e cikleve për pacientet e trajtuar me TMZ ishte 13.5 (rangu 2-18) ndërsa për pacientet e trajtuar me CCNU ishte: 5 (rangu 2-6). Përgjigja maksimale për pacientet e trajtuar me TMZ u arrit pas 12 cikle (rangu 2 - 24) cikle ndërsa për pacientet e trajtuar me CCNU u arrit pas 6 cikle (rangu 4 - 6).

Pa përgjigje rezultuan 4 (10.3%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente të trajtuar me CCNU; Ecuri të qëndrueshme shfaqen 15 (38.5%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 31 (33%) paciente të trajtuar me CCNU;

Përgjigje ndaj trajtimit shfaqen 20 (51.3%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 51 (54%) paciente të trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre.

Me përgjigje rezultuan 24 (61.5%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 67 (71.3%) paciente të trajtuar me CCNU; Ecuri të qëndrueshme shfaqen 11 (28.2%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente të trajtuar me CCNU; Progresion shfaqen 4 (10.3%) paciente të trajtuar me TMZ dhe 15 (16%) paciente të trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre,

Ne lidhje me karakteristikat kinetike ditore verëhet që:

- rritja natyrale është $Me=0.0129$ mm/dite
- gjatë terapise ka reduktim të permasave $Me= -0.0139$ mm/dite
- rritja në progression është $Me=0.03$ mm/dite

Ne lidhje me karakteristikat kinetike vjetore verëhet që:

- rritja natyrale është $Me=5.3$ mm/dite
- gjatë terapise ka reduktim të permasave $Me= -5.7$ mm/dite
- rritja në progression është $Me=11.4$ mm/dite

Me rritje te permasave (hipersinjal) pa marrje kontrasti rezultuan 47 (35.3%) paciente ;
Marrje te re kontrasti : 38 (28.6%) paciente ; Rritje e permasave + marrje kontrasti : 48
(36.1%) pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.

Diametri para kimioterapise tek pacientet me Kontrast + HS ishte 52.4 (29 - 68), tek
pacientet me Kontrast ishte 72.5 (44 - 91) dhe tek pacientet me HS ishte 31.2 (17 - 53),
me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.Koha ne progression ishte me madhe ne grupin e
3-të 'ritje e permasave+marrje kontrasti' (1 > grupi 2> grupi 3).Pa diferenca te
rendesishme ne lidhje me anomalite molekulare 1p/19q deletuar:Trajtim Konkomitant :
radioterapi+kemioterapi moren 23 (17.3%) paciente;Vetem me Kemioterapi (nitrosurea)
u trajtuan moren 47 (35.3%) paciente;Shumica e pacienteve 63(47.4%),u trajtuan vetem
me Radioterapi, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.

*Histologjia:*pergjigja e Oligo II zgjat me shume ne kohe se AII+OAI Ndryshimi i
diametrit gjate trajtimit te linjes II:ChT: median= -0.016 mm/jour (-6 mm/vit) c)RT:
median = -0.027mm/jour (-11 mm/vit)

*Lokalizimi:*lokalizimi frontal = faktor prediktiv.102 (76.7 %) pacientë shfaqen progresion
te dyte (95%CI 68.58 – 83.58). U gjet qe pacientet qe jane trajtuar me Kontrast+HS kane
prognozen me te pafavorshme, me ndryshim sinjifikant krahasuar me pacientet e
tjere.Pacientet e trajtuar me Radioterapi kane PFS me te larte, por pa ndryshim sinjifikant
me pcientet e trajtuar me kemoterapi, Mediana ef PFS = 7.81muaj (rangu 0.33-
51.33).Nuk verehet ndryshim sinjifikant persa i perket mbijeteses ndermjet pacienteve te
trajtuar me kemioterapi dhe radioterapi.U gjet qe gjate fazes se terapise me
Temozolomide nuk ka rritje te tumorit; Pas nderprerjes se terapise verehet rritje e tumorit

Mosha e pacienteve ne simptomen e I-re para fillimit te CCNU eshte 34 (20-67) vjeç
ndersa e mosha e pacienteve pas trajtimit me CCNU eshte 40 (19-67) me ndryshim
statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.Mosha e fillimit te CCNU eshte 39.5 (24-70)
vjeç para fillimit te CCNU dhe pas trajtimit me CCNU eshte 44 (24-70) me ndryshim
statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.Me Oligodendrogliome jane 21 (52.5%)
paciente para trajtimit me CCNU ndersa pas CCNU jane 28 (51.9%) paciente;Me
Oligoastrocytome jane 4 (10.0%) paciente para trajtimit me CCNU ndersa pas CCNU
jane 6 (11.1%) paciente;Me Astrocytome jane 15 (37.5%) paciente para trajtimit me
CCNU ndersa pas CCNU jane 20 (37.0%) paciente;Nuk u gjet ndryshim statistikisht i
rendesishem persa i perket tipit histologjik te gliomave tek pacientet para dhe pas fillimit
te CCNU. DMT tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 47 (27-85) ndersa pas CCNU
ishte 50 (18-96), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.Koha e ndjekjes
tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 3.6 (1-9.2) ndersa pas CCNU ishte 3 (0.5-
12.5), pa ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.Intervali midis MRI, tek
pacientet para trajtimit me CCNU ishte 199 (66-472) ndersa pas CCNU ishte 89 (22-
416), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.Gjate terapise me CCNU
eshte verejtu zvogelim i DMT me -6 mm/vit. U gjet qe gjate fazes se terapise me CCNU
nuk ka rritje te tumorit. Pas nderprerjes se terapise verehet rritje e tumorit. Mediana e
kohezgjatjes se zvogelimit te DTM nen CCNU ishte 619 dite;Kohezgjatja a zvogelimit

te DMT per Astrocytomen ishte me e shkurter (377 dite) krahasuar me Oligodendromën (10038 dite), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.

Studimet nga Hoang-Xuan et al. [118] dhe Ricard et al. [119] ishin nga studimet e para më të rëndësishme duke pasur parasysh ndikimin e kimioterapisë në LGG. Autorët ishin, në të vërtetë, midis të parëve që raportuan një vlerësim të drejtpërdrejtë gjatësor volumetrik në një popullatë prej 107 pacientësh të trajtuar ekskluzivisht me temozolomid. Metoda e tre diametrave u përdor për të siguruar maturvolumet dhe diametrat mesatar tumor [120]. Gjatë trajtimit, ata zbuluan se më shumë se 60% e pacientëve arritën një përgjigje të minore ose të pjesshme. Në fillimin e trajtimit me TMZ, DMT u zvogëlua në 92% të pacientëve, duke demonstruar një fillim të hershëm të kemosensitivitetit (38 nga 39 pacientë që u monitoruan para, gjate dhe pas trajtimit manifestuan renie te kurbes se rritjes se DMT pas fillimit te kimioterapisë. Pas fazës fillestare të zvogëlimit të DMT dhe përkundër administrimit të vazhdueshëm të TMZ, tumoret e disa pacientëve filluan të rifillojnë përsëri rritjen, ndërsa të tjerët vazhduan të uleshin. Rritja e tumoreve ndodhi në 16.6% të tumoreve të koduara 1p19q dhe në 60.6% në tumoret e pa-klasifikuara. Tumoret që ekspresonin p53 kishin gjithashtu një shkallë shumë më të madhe të permiresimit (70.5% vs 25%). Evolucionin e DMT u testua gjithashtu pas ndërprerjes së TMZ. Në pjesën më të madhe të pacientëve mbetet e qëndrueshme ose nganjëherë vazhdon të ulet përkundër ndërprerjes së trajtimit. Megjithatë, shumica e tumoreve fillon të rritet sërish: niveli prej 59% e DMT-së rritet pas një ndjekjeje mesatare prej 200 ditësh pas ndërprerjes së TMZ (rang 60-630 ditë). Në literaturë janë raportuar gjithashtu studime retrospektive në lidhje me kimioterapinë pasuar nga rezeksioni kirurgjikal për LGG. Në studimet në të cilat ishin të disponueshme vetëm imazhet e printuara, është përdorur një teknikë me tre diametra. Gjithashtu është treguar se kimioterapia shkaktoi një reduktim të tumorit (rënia mesatare e vëllimit 38.9%) në 10/10 e rasteve (ipsilateral në gjashtë pacientë dhe në hemisferën kontralaterale në katër pacientë) [121].

V PËRFUNDIME

- Ne studim moren pjese 172 paciente me moshe mediane 40.7 vjeç (rangu 22.6-70 vjeç)
- 67 (39%) e pacienteve kane oligodendroma, 63 (20.3%) e tyre oligoastrocitoma dhe 42 (24.4%) e tyre kane Astrocitoma me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.
- 39 (22.7%) paciente jane trajtuar me radioterapi, 94 (54.7%) me CCNU dhe 39 (22.7%) me TMZ
- Rënie e MTD pas radioterapisë, është vërejtur në 95% te pacientëve. Kohëzgjatja mesatare e rënies së MTD ishte 1.9 vjet (rangu 0-8.1 vjet).
- Sipas kriterëve të RANO, shkalla e përgjigjeve të pjesshme dhe minore ishin 15 dhe 28% në vlerësimin e parë pas radioterapisë dhe 36% dhe 34% në kohën e rënies maksimale të DMT.
- Prania e një koeficienti 1p19q dhe mungesa e shprehjes së p53 u shoqëruan me kohe më të gjatë të rënies DMT (5.3 vs 1 vite, $p = 0.02$ dhe 2.4 vs 1.8 vjet) respektivisht, ndërkohë që asnjë lidhje nuk u gjet në mes IDH1-R132H shprehjes dhe kohëzgjatjes së zvogëlimit të DMT.
- Në shumicën e pacientëve, rënia e MTD pas radioterapisë ka ndodhur në dy faza: një fazë fillestare e rënies së shpejtë të MTD, e ndjekur nga një fazë e dytë e rënies së ngadalshme të MTD.
- Pacientët me një ulje të lartë të MTD gjatë fazës fillestare (7 mm / vit) kanë pasur një kohëzgjatje më të shkurtër të përgjigjes (1.9 vs 5.3 vite) dhe një mbijetesë më të shkurtër të përgjithshme (5.5 vs 11.6 vjet).
- LGG zakonisht shfaqin një rënie të zgjatur dhe të vazhdueshme të vëllimit pas radioterapisë. Pacientët të cilët reagojnë me shpejtësi duhet të monitorohen me kujdes, sepse ata janë në një rrezik më të lartë të përparimit të shpejtë.
- Me Temozolomide (temodal) u trajtuan 39 (29.3%) paciente ndersa me CCNU 94(70.7%) paciente.
- Intervali nga shfaqia e simptomave te para deri ne fillimin e trajtimit : mediana=17.3 muaj (0.9-214)

- Intervali kirurgji – fillim trajtimi: mediana=3 muaj (0.25-87 muaj)
- Diametri mesatar para terapise: mediana 53.6 mm (rangu 21.9-95.9mm)
- Mediana e cikleve per pacientet e trajtuar me TMZ ishte 13.5 (rangu 2-18) ndersa per pacientet e trajtuar me CCNU ishte : 5 (rangu 2-6)
- Pergjigja maksimale per pacientet e trajtuar me TMZ u arrit pas 12 cikle (rangu 2 - 24) cikle ndersa per pacientet e trajtuar me CCNU u arrit pas 6 cikle (rangu 4 – 6)
- Pa pergjigje rezultuan 4 (10.3%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente te trajtuar me CCNU;
- Ecuri te qendrueshme shfaqen 15 (38.5%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 31 (33%) paciente te trajtuar me CCNU;
- Pergjigje ndaj trajtimit shfaqen 20 (51.3%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 51 (54%) paciente te trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.
- Me pergjigje rezultuan 24 (61.5%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 67 (71.3%) paciente te trajtuar me CCNU;
- Ecuri te qendrueshme shfaqen 11 (28.2%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 12 (12.8%) paciente te trajtuar me CCNU;
- Progresion shfaqen 4 (10.3%) paciente te trajtuar me TMZ dhe 15 (16%) paciente te trajtuar me CCNU, pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre,.
- Ne lidhje me karakteristikat kinetike ditore verehet qe:
 - rritja natyrale eshte $Me=0.0129$ mm/dite
 - gjate terapise ka reduktim te permasave $Me= -0.0139$ mm/dite
 - rritja ne progression eshte $Me=0.03$ mm/dite
- Ne lidhje me karakteristikat kinetike vjetore verehet qe:
 - rritja natyrale eshte $Me=5.3$ mm/dite
 - gjate terapise ka reduktim te permasave $Me= -5.7$ mm/dite
 - rritja ne progression eshte $Me=11.4$ mm/dite
- Me rritje te permasave (hipersinjal) pa marrje kontrasti rezultuan 47 (35.3%) paciente ;

- Marrje te re kontrasti : 38 (28.6%) paciente;
- Rritje e permasave + marrje kontrasti : 48 (36.1%) pa ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.
- Diametri para kimioterapise tek pacientet me Kontrast + HS ishte 52.4 (29 - 68), tek pacientet me Kontrast ishte 72.5 (44 - 91) dhe tek pacientet me HS ishte 31.2 (17 - 53), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.
- Koha ne progression ishte me madhe ne grupin 'ritje e permasave+marrje kontrasti'
- Pa diferenca te rendesishme ne lidhje me anomalite molekulare 1p/19q deletuar:
- Trajtim Konkomitant : radioterapi+kemioterapi moren 23 (17.3%) paciente ;
- Vetem me Kemioterapi (nitrosurea) u trajtuan moren 47 (35.3%) paciente ;
- Shumica e pacienteve 63(47.4%),u trajtuan vetem me Radioterapi, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.
- Histologjia:pergjigja e Oligo II zgjat me shume ne kohe se AII+OAI
- Ndryshimi i diametrit gjate trajtimit te linjes II:
ChT: median= -0.016 mm/jour (-6 mm/vit)
RT: median = -0.027mm/jour (-11 mm/vit)
- Lokalizimi:lokalizimi frontal = faktor prediktiv.
- 102 (76.7 %) pacientë shfaqen progresion te dyte (95%CI 68.58 – 83.58)
- Pacientet qe jane trajtuar me Kontrast+HS kane prognozen me te pafavorshme, me ndryshim sinjifikant krahasuar me pacientet e tjere.
- Pacientet e trajtuar me Radioterapi kane PFS me te larte, por pa ndryshim sinjifikant me pacientet e trajtuar me kemoterapi, Mediana ef PFS = 7.81muaj (rangu 0.33-51.33).
- Nuk verehet ndryshim sinjifikant persa i perket mbijeteses ndermjet pacienteve te trajtuar me kemioterapi dhe radioterapi.
- U gjet qe gjate fazes se terapise me Temozolomide nuk ka rritje te tumorit
- Pas nderprerjes se terapise verehet rritje e tumorit

- Mosha e pacienteve ne simptomen e I-re para fillimit te CCNU eshte 34 (20-67) vjeç ndersa e mosha e pacienteve pas trajtimit me CCNU eshte 40 (19-67) me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre ($p=0.04$).
- Nuk u gjet ndryshim statistikisht i rendesishem persa i perket tipit histologjik te gliomave tek pacientet para dhe pas fillimit te CCNU
- DMT tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 47 (27-85) ndersa pas CCNU ishte 50 (18-96), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.
- Koha e ndjekjes tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 3.6 (1-9.2) ndersa pas CCNU ishte 3 (0.5-12.5), pa ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.
- Intervali midis MRI, tek pacientet para trajtimit me CCNU ishte 199 (66-472) ndersa pas CCNU ishte 89 (22-416), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.
- Gjate terapise me CCNU eshte verejtu zvogelim i DMT me -6 mm/vit.
- U gjet qe gjate fazes se terapise me CCNU nuk ka rritje te tumorit
- Pas nderprerjes se terapise verehet rritje e tumorit
- Mediana e kohezgjatjes se zvogelimit te DTM nen CCNU ishte 619 dite;
- Kohezgjatje a zvogelimit te DMT per Astrocytomen ishte me e shkurter (377 dite) krahasuar me Oligodendromen (10038 dite), me ndryshim statistikisht te rendesishem ndermjet tyre.
- Gliomat e grades se ulet do te progresojne
- Koha dhe shpejtesia e progresionit eshte e lidhur me shpejtesine e rritjes natyrale (intrinseke)
- Tre menyra progresioni te mundshme: rritje e permasave, marrje kontrasti dhe te dyja bashke
- Menyra e kombinuar e progresionit (marrje kontrasti dhe rritje e permasave) ka prognozen me te pafavorshme (agresivitet i larte biologjik)

VI REKOMANDIME

- Ky studim ilustron interesin potencial të modelimit të trajtimit LGG duke u nisur nga nje studim kinetik i rritjes se diametrit tumoral mesatar.
- Për më tepër, ky studim demonstroi se si këto modele mund të ndihmojnë në vendimin tone për momentin se **KUR?** do të ndermerret trajtimi dhe se **KE?** tip trajtimi do të përdoret.
- Gliomat e grades së ulët janë shembulli më tipik i menaxhimit në epokën e mjekësisë së personalizuar..
- Çdo trajtim adjuvant onkologjik ka afatet dhe karakteristika që e dallojnë nga njëra-tjetra. Për këtë arsye, kjo duhet të kthehet parasysh në menaxhimin e këtyre pacientëve.

VIII BIBLIOGRAFIA

1. Whittle IR. The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl2:ii31–6.
2. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:569–74.
3. Sanai N, Chang S, Berger MS. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*. 2011;115:948–65.
4. Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, Postma TJ, Vandertop WP, Mooij JJ, Boerman RH, Beute GN, Sluimer JD, Slotman BJ, Reijneveld JC, Heimans JJ. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8:810–8.
5. Ducray F. Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas in adults. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167:673–9.
6. Pouratian N, Schiff D. Management of low-grade glioma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:224–31.
7. Sofiotti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fréney M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W, European Federation of Neurological Societies. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17:1124–33.
8. Mohile NA, Forsyth P, Stewart D, Raizer JJ, Paleologos N, Kewalramani T, Louis DN, Cairncross JG, Abrey LE. A phase II study of intensified chemotherapy alone as initial treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: an interim analysis. *J Neurooncol*. 2008;89:187–93.
9. Lashkari HP, Saso S, Moreno L, Athanasiou T, Zacharoulis S. Using different schedules of Temozolomide to treat low grade gliomas: systematic review of their efficacy and toxicity. *J Neurooncol*. 2011;105:135–47.
10. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, Sardell S, Traish D, Gonsalves A, Wilkins P, Westbury C. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO II grade gliomas. *Ann Oncol*. 2003;14:1715–21.
11. Buckner JC, Gesme Jr D, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R. Phase III trial of procarbazine, lomustine and vincristine as initial therapy for patients with

- low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol.* 2003;21:251–5.
12. Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol.* 2003;14:1722–6.
 13. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol.* 2011;12:583–93.
 14. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Crinière E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broët P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3133–8.
 15. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, Kujas M, Mokhtari K, Taillibert S, Laigle-Donadey F, Carpentier AF, Omuro A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Guillemin R, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol.* 2007;61:484–90.
 16. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, Cornu P, Van Effenterre R, Alvord Jr EC, Capelle L. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2003;53:524–8.
 17. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, Maldonado IL, Beauchesne P, Fabbro M, Campello C, Gozé C, Rigau V, Moritz-Gasser S, Kerr C, Rudà R, Sofietti R, Bauchet L, Duffau H. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol.* 2012;106:353–66.
 18. Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R. Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas: improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:563–72.
 19. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, Hartmann C. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure.* 2012;21:194–7.

20. Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas – incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:81–111.
21. Hu A, Xu Z, Kim RY, Nguyen A, Lee JW, Kesari S. Seizure control: a secondary benefit of chemotherapeutic temozolomide in brain cancer patients. *Epilepsy Res.* 2011;95:270–2.
22. Ochszenbein AF, Schubert AD, Vassella E, Mariani L. Quantitative analysis of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation in patients with low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2011;103:343–51.
23. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, Starke RM, Pouratian N, Shaffrey ME, Schiff D. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;114:1617–21.
24. Taillandier L, Duffau H. Epilepsy and insular grade II gliomas: an interdisciplinary point of view from a retrospective monocentric series of 46 cases. *Neurosurg Focus.* 2009;27(2):E8.
25. Maschio M, Dinapoli L, Mingoia M, Sperati F, Pace A, Pompili A, Carapella CM, Vidiri A, Muti P. Lacosamide as add-on in brain tumor-related epilepsy: preliminary report on efficacy and tolerability. *J Neurol.* 2011;258:2100–4.
26. Vecht CJ, Wilms EB. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:663–9.
27. Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, Brandes AA, Bogdahn U, Macdonald DR, Forsyth P, Rossetti AO, Lacombe D, Mirimanoff RO, Vecht CJ, Stupp R. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology.* 2011;77:1156–64.
28. Moritz-Gasser S, Herbet G, Maldonado IL, Duffau H. Lexical access speed is significantly correlated with the return to professional activities after awake surgery for low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2012;107:633–41.
29. Aaronson NK, Taphoorn MJ, Heimans JJ, Postma TJ, Gundy CM, Beute GN, Slotman BJ, Klein M. Compromised health-related quality of life in patients with low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2011;29:4430–5.
30. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler HT, Lin M, Abrey LE. Cognitive functions in low-grade gliomas: disease and treatment effects. *J Neurooncol.* 2007;81:175–84.

31. Correa DD, Shi W, Thaler HT, Cheung AM, DeAngelis LM, Abrey LE. Longitudinal cognitive follow-up in low grade gliomas. *J Neurooncol.* 2008;86:321–7.
32. Taphoorn MJ, van den Bent MJ, Mauer ME, Coens C, Delattre JY, Brandes AA, Sillevius Smitt PA, Bernsen HJ, Frénay M, Tijssen CC, Lacombe D, Allgeier A, Bottomley A, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Health-related quality of life in patients treated for anaplastic oligodendroglioma with adjuvant chemotherapy: results of a European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:5723–30.
33. Liu R, Solheim K, Polley MY, Lamborn KR, Page M, Fedoroff A, Rabbitt J, Butowski N, Prados M, Chang SM. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide. *Neuro Oncol.* 2009;11:59–68.
34. Chang EF, Clark A, Smith JS, Polley MY, Chang SM, Barbaro NM, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS. Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J Neurosurg.* 2011;114:566–73.
35. Prabhu VC, Khaldi A, Barton KP, Melian E, Schneck MJ, Primeau MJ, Lee JM. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurol Clin.* 2010;28:1037–59.
36. Baehring JM, Marks PW. Treatment-related myelodysplasia in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol.* 2012;14:529–40.
37. Khasraw M, Bell D, Wheeler H. Long-term use of temozolomide: could you use temozolomide safely for life in gliomas? *J Clin Neurosci.* 2009;16:854–5.
38. Natelson EA, Pyatt D. Temozolomide-induced myelodysplasia. *Adv Hematol Vol.* 2010; Article ID 760402:5.
39. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2011;96:1692–9.
40. Dobrzy ska MM, Czajka U, Słowikowska MG. Reproductive effects after exposure of male mice to vincristine and to a combination of X-rays and vincristine. *Reprod Fertil Dev.* 2005;17:759–67.
41. Sitbon Sitruk L, Sanson M, Prades M, Lefebvre G, Schubert B, Poirot C. Unknown gonadotoxicity chemotherapy and preservation of fertility: example of temozolomide. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:660–2.

42. Palmieri C, Brock C, Newlands ES. Maintenance offertility following treatment with temozolomide for ahigh grade astrocytoma. *J Neurooncol.* 2005;73:185.
43. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervoussystem toxicity of common chemotherapeutic agents.*Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63:761–7.
44. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, Stovall M, HutchinsonR, Ginsberg J, Sklar C, Robison LL, ChildhoodCancer Survivor Study. Pulmonary complications insurvivors of childhood and adolescent cancer. A reportfrom the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.*2002;95:2431–41.
45. Sarganas G, Orzechowski HD, Klimpel A, Thomae M,Kauffmann W, Herbst H, Bronder E, Garbe E. Severesustained cholestatic hepatitis following temozolomidein a patient with glioblastoma multiforme: casestudy and review of data from the FDA adverse eventreporting system. *Neuro Oncol.* 2012;14:541–6.
46. Mandonnet E, Duffau H, Bauchet L. A new tool forgrade II glioma studies: plotting cumulative time withquality of life versus time to malignant transformation.*J Neurooncol.* 2012;106:213–5.
47. Klein M. Health-related quality of life aspects inpatients with low-grade glioma. *Adv Tech StandNeurosurg.* 2010;35:213–35.
48. Erickson BJ, Wood CP, Kaufmann TJ, Patriarche JW,Mandrekar J. Optimal presentation modes for detectingbrain tumor progression. *AJNR Am J Neuroradiol.*2011;32:1652–57.
49. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L,Konukoglu E, Duffau H, Capelle L. Computationalmodeling of the WHO grade II glioma dynamics:principles and applications to management paradigm.*Neurosurg Rev.* 2008;31:263–9.
50. Nelson SJ. Assessment of therapeutic response andtreatment planning for brain tumors using metabolicand physiological MRI. *NMR Biomed.*2011;24:734–49.
51. Guillevin R, Manuel C, Taillibert S, Capelle L,Costalal R, Abud L, Habas C, De Marco G, Hoang-Xuan K, Chiras J, Vallée JN. Predicting the outcomeof grade II glioma treated with temozolomide usingproton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer.*2011;104:1854–61.
52. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C,Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M,Vecht C, Karim AB, European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain TumorCooperative Group; European Organization forResearch and Treatment of Cancer RadiotherapyCooperative Group. Prognostic factors for survival inadult patients with cerebral low-grade glioma. *J ClinOncol.* 2002;20:2076–84.

53. Chang EF, Clark A, Jensen RL, Bernstein M, Guha A, Carrabba G, Mukhopadhyay D, Kim W, Liao LM, Chang SM, Smith JS, Berger MS, McDermott MW. Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System. *Clinical article. J Neurosurg.* 2009;111:203–10.
54. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ, Wu W, Buckner JC, Arusell RM, Curran WJ, Abrams RA, Schiff D, Shaw EG. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:218–24.
55. Vöglein J, Tüttenberg J, Weimer M, Gerigk L, Kauczor HU, Essig M, Weber MA. Treatment monitoring in gliomas: comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced and spectroscopic MRI techniques for identifying treatment failure. *Invest Radiol.* 2011;46:390–400.
56. Murphy PS, Viviers L, Abson C, Rowland IJ, Brada M, Leach MO, Dzik-Jurasz AS. Monitoring temozolomide treatment of low-grade glioma with proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer.* 2004;90:781–6.
57. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* 2003 Apr;53(4):524-8.
58. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO* Task Force. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1124-33.
59. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol.* 2007 May;61(5):484-90.
60. Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):251-5.
61. Lebrun C, Fontaine D, Bourg V, et al. Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol.* 2007 Apr;14(4):391-8.
62. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology.* 1996 Jan;46(1):203-7.
63. Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al. Successful treatment of low-grade oligodendroglioma tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer.* 2005 Feb 15;103(4):802-9.

64. Higuchi Y, Iwadate Y, Yamaura A. Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2384-6.
65. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*. 2007 May 22;68(21):1831-6.
66. Weller M. Chemotherapy for low-grade gliomas: when? how? how long? *Neuro Oncol*. 2010 Oct;12(10):1013.
67. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D, et al. Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol*. 2010 Oct;12(10):1078-82.
68. Tracqui P, Cruywagen GC, Woodward DE, Bartoo GT, Murray JD, Alvord EC, Jr. A mathematical model of glioma growth: the effect of chemotherapy on spatio-temporal growth. *Cell Prolif*. 1995 Jan;28(1):17-31.
69. Murray JD. *Mathematical biology*. 3rd ed. New York: Springer; 2002.
70. Swanson KR, Alvord EC, Jr., Murray JD. Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy. *Br J Cancer*. 2002 Jan 7;86(1):14-8.
71. Swanson KR, Bridge C, Murray JD, Alvord EC, Jr. Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion. *J Neurol Sci*. 2003 Dec 15;216(1):1-10.
72. Rockne R, Rockhill JK, Mrugala M, et al. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Phys Med Biol*. 2010 Jun 21;55(12):3271-85.
73. Harpold HL, Alvord EC, Jr., Swanson KR. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007 Jan;66(1):1-9.
74. Wang CH, Rockhill JK, Mrugala M, et al. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer Res*. 2009 Dec 1;69(23):9133-40.
75. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol*. 2006 Jun;78(2):179-85.

76. Mandonnet E, Jbabdi S, Taillandier L, et al. Preoperative estimation of residual volume for WHO grade II glioma resected with intraoperative functional mapping. *Neuro Oncol.* 2007 Jan;9(1):63-9.
77. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev.* 2008 Jul;31(3):263-9.
78. Claret L, Girard P, Hoff PM, et al. Model-based prediction of phase III overall survival in colorectal cancer on the basis of phase II tumor dynamics. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4103-8.
79. Lindstrom ML, Bates DM. Nonlinear mixed effects models for repeated measures data. *Biometrics.* 1990 Sep;46(3):673-87.
80. Samson A, Lavielle M, Mentre F. The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model. *Stat Med.* 2007 Nov 30;26(27):4860-75.
81. Ribba B, Watkin E, Tod M, et al. A model of vascular tumour growth in mice combining longitudinal tumour size data with histological biomarkers. *Eur J Cancer.* 2010.
82. Jacqmin P, Snoeck E, van Schaick EA, et al. Modelling response time profiles in the absence of drug concentrations: definition and performance evaluation of the K-PD model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007 Feb;34(1):57-85.
83. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7067-71.
84. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML et al (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 53:524–528
85. Ricard D, Idbaih A, Ducray F et al (2012) Primary brain tumours in adults. *Lancet* 379:1984–1996
86. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D et al (2010) Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 12:1078–1082
87. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A et al (2007) Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 61:484–490
88. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133

89. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D et al (2011) Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 12:583–593
90. Desestret V, Ciccarino P, Ducray F et al (2011) Prognostic stratification of gliomatosis cerebri by IDH1 R132H and INA expression. *J Neurooncol* 105:219–224
91. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al (2007) Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 68:1831–1836
92. F. Ducray • G. Kaloshi • C. Houillier • A. Idhah • B. Ribba • D. Psimaras • Y. Marie • B. Boisselier • A. Alentorn • L. Dainese • S. Navarro • K. Mokhtari • M. Sanson • K. Hoang-Xuan • Jean-Yves Delattre Ongoing and prolonged response in adult low-grade gliomas treated with radiotherapy *J Neurooncol* (2013) 115:261–265
93. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML et al (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 53:524–528
94. Ricard D, Idhah A, Ducray F et al (2012) Primary brain tumours in adults. *Lancet* 379:1984–1996
95. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D et al (2010) Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 12:1078–1082
96. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A et al (2007) Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 61:484–490
97. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133
98. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D et al (2011) Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol* 12:583–593
99. Desestret V, Ciccarino P, Ducray F et al (2011) Prognostic stratification of gliomatosis cerebri by IDH1 R132H and INA expression. *J Neurooncol* 105:219–224
100. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al (2007) Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology* 68:1831–1836

101. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML et al (2003) Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol* 53:524–528
102. Ricard D, Idbaih A, Ducray F et al (2012) Primary brain tumours in adults. *Lancet* 379:1984–1996
103. Peyre M, Cartalat-Carel S, Meyronet D et al (2010) Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 12:1078–1082
104. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A et al (2007) Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol* 61:484–490
105. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al (2010) Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 17:1124–1133
106. Bauman G, Pahapill P, Macdonald D et al (1999) Low grade glioma: a measuring radiographic response to radiotherapy. *Can J Neurol Sci* 26:18–22
107. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ et al (1993) A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 78:909–914
108. Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D et al (1995) Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 82:523–529
109. Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F et al (2012) Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 14:496–505
110. Ribba B, Kaloshi G, Peyre M et al (2012) A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clin Cancer Res* 18:5071–5080
111. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al (2006) Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24:2707–2714
112. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al (2006) Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and

- oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24:2715–2722
113. Macdonald DR, Cascino TL, Schold Jr SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol*. 1990;8:1277–80.
 114. Brada M, Viviers L, Abson C, Hines F, Britton J, Ashley S, Sardell S, Traish D, Gonsalves A, Wilkins P, Westbury C. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO II grade gliomas. *Ann Oncol*. 2003;14:1715–21.
 115. Buckner JC, Gesme Jr D, O’Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R. Phase II trial of procarbazine, lomustine and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol*. 2003;21:251–5.
 116. Pace A, Vidiri A, Galie E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, Canalini P, Giannarelli D, Jandolo B, Carapella CM. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma :clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol*. 2003;14:1722–6.
 117. van den Bent MJ, Wefel JS, Schiff D, Taphoorn MJ, Jaeckle K, Junck L, Armstrong T, Choucair A, Waldman AD, Gorlia T, Chamberlain M, Baumert BG, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Reardon DA, Wen PY, Chang SM, Jacobs AH. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas. *Lancet Oncol*. 2011;12:583–93.
 118. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Crinière E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broët P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3133–8.
 119. Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Lejeune J, Marie Y, Mandonnet E, Kujas M, Mokhtari K, Taillibert S, Laigle-Donadey F, Carpentier AF, Omuro A, Capelle L, Duffau H, Cornu P, Guillevin R, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol*. 2007;61:484–90.
 120. Mandonnet E, Delattre JY, Tanguy ML, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, Cornu P, Van Effenterre R, Alvord Jr EC, Capelle L. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003;53:524–8.

121. 2Blonski M, Taillandier L, Herbet G, Maldonado IL, Beauchesne P, Fabbro M, Campello C, Gozé C, Rigau V, Moritz-Gasser S, Kerr C, Rudà R, Sof fi etti R, Bauchet L, Duffau H. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol.* 2012;106:353–66.