

# Peaaju difussete astrotsütaarsete glioomide loomupärane invasiivsus

Andres Kulla<sup>1</sup>, Tambet Teesalu<sup>2</sup>, Toomas Asser<sup>2</sup> – <sup>1</sup>TÜ Kliinikumi patoloogiateenistus, <sup>2</sup>TÜ närvikliinik

## peaajukasvajad, difussete astrotsütaarsed glioomid, invasiivne kasv

Inimese astrotsütaarsetele glioomidele isemane invasiivne käitumine on üheks peamiseks probleemiks neuroonkoloogias. Astrotsütoomirakkude migratsioon on aluseks nende kasvajate ulatuslikule levikule närvisüsteemis, mis raskendab oluliselt kasvaja piiride kindlaksmääramist diagnostikas ning viib sageli kirurgilisele ja adjuvantravile vaatamata kasvajahäiguse retsidiveerumisele. Invasioonimehhanismide mõistmine on oluliseks ja ehk ka peamiseks eelduseks leidmaks potentsiaalseid ravistrateegilisi ründepunkte astrotsütaarse rea kasvajate efektiivseks käsitlemiseks lähitulevikus.

Glioomid on kõige sagedamini esinevad kasvajad närvisüsteemis (1, 2). Histogeneetilisel ürgnevad nad neuroektodermi koosseisu kuuluvatest neurogliia rakkudest. Eeskätt tänu neurofüsioloogia arengule teame kaasajal, et gliiarakud ei ole ainult närvikoe mehaaniliseks toeseks, vaid täidavad üliloolist osa ka närvirakkude funktsiooni tagamisel. Gliiarakkude kasvajalise transformatsiooni tulemuseks on astrotsütaarsete, oligodendrogliaalsete, ependümaalsete või ka segatüüpi glioomide teke. Teoreetiliselt võivad glioomid tekkida ükskõik millises kesknärvisüsteemi osas. Difussetele astrotsütoomidele on iseloomulik invasiivne kasv tuumorit ümbritsevasse närvikoosse, tendents postoperatiivseks retsidiveerumiseks ning kalduvus aja jooksul maligniseeruda.

### Peaaju glioomide diagnostika

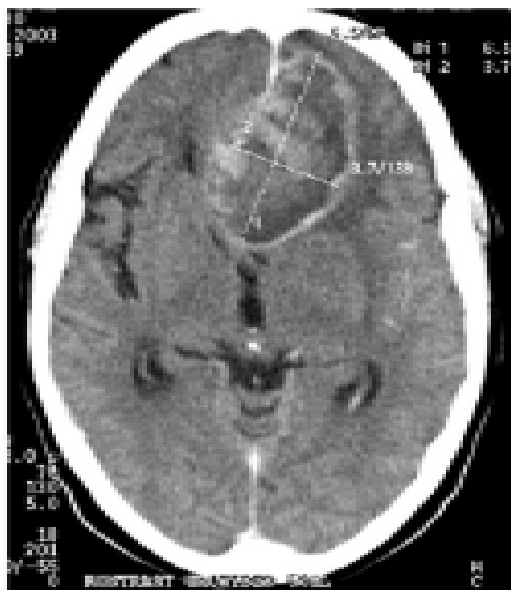
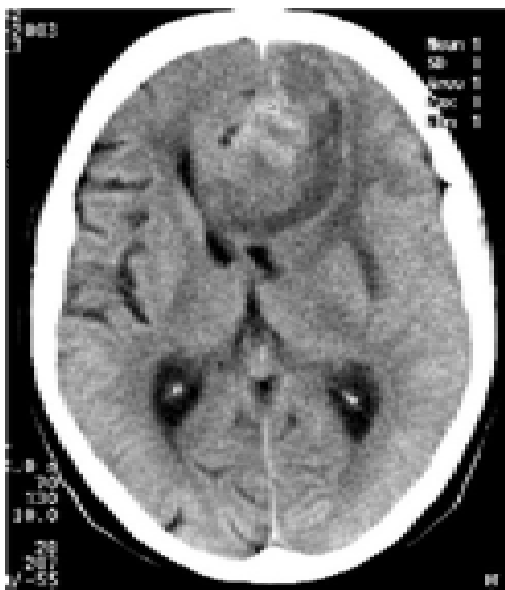
Peaaju glioomide esmasteks kliinilisteks sümptomiteks on intrakraniaalse rõhu tõusust tingitud esmalt vähene või mõõdukas peavalu ning nägemisnärvide turse. Sageli esinevad glioomide esimese sümptomina krambihoid, kusjuures need on enam iseloomulikud madala maliigsusastmega glioomidele, mille areng on olnud piisavalt aeglane ärritamaks ja muutmaks epileptogeenseks ümbritsevat peaajukude. Haigus võib alata ka aeglaselt süveneva mootorika ja

tundlikkuse häirega ning infiltreerivate glioomidega võib kaasneda olulisi mälu- ja isiksusehäireid. Oluliseks teguriks glioomide patofüsioloogias on hematoentsefaalse barjääri muutused. Sageli ümbritseb neid kasvajaid tursevöönd, mis on jälgitav kompuutertomograafilisel (KT) uuringul (vt jn 1).

Lahangumaterjale analüüsidest on näidatud, et glioomirakud infiltreerivad tunduvalt kaugemale KT või magnetresonantstomograafilise uuringu ülevõttel nähtava kasvajakolde piiridest. Kaasajal kasutatavad kaudse diagnostika meetodid ei võimalda siiski veel täpselt määrata glioomide infiltratsiooni piiri ega tuua nähtavale isoleeritud migreeruvaid kasvajakarke põhikoldest eemal. Astrotsütaarsete glioomide tegelike piiride määramine nõuaks rohkearvuliste biopaatide võtmist kasvajakolde ümbrusest, mis kliinilises situatsioonis tuleb harva arvesse.

### Elulemus ja retsidiveerumine

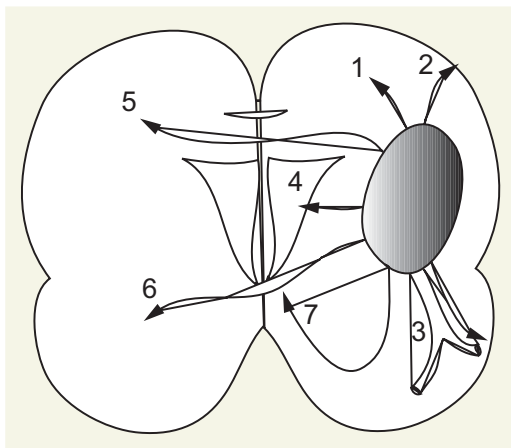
Valdav osa astrotsütaarse rea glioomidest on invasiivsed kasvajad ning enamik haigeid sureb primaarkasvaja operatiivse eemaldamise järel jääkkasvaja jätkuva kasvu tõttu algkolde piirkonnas. Üldise arvamuse kohaselt on astrotsütaarsete glioomide retsidiveerumise põhjuseks jääkkasvaja esinemine operatiivselt eemaldatud



**Joonis 1. Kompuutertomograafiline uuring multiformse glioblastoomi korral. Nooled osutavad tumori eeldatavale piirile, mis on lähtunud vasemast otsmikusagarast ning kasvanud läbi möhnkeha eesmise osa paremasse otsmikusagarasse. Vasemal natiivuuring, paremal uuring pärast kontrastaine manustamist. Mõlemal ülevõttel on näha tumorit ümbritsev tursevöönd.**

algkollet ümbritsevas ajukoes, mis omakorda viitab tõhusamate ravimeetodite kasutamise vajadusele neis piirkondades. Kuigi kasvaja algkolde võib

kirurgiliselt kogu nähtavas ulatuses eemaldada, arenevad siiski sageli hulgakoldelised astrotsütoomid algkoldest invasiooni teel juba eemaldunud kasvajakardudest (3). Esialgse ravi järel tekivad 20–30%-l maliigsete astrotsütoomidega haigetest hulgakoldelised kasvaja retsidiivid peaaegu (4). Vaatamata kiiritus- ja keemiaravile on kõrgmaliigsete astrotsütaarsete kasvajat, multiformsete glioblastoomidega patsientide keskmine elulemus vaid 9–12 kuud (5).



**Joonis 2. Gliomirakkude peamised migratsiooni- teed: 1 – difuusselt ümbritsevas närvikoes; 2 – subarahnoidaalruumis; 3 – piki veresoonte kulgu perivaskulaarsetes ruumides; 4 – subependümaalsele ja vatsakeste süsteemi; 5 – läbi möhnkeha vastaspoolkerasse; 6 – piki eesmist komissuuri vastaspoolkerasse; 7 – piki fornix'i kulgu.**

**Glioomide kasvuiseloomu tüübid** (vt jn 2)  
1940. a avaldas Scherer lahingumaterjalis diagnoositud 120 ravimata astrotsütaarse glioomi patomorfoloogilise kirjelduse analüüsi, milles ta leidis, et kuigi enamik neist tuumoritest näis makroskoopiliselt olevat hästi piiridunud, leiti histoloogilisel uurimisel pea kõigil juhtudel kasvajakardude lokaalse invasiooniga alasid algkollet ümbritsevas närvikoes. Kasvajakardud infiltrerisid närvikude piki veresoonte või valgeaine traktide kulgu (6). Just viimane kasvuiseloomu tingib sageli astrotsütoomide ulatusliku leviku peaaegu piki

optikusradiatsiooni, läbi mõhnkeha või eesmise komissuuri või ka mööda *fornix*'i kulgu samas või vastaspoolkeras. Kasvajarakud võivad migreeruda ka piki basaalmembraane subpiaalselt, kui tuumor on infiltreerinud peaja pinnale. Subarahnoidaalseid metastaase esineb 15–25%-l glioblastoomijuhtudest (7). Olles eelnevalt infiltreerinud subependümaalsele või soonpõimikusse, võivad astrotsütaarsed gliomirakud tungida vatsakeste süsteemi ning levida liikvori vahendusel. Kasvajarakkude levik võib aset leida nii passiivse edasikandumisena (nt pea-seljaaju vedeliku vahendusel) kui ka aktiivse migratsiooni teel (8). Eksperimentaalseid glioomide invasioonimudeleid kasutades on leitud, et esineb kaks glioomide "invasiivse" käitumise tüüpi. Esimene neist kujutab endast difuusset üksikute kasvajakude migratsiooni ümbritsevasse närvikoosse, teisel juhul aga migreeruvad gliomirakud piki veresoonte basaalmembraane perivaskulaarsetes Virchowi-Robini ruumides.

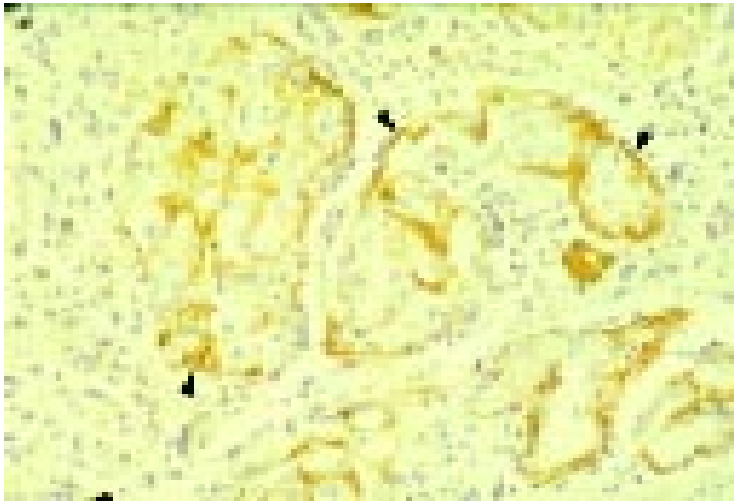
Madala histoloogilise maliigsusastmega difuused astrotsütoomid (GII) kasvavad algjärgus sageli normaalseid närvikoe struktuure infiltreerimata, neid vaid dislotseerides ning häirimata seotõttu oluliselt närvisüsteemi normaalseid funktsioone. Teades sellise kasvaja tegelikke piire, oleks võimalik tema kirurgiline eemaldamine, tekitamata patsiendile olulist neuroloogilist defitsiiti. Siiski on suur osa ka madala maliigsusastmega glioomidest juba algjärgus servaaladel difuuselt infiltreerivad tuumorid. Enamik kõrgema histoloogilise maliigsusastmega (G III–IV) astrotsütaarsetest gliomidest infiltreerib sageli peajaju olulisi funktsionaalseid piirkondi, mistõttu nende kasvajate radikaalne eemaldamine jätab enamasti alati haigele olulisi neuroloogilisi ärajäämanähte. Kõrgmaliigsete astrotsütaarsete glioomide puhul võib ka näiliselt hästi piirdunud kasvaja ümbruses alati leida ümbritsevat närvikude infiltreerivaid kasvajakarakke. Üksikuid infiltreerivaid kasvajakarakke ("partisanrakke", ingl "guerilla" cells) on leitud isegi kuni 7–9 cm kaugusel algkoldest või ka vastaspooles hemisfääris 50%-l astrotsütaarsetest gliomi-

dest (9). Ilmselt leiab selline kasvajakaliste üksikrakkude migratsioon aset juba astrotsütaarsete glioomide varases arengujärgus, pannes aluse hulgikordeliste ja mitut peajusagarat haaravate tuumorite kujunemisele (4). Samuti annab selline loomupärane invasiivsus alust rääkida astrotsütaarsetest glioomidest kui peaja süsteemselt tabavatest kasvajatest ning see seisukoht on tõenäoliselt olulise tähendusega uute ravistrateegiatega väljatöötamisel tulevikus. On ka näidatud, et migreeruvad gliomirakud üldiselt ei prolifereru, s.t ei jagune mitootiliselt (10). Oletatavasti on migreeruvad gliomirakud vähetundlikud radio- ja kemoterapeutiliste vahendite suhtes (11).

Vaatamata võimele ulatuslikult närvikude infiltreerida, ei välju astrotsütaarsed glioomid praktiliselt kunagi närvisüsteemi piiridest ega anna üldiselt närvisüsteemiväliseid metastaase. Sellise paradoksaalse käitumise põhjus võib olla gliomirakkude võimetuses läbida normaalse närvikoe veresoonte basaalmembraane või ka metastaseerumise ja selle käigus toimuva reimplantatsiooni tarbeks vajalike adhesioonimolekulide puudumises gliomirakkude pinnal (12).

### **Astrotsütaarsete glioomide invasioonimehhanismid**

Difussetele astrotsütoomidele üldiselt, sealhulgas ka madala maliigsusega astrotsütoomidele on omane ümbritsevat närvikude infiltreeriv kasv. Seega ei ole astrotsütaarset päritolu kasvajakude invasiivne käitumine tingimata seotud nende kasvajate pahaloomulisuse astmega. Arenevas närvisüsteemis on mitteküpsete neuroektodermaalsest koest pärinevate rakkude ulatuslik migratsioon võmetähendusega protsess pea- ja seljaaju keeruka struktuuri kujunemisel. Loomkatsetes on näidatud, et nii embrüonaalsed astrotsüüdid kui ka astrotsütaarsed kasvajakarakud omavad võimet migreeruda ulatuslikult läbi normaalse närvikoe. Seepärast arvatakse, et nii astrotsütaarsed gliomirakud kui ka mitteküpse närvisüsteemi rakud kasutavad ümbritsevas närvi-



**Joonis 3. Rakuvälise maatriksi valgu tenastiini ekspressioon multiformse glioblastoomi prolifereeruvates stroomaveresoontes (►). Immunohistokeemiline reaktsioon inimese tenastiini vastase monoklonaalse antikehaga (200kordne suurendus).**

koos liikumiseks samu mehhanisme (8). Astrotsütaarsete glioomirakkude migratsioon ja invasioon kujutab endast vähemalt kolmeetapilist protsessi.

### **1. Astrotsütaarsete kasvajakarade adhesioon rakuvälisele maatriksile.**

Gliomides, eriti maliigsetes astrotsütaarsetes gliomides on rakuvälise maatriksi (RVM) koosseis oluliselt erinev ja muutunud võrreldes normaalse närvikoega. Siin leidub stroomaveresoonte basaalmembraanides lisaks kollageen IV-le, fibronektiinile ja laminiinile ka tenastiini (vt jn 3), kasvajakarade ja veresoontevahelises maatriksis lisaks aga difuusselt ja enamasti fokaalselt tenastiini, vitronektiini, osteopontiini ja antiadhesiivset proteiini SPARC (ingl *secreted protein, acidic and rich in cysteine*), samuti BEHABi (ingl *brain enriched hyaluronan binding*), mis normaalselt ekspresseeruvad peamiselt vaid embrüogeneesi käigus, osaledes tõenäoliselt neuroektodermaalse koe mitteküpsede rakkude migratsiooniprotsessi modulatsioonis (13–17).

Maatriksi retseptorid on rühm rakkude adhesioonimolekule, mis spetsiifiliselt seonduvad RVMi komponentidega. Olulisemateks retseptoriteks

astrotsütaarsete gliomide adhesioonis maatriksile on integriinid ja CD44. On leitud, et integriinide  $\alpha 7$ ,  $\alpha v$ ,  $\alpha 3$  ja  $\beta 1$  ning  $\beta 3$  ahelate blokeerimine spetsiifiliste antikehadega pärsib gliomide invasiooni ümbritsevasse kudedesse, samas aga  $\alpha 5$  ahela blokaad stimuleerib tugevalt kasvajakarade migratsiooni (18). Olulisemateks gliomide invasiivset käitumist tagavateks integriinideks on peetud  $\alpha v$  ja  $\beta 1$  alaühikuid, millest  $\beta 1$  on näidatud osalevat migratsiooniprotsessis RVMil ja basaalmembraanide invasioonis nii *in vitro* kui ka glioomirakkude invasioonis ümbritsevasse närvikoosse *in vivo* (8).

Adhesioonimolekuli CD44 leidub nii normaalsel astrotsüütidel kui ka astrotsütaarsetel glioomirakkudel, prevaleerides siiski just viimastel. On näidatud, et CD44 osaleb rakkude adhesioonis erinevatele maatriksvalkudele, muu hulgas hüaluroonhappele, kondroitiinsulfaadile, laminiinile, fibronektiinile, kollageen I-le ja kollageen IV-le. CD44 vastu suunatud monoklonaalsed antikehadega ja oligonukleotiididega on invasioonikatsetes *in vitro* suudetud oluliselt pidurdada astrotsütaarsete glioomirakkude invasiooni (19).

**2. Rakuvälise maatriksi lõhustamine, proteolüüs.** Oluliseks mehhanismiks astrotsütaarsete gliomide invasiooniprotsessis on RVMi komponentide degradatsioon, milles osalevad proteolüütilised ensüümid ja nende inhibiitorid. Samas on ekstratsellulaarne maatriks reservuaariks nii kasvuteguritele kui ka proteolüütilistele ensüümidele ja nende inhibiitoritele, viimased osalevad kaudselt kasvajarakkude, aga ka endoteelirakkude adhesiooni- ja migratsiooni-protsesside regulatsioonis (20).

Proteaasid võivad mõjutada kasvajarakkude invasiivset käitumist mitmel erineval viisil (21):

1) lõhustada RVMi valke ja basaalmembraanide koostisosi, mis kujutavad endast barjääri migreeruvate kasvajarakkude teel, RVMi piiratud degradatsioon võimaldab kasvajarakkudel peaaegu liikuda perivaskulaarsetes ruumides ja piki valgeaine trakte;

2) lõhustada rakupinna adhesioonireseptoreid ja põhjustada kasvajarakkude vabanemist rakuväliselt maatriksilt.

Kasvajarakkude invasioon eeldab täpselt reguleeritud RVMi lõhustamist, kuna rakud vajavad migratsiooniks substraati, mille liikumine saaks toimuda. Esialgu võib paradoksaalsena näida asjaolu, et infiltreerivates kasvajatel on sageli ka proteaaside inhibiitorite produktsioon olulisel määral suurenenud. Sellega tagatakse aga kasvajarakkude tsükliline adhesioon rakuvälisele maatriksile, millele omakorda järgneb uuesti maatriksi ja adhesioonireseptorite fokaalne osaline degradatsioon. Nende protsesside koordineeritud ning reguleeritud vaheldumine ongi kasvajarakkude järjepideva liikumise aluseks invasiooni käigus.

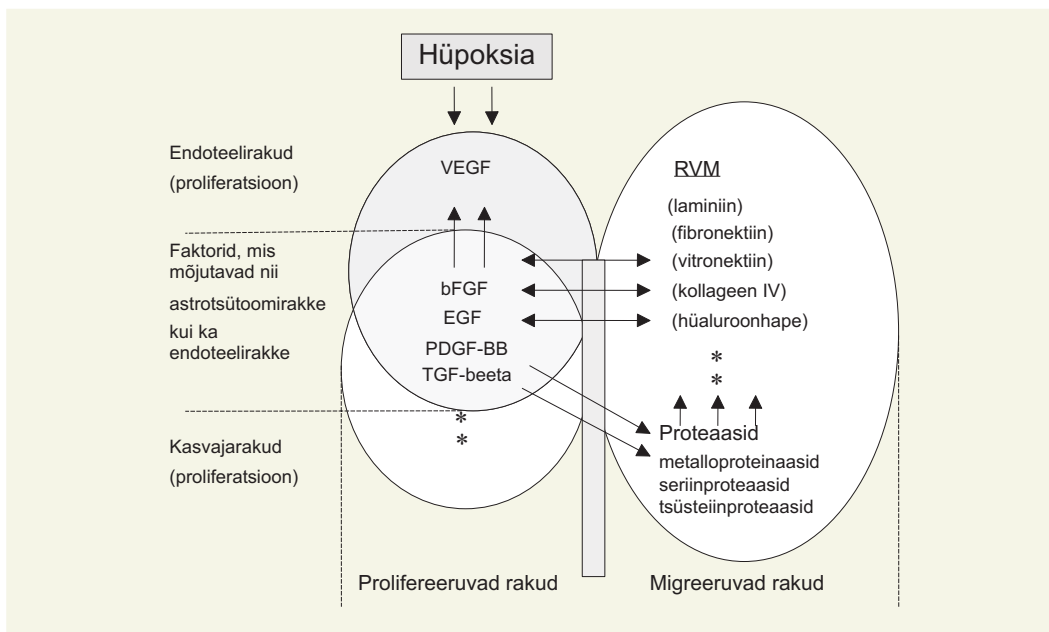
Plasminogeeni aktivaatori (PA) süsteem. Plasminogeeni aktivatsiooni peetakse oluliseks mehhanismiks, mille abil kasvajarakud invasiooni tagamiseks lõhustavad peritsellulaarseid stroomavalke (22). Peaaegu astrotsütaarsete gliomide invasioonis on oluliseks peetud eeskätt urokinaasi-tüüpi plasminogeeni aktivaatori ja tema inhibiitorite osa (23).

Maatriksmetalloproteaasid (MMPd) ja nende inhibiitorid. MMPde sekretsioon astrotsüütide poolt võib olla oluliseks proteolüütiliseks mehhanismiks astrotsüütide migratsiooni tagamisel embrüogeneesi, põletikuliste närvihaiguste ja astrotsütaarset päritolu kasvujate invasiooni käigus. On leitud, et astrotsütaarsete gliomirakkude migratsiooniprotsessis olulise tähendusega želatinaas A üleekspressiooniga samal ajal esineb kasvajarakkudes ka selle ensüümi inhibiitori TIMP-1 üleekspressioon (20, 24).

**3. Kasvajarakkude migratsiooniga seotud tsütoskeleti muutused.** Kasvajarakkude liikumise (lokomotsiooni) tagamisel on olulise tähendusega muutused rakkude karkassi moodustavas tsütoskeletis. Tähtsaimaks tuleb siinjuures pidada aktiini ümbermodelleerimist, mis on peamine mehhaaniline determinant kasvajarakkude migratsioonis ning mis on vahendatud gliomirakkude tsütoplasma membraani muutuste kaudu migratsiooni soodustavatel substraatidel (25).

### **Angiogenees astrotsütaarsetes gliomides, kasvutegurite seos invasiooniprotsessiga**

Kasvajate, sealhulgas astrotsütaarsete gliomide piisava varustatuse verega tagavad angiogeneesi käigus kasvaja koes kujunevad stroomaveresooned, mis on ka oluliseks kasvajarakkude migratsiooniteeks närvisüsteemis. Astrotsütoomirakud on võimelised produtseerima kasvutegureid, mis indutseerivad veresoonte kambiaalsete rakkude paljunemist ja selle kaudu angiogeneesi, seda pärsvivad aga angiogeneesi inhibiitorid (26). Kasvuteguritest võivad angiogeneesi indutseerida fibroblastide kasvutegur (bFGF), epidermaalsed kasvutegurid  $\alpha$  ja  $\beta$  (EGF- $\alpha$ , EGF- $\beta$ ), trombotsüütide kasvutegurite isovormid (PDGF) ja endoteelirakkude kasvutegur (VEGF). Nende hulgast on vaid VEGF spetsiifiliseks endoteelirakkude mitogeeniks. VEGFi produktsiooni kudedes indutseerivad hüpoksia ning mitmed spetsiifilised kasvutegurid. On leitud, et VEGF ja tema retseptorid (VEGFR-1 ja



**Joonis 4. Peamised seosed endoteelirakkude proliferatsiooni, gliomide kasvu ja invasiooni vahel (modifitseeritud allikast 8). VEGF osaleb vaid endoteelirakkude proliferatsioonis. Muud tsütokiinid (bFGF, EGF, PDGF ja TGF $\beta$ ) osalevad nii endoteelirakkude kui ka kasvajakude proliferatsioonis. Tsütokiinid võivad omakorda indutseerida proteaaside sekretsiooni, mille tulemuseks on RVMi degradatsioon, kasvajakude migratsioon ning mitmesuguste kasvutegurite vabanemine.**

VEGFR-2) osalevad närvisüsteemis embrüogeneesi käigus toimuvates angiogeneetilistes protsessides, mis lülituvad ära välja küpses närvikoos. Astrotsütaarsetes kasvajates aktiveeruvad angiogeneetilised mehhanismid uuesti (27). Lisaks on kasvajates leitud mitmeid angiogeneesi inhibeerivaid tegureid, nagu trombospondiin-1, 16 kD prolaktiin, interferoon- $\beta$ , trombotsüütide tegur 4 ja angiostatiin. Niisiis reguleeritakse angiogeneesi kasvajates nii indutseerivate kui ka inhibeerivate tegurite toimel ning angiogeneesi ulatuse astrotsütaarsetes gliomides määrab ära nende tegurite omavaheline tasakaal.

Astrotsütaarsete gliomide angio- ja strooma- geneesi induktsioonis ning regulatsioonis mängivad lisaks kasvajakudele olulist rolli ka kasvajakoes leiduvad makrofaagid. Aktiveeritud makrofaagid ja mikrogliaarakud on võimelised produtseerima ning sekreteerima kasvutegureid (bFGF, GM-CSF,

TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IGF-I, PDGF, VEGF) ja teisi monokiine (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , substants P, prostaglandiinid, interferoonid, trombospondiin-1), samuti proteolüütilisi ensüüme, mistõttu nad võivad mõjutada nii angiogeneesi kui ka gliomirakkude migratsiooni erinevaid faase (28). On leitud, et RVMi valgu tenastiini ekspressioon korreleerub makrofaagide infiltratsiooniga maliigsetes astrotsütaarse rea gliomides (13).

#### **Võimalikud seosed gliomide kasvu, invasiooni ja angiogeneesi vahel (vt jn 4)**

Kasvajakude migratsioon kujutab endast kasvutegurite, RVMi komponentide, adhesioonireseptorite ja tsütoskeleti koostisosade koordineeritud kompleksse omavahelise toimimise tulemust. Kõik need tegurid mõjutavad astrotsütaarsete gliomide kasvu, rakkude invasiooni ümbritsevasse närvikoosse ja vaskulaarse strooma teket. Astrotsütaarsete gliomide kasvuga on

seotud ka tuumori poolt indutseeritud angiogeneesi, kuid seosed angiogeneesi ja kasvajakude migratsiooni vahel pole lõplikult defineeritud. Nii on spetsiifilised angiogeneetilised tegurid võimalised indutseerima ka kasvajakude paljunemist. Sellised kasvutegurid aga nagu EGF, FGF, TGF- $\alpha$  on lisaks astrotsütoomirakkude migratsioonile võimalised indutseerima ka angiogeneetiliste tegurite, peamiselt VEGFi sekretsiooni. Mitmed kasvuteguritest on võimalised indutseerima proteolüütiliste ensüümide sekretsiooni, mis omakorda toob kaasa rakuvälise matriksi ümberehitumise, tagades sellega kasvajakudele võimaluse liikuda läbi ümbritseva matriksi.

## Kokkuvõte

Kasvajakude invasiooniprotsesside mõistmine difuusete astrotsütaarsete glioomide patogeneesis on eelduseks võimalike terapeutiliselt rünnatavate "märklaudemehhanismide" leidmisel. Astrotsütaarsete kasvajate ravi edukus sõltub edaspidi muu hulgas invasioonimehhanismide komplekssest mõjutamisest vahenditega, mis toimivad erinevate kasvutegurite, rakuvälise matriksi komponentide kui ka proteolüütiliste ensüümide moduleerimise kaudu. Uued võimalikud anti-proteolüütilised, anti-angiogeneetilised, anti-migratoorsed ja kasvutegureid mõjutavad astrotsütaarsete kasvajate ravimeetodid on kaasajal intensiivse teadusliku uurimise objektiks.

**Tänuavaldus.** Artikli valmimist on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 5446) ja Ernst Jaaksoni mälestusfond.

## Kirjandus

1. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 2000;88:2887.
2. Liigant A, Kulla A, Asser T, Kaasik AE. Epidemiology of primary CNS tumours in Estonia. *Neuroepidemiol* 2000;19:300-11.
3. Gaspar LE, Fischer BJ, MacDonald D, Leber DB, Halperin EC, Schold SC, Cairncross JG. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:55-7.
4. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg* 1963;20:122-6.
5. Liigant A, Kulla A, Linnamägi U, Asser T, Kaasik AE. Survival of patients with primary CNS tumors in Estonia. *Eur J Cancer* 2001;37:1895-903.
6. Scherer HJ. The forms of growth in gliomas and their practical significance. *Brain* 1940;63:1-35.
7. Enger P, Maheraspan R, Bjerkvig R, Lund-Johansen M. Cell spread in the central nervous system: anatomical considerations. In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum ML, eds. Brain tumour invasion: biological, clinical and therapeutic considerations. New York: Wiley-Liss Inc; 1998.p.375-87.
8. Bjerkvig R, Lund-Johansen M, Edvardsen K. Tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system. *Curr Opin Oncol* 1997;9:223-9.
9. Kelly P, Daumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 1987;66:865-74.
10. Pilkington GJ. The role of extracellular matrix in neoplastic glial invasion of the nervous system. *Brazilian J Med Biol Res* 1996;29:1159-72.
11. Schiffer D, Cavalla P, Pilkington GJ. Proliferative properties of malignant brain tumors. In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum ML, eds. Brain tumour invasion: biological, clinical and therapeutic considerations. New York: Wiley-Liss Inc; 1998.p.161-85.
12. Laws ER, Goldberg WJ, Bernstein JJ. Migration of human malignant astrocytoma cells in the mammalian brain: Scherer revisited. *Int J Devel Neurosci* 1993;11:691-7.
13. Kulla A, Liigant A, Piirsoo A, Rippin G, Asser T. Tenascin expression and cells of monocyte lineage: relationship in human gliomas. *Mod Pathol* 2000; 13:56-67.

14. Gladson CL, Wilcox JN, Sanders L, Gillespie GY, Cheresch DA. Cerebral microenvironment influences expression of the vitronectin gene in astrocytic tumors. *J Cell Sci* 1995;108:947–56.
15. Saitoh Y, Kuratsu J, Takeshima H, Yamamoto S, Ushio Y. Expression of osteopontin in human glioma. Its correlation with the malignancy. *Lab Invest* 1995; 72:55–63.
16. Porter PL, Sage EH, Lane TF, Funk SE, Gown AM. Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J Histochem Cytochem* 1995;43:791–800.
17. Jaworski DM, Kelly GM, Piepmeier JM, Hockfield S. BEHAB (brain enriched hyaluronan binding) is expressed in surgical samples of glioma and in intracranial grafts of invasive glioma cell lines. *Cancer Res* 1996;56:2293–8.
18. Tysnes BB, Larsen LF, Ness GO, Mahesparan R, Edvardsen K, Garcia-Carbera I, Bjerkvig R. Stimulation of glioma-cell migration by laminin and inhibition by anti- $\alpha$ 3 and anti- $\beta$ 1 integrin antibodies. *Int J Cancer* 1996;67:777–84.
19. Koochekpour S, Pilkington GJ, Merzak A. Hyaluronin acid/CD44H interaction induces cell detachment and stimulates migration and invasion of human glioma cells in vitro. *Int J Cancer* 1995;63:450–4.
20. Birkedal-Hansen H. Proteolytic remodeling of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:728–35.
21. Frosch BA, Sloane BF. The role of proteolytic enzymes in brain tumor infiltration. In: Mikkelsen T, Bjerkvig R, Laerum OD, Rosenblum ML, eds. *Brain tumour invasion: biological, clinical and therapeutic considerations*. New York: Wiley-Liss Inc; 1998.p.275–300.
22. Teesalu T. Molecular mechanisms of mouse trophoblast invasion. Academic dissertation. Helsinki: Yliopistopaino. 1999.
23. Bhattacharya A, Lakka S, Mohanam S, Boyd D, Rao JS. Regulation of the urokinase-type plasminogen activator receptor gene in different grades of human glioma cell lines. *Clin Cancer Res* 2001;7:267–76.
24. Lampert K, Machein U, Machein MR, Conca W, Peter HH, Volk B. Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in human brain tumors. *Am J Pathol* 1998;153:429–37.
25. Giese A, Rief MD, Loo MA, Berens ME. Determinants of human astrocytoma migration. *Cancer Res* 1994;54:3897–904.
26. Folkman J. Tumor angiogenesis. In: Holland JR, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR, eds. *Cancer medicine*. 3<sup>rd</sup> ed. Malvern: Lea&Febiger; 1993.p.153–70.
27. Plate KH, Risau W. Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 1995;15:339–47.
28. Sunderkötter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;55:410–22.

## Summary

### Inherent invasiveness of diffuse astrocytic gliomas

Inherent invasiveness of human diffuse astrocytomas is one of the major problems in daily practice in neurooncology. The invasive properties of malignant astrocytic glioma cells are responsible for systemic spreading of these cells in the central nervous system, complicating the diagnosis of astrocytic gliomas and leading to the failure of standard local treatment modalities.

Detailed understanding of the complex mechanisms of astrocytoma invasion will serve as a prerequisite for detection and validation of intra- and extracellular targets, which could be attacked by new and more effective complex therapeutic strategies.

Andres.Kulla@kliinikum.ee