

Glejak wielopostaciowy (GM, glioblastoma multiforme) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem OUN i zarazem nowotworem pochodzenia glejowego o najbardziej agresywnym przebiegu klinicznym i złym rokowaniu. Pomimo intensywnych badań molekularnych i immunohistochemicznych oraz wielu działań terapeutycznych, średnia przeżywalność pacjentów wynosi nadal poniżej roku życia. Zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* GM charakteryzuje się dużą odpornością na leczenie w porównaniu z innymi nowotworami. Czynniki prognostyczne w GM są kontrowersyjne i nie do końca ustalone. Za jeden z najważniejszych jest uznawana mutacja *PTEN* oraz amplifikacja *EGFR*, a w szczególności z nadekspresją regionu III (*EGFR vIII*), zmiany polimorfizmu genu *EGF*, wzrost poziomu cząsteczek uczestniczących w aktywacji drogi *PI3K/AKT* oraz utrata ramienia krótkiego chromosomu 6q i 10q.

Charakterystyka zaburzeń genowych i markerów molekularnych, korelująca z przebiegiem klinicznym, jest konieczna w przypadku doboru nowych metod leczniczych, które mogą polepszyć wyniki leczenia. Podobnie jak w przypadkach skąpodrzewiaka oraz GM ze zróżnicowaniem oligodendrytycznym, guzy z delecją 1p i 19q wykazują znacznie lepszą odpowiedź na chemioterapię, niż guzy bez obecności tych zaburzeń. Ostatnie badania z użyciem analizy mikrosiatek DNA (*microarray analysis*) pozwoliły na wyodrębnienie kilkuset nowych genów, wykazujących zwiększoną ekspresję w GM (WHO GIV) w porównaniu z astrocytoma pilocyticum (WHO GI). Ta niezwykła złożoność nowo zidentyfikowanych genów stwarza potrzebę wyodrębnienia nowego profilu molekularnego glioblastoma, w powiązaniu z obrazem histopatologicznym i przebiegiem klinicznym choroby. Stwarza to nowe szanse diagnostyczne oraz terapeutyczne. W obecnym stanie wiedzy najbardziej obiecującym celem terapii wydaje się być kinaza *PI3*, uczestnicząca w regulacji mechanizmu inaktywacji genów supresorowych *P27^{KIP}/PTEN* oraz przeciwko *EGFR* u pacjentów *EGFR (+)/P53 (-)*.

Słowa kluczowe: glejak wielopostaciowy, czynniki prognostyczne, zaburzenia genetyczne.

Zaburzenia molekularne w glejaku wielopostaciowym

– nowe kierunki badań i perspektywy

Molecular alterations in glioblastoma multiforme: new directions and prospects

Dorota Jesionek-Kupnicka, Grażyna Pasz-Walczak, Robert Kubiak, Radziśław Kordek

Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

WSTĘP

Glejak wielopostaciowy (GM – *glioblastoma multiforme*) pod względem zaburzeń molekularnych jest nowotworem bardzo złożonym, różniącym się profilem molekularnym i epidemiologicznym. W kancerogenezie GM uczestniczy szereg genów supresorowych, takich jak *PTEN*, *TP53*, *RB1*, *CDKN2a*, *CDKN2B*, *P14^{ARF}* oraz amplifikacja różnych protoonkogenów *EGFR*, *CDK4*, *MDM2*, *PDGFRA*. Współczesna klasyfikacja WHO wyróżnia 3 stopnie złośliwości glejaków rozlanych (G2-G4), na podstawie cech histopatologicznych i przewidywanego przeżycia chorych, a glejak wielopostaciowy jest najbardziej złośliwym guzem glejowym, złożonym z nisko zróżnicowanych nowotworowych astrocytów [1]. Ze względu na różny mechanizm genetyczny, profil epidemiologiczny oraz różną odpowiedź na leczenie wyróżnia się, tzw. wtórny GM, który rozwija się wskutek progresji z preegzystentnych glejaków WHO GII i GIII, częściej u ludzi młodych poniżej 45. roku życia oraz tzw. pierwotny GM powstającym *de novo*, z krótkim wywiadem klinicznym, częściej u osób starszych [2]. Wtórny *glioblastoma* związany jest z mutacją *P53* oraz utratą heterozygotyczności (LOH, *loss of heterozygosity*) na chromosomie 17p, 10q, 19q. Pierwotny GM jest związany z amplifikacją lub nadekspresją *EGFR* oraz *MDM2*, LOH 10p i 10q, delecją *P16*, mutacją *PTEN* [3]. Do

najczęstszych zaburzeń genetycznych w GM należy utrata heterozygotyczności na chromosomie 10 (80–95 proc.) [4, 5].

Na poziomie funkcji genów oba typy *glioblastoma* łączą podobne zaburzenia: uszkodzenie funkcji bądź to przez mutację *P53*, bądź przez amplifikację *MDM2* lub *MDM4* lub inaktywację *P14^{ARF}* [6, 7]. Znany jest również mechanizm alternatywnego *splicingu* *MDM2* z akumulacją *TP53*, bez mutacji tego genu [8]. Podobnie zaburzenia kontroli cyklu komórkowego na drodze zależnej od genu *RB1* w obu typach GM zależą od amplifikacji *CDK4*, *CDK6*, *CCND1* lub *CCND3*, heterozygotycznej delecji lub hipermetylacji *CDKN2A* i *CDKN2B* oraz zmian *RB1* [6, 9, 10]. Natomiast różnice pomiędzy obu typami, wg najnowszych badań, dotyczą ekspresji w pierwotnych glioblastoma genów uczestniczących w angiogenezie m.in. *VEGF*, *fms-related tyrosine kinase 1* i *IGFBP2* [11].

BADANIA Z UŻYCIEM MIKROMACIERZY DNA

Badania z użyciem mikromacierzy DNA pozwoliły na weryfikację poglądów, dotyczących patogenezy i cech klinicznych w innych nowotworach, takich jak chłoniaki, szczególnie w chłoniaku B z dużych komórek (DLBCL) [12], raku gruczołu piersiowego [13], czerniaku złośliwym [14]. W guzach

Glioblastoma multiforme (GM, WHO GIV) is the most common primary tumor of the central nervous system with the most aggressive clinical course and fatal prognosis. Despite the intensive molecular and immunohistochemical investigations, and treatment efforts, a median survival still remains below one year. Both in vivo and in in vitro studies GM features significant resistance to the treatment in comparison to other neoplasms. The prognostic factors in glioblastoma are still controversial and not yet well established including PTEN mutations, EGFR amplification, especially with EGFRvIII overexpression, alterations in polymorphism of the EGF gene, the increase of activity of the proteins in the PI3K/Akt pathway, 6q and 10q deletions are the strongest indicators of a poor prognosis. Molecular profiling of GM may define the critical genetic alterations underlying its pathogenesis and marked resistance to therapy. Furthermore, elucidation of these critical molecular events should identify the most suitable pathways to be targeted with the novel therapy. The most promising target in glioma therapy seems to be a PI3-kinase regulated genetic pathway P27^{KIP1}/PTEN. and anti-EGFR in EGFR [+]/P53 [-] patients. As oligodendrogliomas and GM displaying oligodendroglial features, tumors with 1p and 19q deletions show better therapeutic responsiveness to chemotherapy. Recently, gene microarray analysis has further demonstrated a different expression patterns of a several hundred of genes in the GM and low-grade gliomas. Microarray analysis is a very effective method to obtain gene expression profiling in tumors.

Key words: glioblastoma multiforme, prognostic factors, molecular alterations.

pochodzenia astrocytarnego, szczególnie w glioblastoma wydają się mieć szczególne znaczenie ze względu na możliwość ingerencji terapeutycznej w mechanizmy progresji w tych nowotworach lub na poziomie ekspresji genów w GM, powstającym *de novo*.

Badania z użyciem mikrosiatek DNA (*microarray analysis*) pozwoliły na identyfikację nowych genów, uczestniczących w mechanizmie progresji glejaków o niższym stopniu złośliwości do GM, niektóre z nich szczególnie częściej dotyczyły GM na poziomie transkrypcyjnym (*COL4A2, FOXM1, MGP, TOP2A, CENPF, IGFBP2, VEGFA, ADD3, CAMK2G*) [15]. Te, jak do tej pory nieliczne, badania wskazują na szczególną rolę zaburzeń ekspresji genu *IGFBP2* (*insulin-like growth factor binding protein 2*) [16, 17]. W liniach komórkowych glioblastoma z nadekspresją *IGFBP2*, wzrost ekspresji genów odpowiedzialnych za inwazję, m.in. ekspresji metaloproteinazy-2 podścieliska (*MMP-2*), wskazuje na dużą rolę tego genu w procesie miejscowej inwazji nowotworu [18]. Badania Rickmana i wsp. z użyciem analizy mikrosiatek wykazały niezwykle złożoność zaburzeń genetycznych w GM obejmujących 167 genów, poprzednio nie wiązanych z GM [19]. Są to grupy genów odpowiedzialnych za naprawę, replikację i zachowanie prawidłowego DNA (np. *MCM2, TOP2A, PCNA*), geny cyklu komórkowego (*CKS2, CDC20, CDK4, CDKN3*), regulacji transkrypcji, translacji (*FOXG1B, TLSH/CHOP, FOXMBL2*), genów receptorów i sygnałów transdukcji m.in. (*GPR37, IGFBP2, SDC1*), zahamowanie apoptozy (*API4-survivin, TXN*), geny stresu komórkowego (*HSPB1 – heat shock protein*), degradację białek (*UBCH10, E2-EPF – ubiquitin carrier protein*), podścielisko zewnątrzkomórkowe (*TGFB1 – transforming growth factor; HXB – tenascin C*), cytoskeleton (*MYLK – myosin; TUBB4, TUBG1 – tubulin beta 4, gamma 1, CALD1 – caldesmon, FLNA – actin-binding protein-280*), adhezji komórkowej (*CD24, VCAM1 – vascular cell adhesion molecule 1*), homeostazę (*CA2 – carbonic anhydrase II*), białka mitochondrialne (*TFSM-Ts translation elongation factor*), transport jądrowy (*KPNA2 – karyopherin α 2*) oraz gen o nieznannej funkcji *MEST* (*Mesoderm specific transcript [mouse] homolog*) [19].

CZYNNIKI ROKOWNICZE

Pomimo intensywnych badań molekularnych i immunohistochemicznych oraz wielu działań terapeutycznych, średnia przeżywalność pacjentów wynosi nadal poniżej roku życia [20]. Istniejące różnice w przeżywalności wśród chorych oraz duża odporność na leczenie w porównaniu z innymi nowotworami, skłaniają do poszukiwania nowych czynników rokowniczych. Do najważniejszych *klasycznych* czynników rokowniczych należy wiek, płeć, wielkość guza i jego lokalizacja, rozległość zabiegu operacyjnego, ocena stanu ogólnego wg Karnofsky'ego oraz sposoby leczenia po wycięciu lub biopsji guza [20, 21]. Badania korelacji najczęstszych zaburzeń genetycznych z przeżywalnością chorych nie przyniosły oczekiwanych i jednoznacznych rezultatów. Kontrowersje dotyczą znaczenia rokowniczego oraz nadekspresji P53 – część badań wskazuje na powiązanie z krótszym całkowitym przeżyciem [22], inne badania nie wykazały związku [23, 24].

Prognostyczne znaczenie amplifikacji/nadekspresji EGFR jest również kontrowersyjne. EGFR może ulegać amplifikacji (w 46–50 proc.) lub nadekspresji (97,5 proc. przypadków z amplifikacją) i różnym mutacjom, z których najczęstsza dotyczy regionu III *EGFRvIII* oraz typu dzikiego *EGFRwt*. Większość badań wskazuje na negatywny wpływ zmian *EGFR* na całkowite przeżycie, szczególnie u ludzi poniżej 60. roku życia [25], jednakże część badań neguje te opinie [23, 26]. U pacjentów z amplifikacją *EGFR* nadekspresja *EGFRvIII* była niekorzystnym, znaczącym czynnikiem rokowniczym dla całkowitego czasu przeżycia. Natomiast przypadki z nadekspresją *EGFRvIII* i *EGFRwt* bez amplifikacji tego genu nie wpływały na rokowanie [27]. U młodych pacjentów jedynie nadekspresja *EGFR* bez mutacji P53 ma niekorzystne znaczenie rokownicze [28]. Najnowsze badania wskazują, iż różnice w polimorfizmie pojedynczych nukleotydów (GA lub GG) w regionie 5' genu *EGF* mają wpływ na nawroty choroby i krótsze przeżycie, niezależnie od statusu *EGFR* [29].

Część badań wskazuje na dużą rolę prognostyczną utraty funkcji supre-

sorowej genu *PTEN/MMAC1* w glejakiach złośliwych i w glejaku wielopostaciowym. Mutacja tego genu jest związana z progresją nowotworu oraz krótszym przeżyciem pacjentów [30]. Co więcej, zaburzenia któregokolwiek z genów uczestniczących w patogenezie RB1, tzn. (*CDKN2A*, *CDKN2B*, *RB1*, *CDK4*) niezależnie i w połączeniu z mutacją *PTEN* wpływają znacząco na skrócenie długości życia [31]. Istnieją jednakże doniesienia o braku różnic w mutacji *PTEN*, *p53*, *CDKN2A*, *EGFR* i *MDM2* u pacjentów z krótkim przeżyciem <6 mies. i z długim przeżyciem powyżej 2 lat [32]. Do niekorzystnych rokowniczo czynników należy wzrost poziomu cząsteczek uczestniczących w aktywacji drogi PI3K/AKT, co koreluje z wyższym stopniem złośliwości glejaków, obniżeniem apoptozy i gorszym rokowaniem [33]. Utrata 6q, 10q oraz dodatkowy chromosom 19q towarzyszą krótkotrwałym przeżyciom, natomiast utrata 19q towarzyszy dłuższym przeżyciom powyżej 3 lat i podobnie jak w skąpodrzewiaku jest markerem dobrej odpowiedzi na chemioterapię [34]. Równie korzystnym czynnikiem rokowniczym w GM z dłuższym przeżyciem jest tzw. alternatywne wydłużenie telomerazy (*ALT*) [35].

Zaburzenia *PTEN* pojawiają się późno w kancerogenezie i są uznawane za marker progresji i przerzutów nowotworu. Ekspresja dzikiego (prawidłowego) genu *PTEN* w komórkach glejowych powoduje zahamowanie cyklu podziału komórki w fazie G1, co wiąże się z redukcją PI-3K i inaktywacją kinaz, szczególnie PKB. Ekspresja *PTEN* wiąże się ze wzrostem ekspresji genu supresorowego *P27/KIP1*, obniżeniem ekspresji cykliny A, D1, D3, kinazy cyklozależnej CDK2, defosforylacji RB oraz Akt. Z drugiej strony antysensowne oligonukleotydy *P27* hamują te procesy. Badania te wskazują, iż *PTEN* indukuje zahamowanie podziału komórki w fazie G1 na drodze zależnej od *P27/KIP1*, natomiast nie zależy od *P53* [36, 37]. Co więcej, niski poziom *P27/KIP1* oraz wysoki cykliny E jest związany z gorszym rokowaniem w nowotworach pochodzenia glejowego [38]. Mutacja *PTEN* wraz z aktywacją *EGFR* uczestniczy w obniżaniu poziomu ekspresji *VEGF* i fosforylacji Akt na drodze zależnej od PI-3K [39].

PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Charakterystyka zaburzeń genowych i markerów molekularnych, korelująca z przebiegiem klinicznym jest konieczna wobec nowych metod leczniczych, które mogą polepszyć wyniki leczenia. Ostatnie badania z użyciem analizy mikrosiatek DNA pozwoliły na wyodrębnienie kilkuset nowych genów, wykazujących zwiększoną ekspresję w GM (WHO GIV) w porównaniu z *astrocytoma pilocyticum* (WHO GI) [19]. Ta niezwykła liczba nowo zidentyfikowanych genów stwarza potrzebę wyodrębnienia nowego profilu molekularnego GM, w powiązaniu z obrazem histopatologicznym i przebiegiem klinicznym choroby [40]. Stwarza to nowe szanse diagnostyczne oraz terapeutyczne. W obecnym stanie wiedzy najbardziej obiecującym celem terapii wydaje się być kinaza PI3K, uczestnicząca w regulacji cząsteczki Akt i P27 [41] oraz w komórkach *PTEN* negatywnych, w indukcji *EGFR-delta*, *EGFR VIII*, *PDGFR* (*platelet-derived growth factor receptor*) na powierzchni komórki. Ponadto, takim celem mogą być: *PTEN*, *P53*, *telomeraza*, *angiogeneza* w tym *anty-VEGF* w korelacji z radioterapią [42], czynniki wpływające na interakcję *matrix* m.in. integryny [43, 44], immunoterapia z użyciem interleukiny 4 i 13, szczególnie we wznowach [45, 46], adjuwantowa radioimmunoterapia z użyciem przeciwciał przeciwko *EGFR* (125 I) w połączeniu z radioterapią [47] oraz użycie nowego inhibitora kinazy tyrozynowej *EGFR* (*Osi-774*), wzmagającego apoptozę na drodze niezależnej od P53 [48].

Podziękowania. Praca została sfinansowana z badań własnych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 502-11-127.

PIŚMIENICTWO

1. Kleihus P, Cavenee WK. *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon 2000.
2. Kleihus P, Ohgaki H. *Primary and secondary glioblastoma from concept to the clinical diagnosis*. Neuro-Oncology 1999; 1: 44.
3. Lang FF, Miller DC, Koslow M, Newcomb EW. *Pathways leading to glioblastoma*

multiforme: a molecular analysis of genetic alteration in 65 astrocytic tumors.

J Neurosurg 1994; 81: 427-36.

4. Fults D, Pedone C. *Deletion mapping of the long arm of chromosome 10 in glioblastoma multiforme*. Genes Chromosomes Cancer 1993; 7: 173-7.
5. Louis DN. *A molecular genetic model of astrocytoma histopathology*. Brain Pathology 1997; 7: 755-64.
6. Cavenee WK, Furnari FB, Nagane M, et al. *Diffusely infiltrating astrocytomas*. In: *Pathology and genetics. Tumours of the nervous system*. Edited by P Kleihues and WK Cavenee. Lyon, IARC Press, 2000; 10-21.
7. Ichimura K, Bolin MB, Goike HM, et al. *Deregulation of the p14^{ARF}/Mdm2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-s transition control gene abnormalities*. Cancer Res 2000; 60: 417-424.
8. Kraus A, Neff F, Behn M, et al. *Expression of alternatively spliced mdm2 transcripts correlates with stabilized wild-type p53 protein in human glioblastoma cells*. Int J Cancer 1999, 80, 930-934.
9. Büschges R, Weber RG, Actor B, et al. *Amplification and expression of cyclin D genes [CCND1, CCND2 and CCND3] in human malignant gliomas*. Brain Pathol 1999; 9: 435-43.
10. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, et al. *Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas*. Acta Neuropathol 1997; 94: 303-9.
11. Godard S, Getz G, Delorenzi M, et al. *Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes*. Cancer Res 2003; 63: 6613-25.
12. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. *Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [see comments]*. Nature 2000; 403: 503-11.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al. *Molecular portraits of human breast tumors*. Nature [Lond], 2000, 747-752.
14. Bittner M, Melzer P, Chen Y, et al. *Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling*. Nature 2000; 406: 536-40.
15. Van den Boom J, Wolter M, Kuick R, et al. *Characterization of gene expression profiles associated with glioma progression using oligonucleotide-based microarray analysis and real-time reverse*

- transcription-polymerase chain reaction.* Am J Pathol 2003; 163: 1033-43.
16. Fueller GN, Rhee CH, Hess KR, et al. *Reactivation of insulin-like growth factor binding protein 2 expression in glioblastoma multiforme: a revelation by parallel gene expression profiling.* Cancer Res 1999; 59: 4228-32.
 17. Sallinen S-L, Sallinen P-K, Haapasalo HK, et al. *Identification of differentially expressed genes in human gliomas by DNA microarray and tissue chip techniques.* Cancer Res 2000; 60: 6617-22.
 18. Wang H, Wang H, Shen W, et al. *Insulin-like growth factor binding protein 2 enhances glioblastoma invasion by activating invasion-enhancing genes.* Cancer Res 2003; 63: 4315-21.
 19. Rickman DS, Bobek MP, Misek DE, et al. *Distinctive molecular profiles of high-grade and low-grade gliomas based on oligonucleotide microarray analysis.* Cancer Res 2001; 61 (18): 6885-91.
 20. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, et al. *Clinical prognostic factors with malignant glioma treated with combined modality approach.* Am J Clin Oncol 2004; 27: 195-204.
 21. Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, et al. *Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma.* Clin Cancer Res 2004; 10: 228-33.
 22. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kouzelis K, et al. *MDM2 and p53 expression in gliomas; a multivariate survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor.* Br J Cancer 1997; 75: 1269-78.
 23. Newcomb EW, Cohen H, Lee SR, et al. *Survival of patients with glioblastoma multiforme is not influenced by altered expression of p16, p53, EGFR, MDM2 or Bcl-2 genes.* Brain Patol 1998; 8: 655-67.
 24. Kordek R, Biernat W, Alwasiak J, et al. *P53 protein and epidermal growth factor receptor expression in human astrocytomas.* J Neurooncol 1995; 26: 11-6.
 25. Etienne MC, Formento JL, Lebrun-Frenay C, et al. *Epidermal growth factor receptor and labeling index are independent prognostic factors in glial tumor outcome.* Clin Cancer Res 1998; 4: 2383-90.
 26. Waha A, Baumann A, Wolf HK, et al. *Lack of prognostic relevance of alterations in epidermal growth factor receptor-transforming growth factor- α pathway in human astrocytic gliomas.* J Neurosurg 1996; 85: 634-41.
 27. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, et al. *Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme.* Cancer Res 2003; 63: 6962-70.
 28. Simons ML, Lamborn KR, Takahashi M, et al. *Analysis of complex relationships between age, p53, epidermal growth factor receptor, and survival in glioblastoma patients.* Cancer Res 2001; 61: 1122-8.
 29. Bhowmick DA, Zhuang Z, Wait SD, Weil RJ. *A functional polymorphism in the EGF gene is found with increased frequency in glioblastoma multiforme patients and is associated with more aggressive disease.* Cancer Res 2004; 64: 1220-3.
 30. Smith JS, Tashibana I, Passe SM, et al. *PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme.* J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1246-56.
 31. Backlund LM, Nilsson BR, Goike HM, et al. *Short postoperative survival for glioblastoma patients with a dysfunctional Rb1 pathway in combination with no wild-type PTEN.* Clin Cancer Res. 2003; 9: 4151-8.
 32. Kraus JA, Glesmann N, Beck M, et al. *Molecular analysis of the PTEN, TP53 and CDKN2A tumor suppressor genes in long-term survivors of glioblastoma multiforme.* J Neurooncol 2000; 48: 89-94.
 33. Chakravarti A, Zhai G, Suzuki Y, et al. *The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas.* J Clin Oncol 2004; 22: 1926-33.
 34. Burton EC, Lamborn KR, Feuerstein BG, et al. *Genetic aberrations defined by comparative genomic hybridization distinguish long-term from typical survivors of glioblastoma.* Cancer Res 2002; 62: 6205-10.
 35. Hakin-Smith V, Jellinek DA, Levy D, et al. *Alternative lengthening of telomeres and survival in patients with glioblastoma multiforme.* Lancet 2003; 361: 836-8.
 36. Gottschalk AR, Basila D, Wong M, et al. *A p27 kip1 is required for PTEN-induced G1 growth arrest.* Cancer Res 2001; 61: 2105-11.
 37. Li D-M, Sun H. *PTEN/MMAC1/TEP1 suppresses the tumorigenicity and induces G1 cell cycle arrest in human glioblastoma cells.* Proc Natl Acad Sci USA 1998; 26: 15406-11.
 38. Tamiya T, Mizumatsu S, Ono Y, et al. *High cyclinE/low p27Kip1 expression is associated with poor prognosis in astrocytomas.* Acta Neuropathol 2001; 101: 334-40.
 39. Pore N, Liu S, Haas-Kogan DA, et al. *PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human glioma cells by transactivating the proximal VEGF promoter.* Cancer Res 2003; 63: 236-41.
 40. Nutt CL, Mani DR, Betensky RA, et al. *Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification.* Cancer Res 2003; 63: 1602-7.
 41. Fan X, Aalto Y, Sanku SG, et al. *Genetic profile, PTEN mutation and therapeutic role of PTEN in glioblastomas.* Int J Oncol 2002; 21: 1141-50.
 42. Steiner HH, Karcher S, Mueller MM, et al. *Autocrine pathways of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in glioblastoma multiforme: clinical relevance of radiation-induced increase of VEGF levels.* J Neurooncol 2004; 66: 129-38.
 43. Mischel PS, Cloughesy TF. *Target molecular therapy of GBM.* Brain Pathol 2003; 13: 52-61.
 44. Kondo Y, Hollingsworth EF, Kondo S. *Molecular targeting for malignant gliomas (Review).* Int J Oncol 2004; 24: 1101-9.
 45. Husain SR, Puri RK. *Interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy: from bench to bedside.* J Neurooncol 2003; 65: 37-48.
 46. Kawakami M, Kawakami K, Puri RK. *Interleukin-4-Pseudomonas exotoxin chimeric fusion protein for malignant glioma therapy.* J Neurooncol 2003; 65: 15-25.
 47. Wygoda Z, Tarnawski R, Brady L, et al. *Simultaneous radiotherapy and radioimmunotherapy of malignant gliomas with anti-EGFR antibody labelled with iodine 125. Preliminary results.* Nucl Med Rev Cent East Eur 2002; 5: 29-33.
 48. Halatsch ME, Gehrke EE, Vougioukas VI, et al. *Inverse correlation of epidermal growth factor receptor messenger RNA induction and suppression of anchorage-independent growth by OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in glioblastoma multiforme cell lines.* J Neurosurg 2004; 100: 523-33.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Dorota Jesionek-Kupnicka**
 Zakład Patologii Nowotworów
 Katedra Onkologii
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Paderewskiego 4
 93-509 Łódź
 tel. +48 42 689 57 51
 faks +48 42 656 28 24
 e-mail: kupidor@poczta.onet.pl