

Regos nervo glioma

U. Masilionytė*
E. Zarambaitė*
B. Glebauskienė**
A. Radžiūnas***

*Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

**Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, Medicinos akademija, Akių ligų klinika

***Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, Medicinos akademija, Neurochirurgijos klinika

Santrauka. Regos nervo glioma (RNG) yra dažniausiai žemo piktybiškumo laipsnio regos nervo navikas. RNG gali paveikti ne tik regos nervą, bet ir regos nervo kryžmę, regos takus. Skiriamos su pirmo tipo neurofibromatoze (NF1) susijusios ir sporadinės RNG. Sporadinės kilmės gliomos dažniau diagnozuojamos suaugusiesiems ir pasižymi agresyvesne ligos eiga. RNG gali būti asimptomės. Sergant RNG, pasireiškia lėtai progresuojantys regos funkcijų sutrikimai – regos aštrumo kritimas, akipločio defektai, spalvų joslės sutrikimai. Dėl naviko masės efekto galima proptozė, žvairumas, dvejinimasis. Ligai progresuojant, gali pasireikšti neurologiniai simptomai – galvos skausmas, hemiplegija ir endokrininiai sutrikimai, tokie kaip ankstyvas brendimas, augimo hormonų hipersekrecija ar trūkumas. Naviko diagnostika remiasi klinikiniais požymiais ir radiologiniais tyrimų duomenimis. Tuo tarpu biopsija ir histologinis ištyrimas yra vengtini dėl didelės regos nervo pažeidimo tikimybės. Kiekvienam pacientui taikomas gydymas yra individualus, tačiau iki šiol išlieka kontroversiškas. Šiame straipsnyje apžvelgiame RNG paplitimą, kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes.

Raktažodžiai: regos nervo glioma, centrinė nervų sistema, neurofibromatozės-1 sindromas.

ĮVADAS

Regos nervo glioma (RNG) yra dažniausias regos nervo navikas ir sudaro apie 1 % visų intrakranialinių auglių [1]. Skiriamos sporadinės ir su pirmo tipo neurofibromatoze (NF1) susijusios regos nervo gliomos [2]. Dažniausiai diagnozuojamos pilocitinės glioblastomos (mažo piktybiškumo), rečiau – difuzinės astrocitomos (anaplastinės astrocitomos, glioblastomos) [3]. NF1 pasireiškimas tarp pacientų, sergančių RNG, svyruoja nuo 10 iki 70 %, o RNG dažnis pacientams, esant diagnozuotam NF1 sindromui, yra 8–31 % [3, 4]. Su NF1 susijusios RNG yra mažiau agresyvios eigos nei sporadinės kilmės gliomos. Taip pat su regos susiję simptomai dažniau pasireiškia, sergant sporadinėmis gliomomis nei susijusiomis su NF1 [5, 6]. RNG gali būti asimptomės, taip pat gali pasireikšti įvairūs regos funkcijų sutrikimai (regos aštrumo kritimas, akipločio defektai, spalvų joslės sutrikimai), dėl naviko masės efekto

galima proptozė, žvairumas, dvejinimasis [4, 6]. Ligai progresuojant, gali pasireikšti įvairi neurologinė simptomatika (galvos skausmas, hemiplegija) ir endokrininiai sutrikimai (ankstyvas brendimas, augimo hormonų hipersekrecija ar trūkumas) [7, 8]. RNG patogenezė nėra aiški. Tiriama įvairūs genetiniai veiksniai, galintys turėti įtakos auglio išsivystymui, tokie kaip *FGFR1*, *IDH1*, *NF1*, *PI3K* genų mutacijos. Dažniausiai nustatomas genetinis pakitimas yra *BRAF-KIAA1549* sintezė [5, 9, 10]. Nors RNG yra retas navikas ir dažniausiai nustatoma gerybinė jo forma, galima agresyvi eiga, regos funkcijų sutrikdymas iki aklumo, labai svarbu yra kuo anksčiau diagnozuoti šią patologiją ir parinkti tinkamą gydymą [11].

Šiame straipsnyje apžvelgiame RNG paplitimą, kliniką, diagnostikos ir gydymo galimybes.

EPIDEMIOLOGIJA

Gliomos gali būti aptinkamos įvairaus amžiaus žmonių grupėms: tiek naujagimiams, tiek vyresnio amžiaus (iki 79 m.) pacientams. Per pirmąjį gyvenimo dešimtmetį nustatoma 71 %, o per pirmuosius du dešimtmečius – 90 %

Adresas:

Ugnė Masilionytė
Lietuvos sveikatos mokslo universitetas, Medicinos akademija
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas ugnemasilionyte@gmail.com

© Neurologijos seminarai, 2022. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

RNG atvejų [9]. RNG sudaro 3–5 % visų pediatriinių centrinės nervų sistemos (CNS) navikų ir dažniausiai pasireiškia jaunesniems nei 10 metų vaikams [12, 13]. Nustatyta, kad gliomos dažniau pasireiškia baltosios rasės vaikams [13]. Šie augliai gali išsivystyti NF1 sindromo fone arba sporadiškai. Nustatyta, kad apie 15–20 % vaikų, sergančių NF1 sindromu, ateityje išsivystys RNG, 30–50 % iš jų atsiras naviko sukelti simptomai ir tik apie trečdaliui pacientų bus reikalingas gydymas [14, 15]. Tuo tarpu sporadiškai išsivystę navikai yra susiję su blogesne ligos prognoze: 12,5 % pacientų, mirusių nuo RNG komplikacijų, turėjo sporadiškai išsivysčiusias RNG [14]. Sporadinės RNG taip pat dažniau diagnozuojamos vyresniame amžiuje ir yra dažniau nei du kartus susijusios su regėjimo sutrikimais [2, 16]. RNG vyrams ir moterims pasireiškia vienodu dažniu. Tačiau, jei navikas apsiriboja tik regos nervu, moterų sergamumas RNG (65 % atvejų) yra didesnis nei vyrų (35 % atvejų) [17]. Abiejų lyčių sergamumo dažnis yra vienodas, jei navikas apima regos nervo kryžmę [9].

HISTOPATOLOGIJA

1958 m. Dodge ir kolegos pasiūlė RNG klasifikaciją, atsižvelgiant į navikų skaičių, vietą ir dydį. Klasifikacijoje išskiriami navikai, apimantys tik regos nervus (1 laipsnis), chiazmą su regos nervo įtraukimu ar be jo (2 laipsnis) ir RNG, apimanti pagumburį ar kitas gretimas anatomines struktūras (3 laipsnis) [18]. Ši klasifikacija buvo modifikuota, siekiant išsamiau apibūdinti naviko išplitimą [19]. Histologiškai dažniausiai yra diagnozuojamos policitinės gliomos, Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) klasifikuojamos kaip I piktybiškumo laipsnio (mažo piktybiškumo) navikai, rečiau difuzinės astrocitomos (anaplastinės astrocitomos, glioblastomos) [6].

Kraujagyslinė proliferacija ir atipija yra būdingi RNG požymiai, tačiau mitozinis aktyvumas ar nekrozė, kurie yra visada blogos prognozės požymiai, sutinkami retai [20].

Literatūroje aprašomi du regos nervo gliomų architektūriniai modeliai – perineurinis ir intraneurinis augimai [21]. Dažna NF1 išraiška yra perineurinio augimo RNG [7, 8]. Perineuriniai navikai rodo periferinį astrocitų augimą, dėl kurio didėja parenchima ir plėtėja epidūrinis-subarahnoidinis tarpas. Navikas taip pat gali prasiveržti per minkštąjį ir voratinklinį smegenų apvalkalus bei užpildyti tiek povoratinklinį, tiek subduralinį tarpus. Tačiau, jei navikas neišeina už akiduobės ar regos kanalo ribų, jis beveik visada lieka smegenų apvalkalo ribose. Likusį regos nervą palaipsniui spaudžia aplinkinis audinys, kuriam būdinga cistinė degeneracija, kraujavimas ir mucininės medžiagos in-tarpai [8].

Priešingai nei perineurinio augimo metu, intraneurinio augimo metu cistinė degeneracija yra retai sutinkama, o naviko plitimą lemia fibrovaskulinių trabekulių plėtimasis. Šis augimas vienodai dažnai nustatomas vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems sporadine RNG [5].

Rečiau pasitaikančioms piktybinėms RNG yra būdingas agresyvus plitimas į regos nervo dangalus, chiazmą, pagumburį bei kitus aplinkinius minkštuosius audinius. Histologiškai stebimas agresyvus ląstelinis polimorfizmas, branduolio hiperchromija, didelis mitozinis aktyvumas. Taip pat būdingi ir kiti didelio piktybiškumo gliomų požymiai: kraujagyslių proliferacija, kuri turi didelės įtakos naviko plitimui, nekrozė ir kraujavimo sritys, aptinkami panašiuose, didžiausio piktybiškumo laipsnio navikuose – glioblastomose [4].

KLINIKA

Regos nervo gliomos gali būti asimptomės. Taip pat joms būdingas progresuojantis, dažniausiai vienpusis, regos funkcijų blogėjimas (sumažėjęs regos aštrumas, akipločio defektai, sutrikusi spalvų juslė). Ligai progresuojant, yra tikimybė, kad atsiras išverstakumas, žvairumas, dvejinimasis, net aklumas. Akių dugne nėra jokių specifinių pakitimų, būdingų RNG. Gali būti normalus regos nervas, regos nervo paburkimas ar atrofija [4, 6, 22, 23]. Galima stebėti su NF1 susijusius simptomus: balintos kavos dėmės odoje, odos neurofibromas, Lišo mazgelius rainelėje [2]. Nustatyta, kad su rega susiję simptomai dažniau pasireiškia sergant sporadinėmis, nei su NF1 sindromu susijusiomis, RNG, o regos praradimas šiems pacientams nustatomas 70–84 % atvejų [21, 22]. Taip pat žinoma, kad NF1 sindromu sergančioms mergaitėms regos funkcijų sutrikimai pasireiškia dažniau, nei berniukams [24]. Duomenys apie RNG lokalizacijos įtaką regos funkcijoms yra priešaringi [25].

Jei RNG plinta už regos nervo ribų, gali pasireikšti neurologiniai simptomai, tokie kaip galvos skausmas, hemiplegija ir demencija [22]. Taip pat galimi įvairūs endokrininiai sutrikimai, jei pažeidžiamas pagumburis: ankstyvas brendimas, augimo hormonų hipersekrecija ar jų trūkumas, diencefalinis sindromas. Endokrininiai sutrikimai buvo nustatyti trečdaliui pacientų, sergančių RNG, susijusia su NF1 sindromu [8]. Kai navikas auga link pagumburio, jis gali užspausti trečiąjį skilvelį bei Monro angą, ir taip sukelti hidrocefaliją [22]. Ši komplikacija dažniau nustatyta pacientams, nesergantiems NF1 sindromu [21]. Daugelio tyrimų duomenimis, vaikų amžiuje RNG dažniausiai yra gerybinės eigos, o suaugusiųjų RNG pasižymi agresyvesne eiga [12].

Taigi, nors RNG dažnai yra I laipsnio navikas, tačiau žemas piktybiškumo laipsnis ne visada prognozuoja gerybinę klinikinę eigą [5].

DIAGNOSTIKA

Regos nervo gliomos diagnozuojamos remiantis klinika, radiologiniais tyrimų duomenimis. Biopsijos vengiama dėl didelės regos pažeidimo tikimybės [26].

Būtina ištirti regos funkcijas: įvertinti regos aštrumą, atlikti perimetrijos tyrimą, įvertinti spalvų juslę, atlikti bio-

mikroskopiją, oftalmoskopiją [27]. Akių dugne regos nervas gali būti be pakitimų, paburkęs, atrofiškas, tačiau šie pakitimai nėra specifiški RNG. Ultragarsinis (UG) akių tyrimas, optinė koherentinė tomografija gali padėti įvertinti regos nervų būklę. UG tyrimo metu įvertinamas regos nervo storis, paburkimas. RNG atveju, UG nustatomas regos nervo sustorėjimas [27]. Optinė koherentinė tomografija (OKT) yra svarbus neinvazinis tinklainės sluoksnių vaizdavimo metodas. Jis reikalingas regos nervo būklės įvertinimui ir tolesniam stebėjimui. Rekomenduojama stebėti ganglinių ląstelių sluoksnio būklę [28].

Regos nervo gliomai diagnozuoti būtina atlikti galvos smegenų vaizdinius tyrimus. Pirmo pasirinkimo tyrimas – magnetinio rezonanso tomografija (MRT). Tačiau tam tikrais atvejais galima atlikti ir kompiuterinę tomografiją (KT), pavyzdžiui, esant metaliniams svetimkūniams. Taip pat KT geriau matomi kalcifikatai, kurie dažniau pasitaiko sergant meningioma [4, 29].

Biopsija yra vienintelis būdas tiksliai diagnozei nustatyti, tačiau, sergant regos nervo augliais, ji atliekama tik išskirtiniais atvejais, nes yra susijusi su didele regėjimo praradimo rizika, todėl diagnozė dažnai nustatoma remiantis tik klinika ir radiologinių tyrimų duomenimis [26].

GYDYMAS

RNG gydymas yra individualus kiekvienam pacientui ir iki šiol kelia daug diskusijų [4]. Gydymas priklauso nuo to, ar yra klinikiniai simptomai (progresuojantis regos funkcijų pakenkimas), ir nuo vaizdinių tyrimų rezultatų [29, 30]. Stebėjimas gali būti taikomas pacientams, kuriems nepasireiškia jokie klinikiniai simptomai [31]. Sprendimas pradėti gydymą turėtų būti pagrįstas progresuojančiu paciento regos funkcijų pablogėjimu, o ne tik radiologiniais metais patvirtintu naviko augimu [13, 22]. Progresuojantis regos aštrumo kritimas ar regėjimo praradimas išlieka pagrindiniu požymiu sprendžiant, ar RNG reikalingas gydymas [12]. RNG gali būti gydoma chemoterapija, radioterapija ir chirurginiu būdu (lentelė) [13, 17, 22].

Lentelė. Optinio nervo gliomos gydymo taktikos schema

Optinio nervo glioma	Regos kryžmės glioma
• Jei stabili eiga – radiologinis ir klinikinis stebėjimas.	• Jei stabili eiga – atidus radiologinis stebėjimas.
• Esant regos netekimui ar didelio laipsnio proptozei – svarstyti chirurginį gydymą.	• Esant naviko progresui ir jei lignonui <10 m., rekomenduojama chemoterapija.
• Jei stebimas naviko augimas ir esant rizikai, kad navikas peraugtų regos kryžmę, – svarstyti chirurginį šalinimą.	• Esant naviko progresui ir jei lignonui >10 m., rekomenduojama chemoterapija ir radioterapija.

Chemoterapija

Chemoterapija yra pirmo pasirinkimo gydymas jauniems pacientams, kuriems stebimas progresuojantis regos funkcijų blogėjimas [15]. Aukšiniu standartu laikomi chemote-

rapiniai vaistai vinkristinas ir karboplatina. Žinomi karboplatinės šalutiniai poveikiai – neutropenija, trombocitopenija, iki 40 % pacientų gali pasireikšti alerginės reakcijos [32]. RNG gydyti taip pat gali būti vartojamas temozolamidas ir keturių preparatų kombinacija TPCV – tioguaninas, prokarbazinas, lomustinas, vinkristinas [31]. Lomustinas ir prokarbazinas gali didinti leukemijos riziką, todėl jie gali būti vartojami gydant sporadines gliomas, bet ne NFI atveju, nes šie pacientai jau turi padidintą riziką susirgti leukemija [33]. Kadangi angiogeneze atlieka svarbų vaidmenį navikų vystymesi, kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitorius (anti-KEAF) – bevacizumabas – taip pat gali būti vartojamas, gydant gliomas [34]. Tačiau, nepaisant chemoterapijos efektyvumo, galimas nefrotoksinis, mielosupresinis, ototoksinis nepageidaujamas poveikis, periferinė neuropatija, proteinurija, arterinė hipertenzija [1].

Gliomų išsivystyme svarbų vaidmenį atlieka mitogenų aktyvinamų proteinkinazių (MAPK) signalinių kelių aktyvavimas per *BRAF-KIAA1549* taškinę mutaciją ir *BRAFV600E* sintezę [35, 36]. Proteinkinazės (Ras, Raf, MEK, ERK) fosforilina ir aktyvina viena kitą, taip galiausiai sukeldamos transkripcijos faktorių aktyvavimą ląstelės branduolyje, kurie turi įtakos genų transkripcijai ir vėliau – ląstelių proliferacijai. Šio kelio reguliavimo sutrikimas dažniausiai randamas sergant vėžiu. NF1 sindromo atveju aktyvuojamas Ras/Raf/MAPK kelias taip pat yra susijęs su gliomų išsivystymu. Selumetinibas (AZD6244), refametinibas, trametinibas, kobimetinibas – MAPK signalinių kelių inhibitoriai, vartojami gydant gliomas [9, 37]. Selumetinibas (AZD6244, ARRY-142886) yra selektyviai veikiantis, oralinis ATP nekonkuruojantis MEK1/2 inhibitorius. Galimos šalutinės reakcijos: bėrimas, diarėja, kreatinfosfokinazės padidėjimas, hipoalbuminemija, anemija, sausa oda, nuovargis [37, 38]. Aprašomos ir oftalmologinės šių vaistų komplikacijos: tinklainės išorinių sluoksnių išsislauksniavimas, tinklainės atšoka, skysčio kaupimasis, cistinė makulos edema, serozinė tinklainės atšoka, tinklainės venų okliuzija, uveitas [34, 39–43]. Todėl šie pacientai turėtų būti stebimi oftalmologo, kad laiku būtų pastebėtos ir pradėtos gydyti galimos komplikacijos. Pradėjus gydymą, ypač būtina stebėti pirmą mėnesį, kadangi tinklainės pokyčiai gali būti besimptomiai. Pacientams atliekamas OKT tyrimas, esant reikalui – fluorescino angiografija [43].

Radioterapija

Radioterapija dažniausiai taikoma vyresniems pacientams, turintiems simptomų. Radioterapijos galimi šalutiniai reiškiniai: vaskulopatijos, antriniai navikai ir neurokognityvinės disfunkcijos [44]. Tačiau radioterapija yra indikuotina greitai progresuojantiems ir chemoterapijai atspariems navikams gydyti [44]. Nauji radioterapijos metodai taikomi, siekiant sumažinti dozę aplinkinėms struktūroms. Tai yra konforminis spindulinis gydymas, frakcionuota stereotaksinė radioterapija, protonų spindulių terapija, stereotaksinė radiochirurgija (Gama peilis) [45].

Chirurginis gydymas

Pagrindiniai chirurgijos tikslai – biopato pašalinimas arba auglio tūrio sumažinimas [46]. Daugelyje tyrimų teigiama, kad chirurginis gydymas turėtų būti taikomas, kai yra išreikštas, skausmingas išverstakumas, keratopatija beveik nematančioje akyje. Tuomet gali būti taikomas dalinis naviko pašalinimas (angl. *debulking surgery*) [33, 46]. Chirurginis gydymas gali būti taikomas pacientams, kai yra išplitimo į regos nervo kryžmę rizika ir kyla grėsmė kitos akies regos funkcijoms sutrikdyti. Tokiu atveju atliekamas visas regos nervo pašalinimas [47]. Be to, intensyvus RNG augimas gali sukelti trečiojo skilvelio spaudimą ir vėliau – hidrocefaliją, taigi reikalingas pašalinimas, kad būtų išvengta tolesnių neurologinių pažeidimų [34]. Navikai gali būti šalinami atliekant priekinę kraniotomiją ar orbitotomiją [48].

PIKTYBINĖ REGOS NERVO GLIOMA

Piktybinė RNG histologiškai klasifikuojama kaip anaplastinė astrocitoma (PSO – III laipsnis) ar glioblastoma (PSO – IV laipsnis). Dažniau diagnozuojama suaugusiems pacientams (vidutinis pacientų amžius – 48 metai). Pagrindinė naviko atsiradimo vieta yra regos nervo kryžmė, apie 23 % atvejų stebimas išplitimas už jos ribų, o apie pusę pacientų – išilgai regos takų, į pagumburį ar smilkininę skiltį [17]. Dėl greito ligos progresavimo regėjimas sutrikdomas ar prarandamas per kelis mėnesius nuo naviko atsiradimo. Akių dugne galima matyti normalų akių dugno vaizdą arba regos nervo disko paburkimą, tinklainės kraujagyslių okliuziją, dėl ko neretai navikas klaidingai diagnozuojamas kaip optinis neuritas ar išeminė optinė neuropatija. Šie navikai pasižymi agresyvia ligos eiga, kuriai taip pat yra būdingi neurologiniai sutrikimai ir galiausiai – mirtis [1]. 80 % atvejų KT ar MRT tyrimų metu galima stebėti dažniausios naviko lokalizacijos – regos nervo kryžmės – padidėjimą, tačiau tiksliai nustatyti diagnozę galima tik atlikus biopsiją ir histologinį ištyrimą. Nepaisant gydymo, šių pacientų išgyvenamumas dažniausiai yra mažesnis nei vieneri metai [17].

PROGNOZĖ

Nors šiuo metu nėra tikslų prognostinių kriterijų, kuriais remiantis būtų galima numatyti RNG klinikinę eigą, manoma, kad įtakos gali turėti lytis, auglio lokalizacija ir amžius [2, 15, 24, 25, 49]. Manoma, kad RNG, susijusios su NF1, yra mažiau agresyvios eigos, nei sporadinės kilmės RNG [2]. Daugelyje tyrimų teigiama, kad gliomos, kurios neišplito toliau regos nervo, turi geresnę prognozę, nei išplitusios už regos nervo ribų [34]. Tyrimų duomenimis, vaikams, sergantiems NF1 ir RNG lokalizuotai chiazmoje ar toliau, reikėjo gydymo dažniau, nei esant gliomai, neišplitusiai toliau regos nervo ribų [50]. Yra didesnė tikimybė

endokrininių sutrikimų, jei į procesą įtrauktas pagumburis [7]. Tačiau yra tyrimų, kurių duomenimis, naviko lokalizacija neturi įtakos tolimesnei naviko eigai. Nustatyta, kad mergaitėms, sergančioms NF1, regos sutrikimai gali pasireikšti dažniau, nei berniukams [24].

Manoma, kad diagnozės nustatymas paauglystėje, išplitimas už regos nervų ribų ir esantys klinikiniai simptomai gali būti siejami su trumpesniu išgyvenamumu. Jaunesnis nei vienerių metų amžius siejamas su mažiausia progresavimo tikimybe [49].

Tiksliais prognostiniams faktoriams nustatyti reikalingi tolimesni detalūs RNG tyrimai.

Literatūra

1. Nair AG, Pathak RS, Iyer VR, Gandhi RA. Optic nerve glioma: an update. *Int Ophthalmol* 2014; 34(4): 999–1005. <https://doi.org/10.1007/s10792-014-9942-8>
2. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DGR. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002; 87(1): 65–70. <https://doi.org/10.1136/adc.87.1.65>
3. Cummings TJ, Provenzale JM, Hunter SB, Friedman AH, Klintworth GK, et al. Gliomas of the optic nerve: histological, immunohistochemical (MIB-1 and p53), and MRI analysis. *Acta Neuropathol* 2000; 99(5): 563–70. <https://doi.org/10.1007/s004010051161>
4. Miller NR. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. *Eye (Lond)* 2004; 18(11): 1026–37. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701592>
5. Hong CS, Floney G, Fisayo A, An Y, Gopal PP, et al. Genetic characterization of an aggressive optic nerve pilocytic glioma. *Brain Tumor Pathol* 2021; 38(1): 59–63. <https://doi.org/10.1007/s10014-020-00383-x>
6. Wilhelm H. Primary optic nerve tumours. *Curr Opin Neurol* 2009; 22(1): 11–8. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32831fd9f5>
7. Danesh-Meyer H, Savino PJ, Bilyk JR, Sergott RC. Aggressive glioma of adulthood simulating ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(5): 694–700. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.5.694>
8. Santoro C, Perrotta S, Picariello S, Scilipoti M, Cirillo M, et al. Pretreatment endocrine disorders due to optic pathway gliomas in pediatric neurofibromatosis Type 1: multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(6): e2214–21. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa138>
9. Chen YH, Gutmann DH. The molecular and cell biology of pediatric low-grade gliomas. *Oncogene* 2014; 33(16): 2019–26. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.148>
10. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17(1): 98–110. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.020>
11. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. [Updated 2022 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/>
12. Wladis EJ, Adamo MA, Weintraub L. Optic nerve glioma. *J Neurol Surg B Skull Base* 2021; 82(1): 91–5. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722634>

13. Fried I, Tabori U, Tihan T, Reginald A, Bouffet E. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol* 2013; 2(2): 143–59. <https://doi.org/10.2217/cns.12.47>
14. Robert-Boire V, Rosca L, Samson Y, Ospina LH, Perreault S. Clinical presentation and outcome of patients with optic pathway glioma. *Pediatr Neurol* 2017; 75: 55–60. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.06.019>
15. Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol* 2018; 33(1): 73–81. <https://doi.org/10.1177/0883073817739509>
16. Beres SJ, Avery RA. Optic pathway gliomas secondary to neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24(2): 92–9. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2017.04.006>
17. Huang M, Patel J, Patel BC. Optic nerve glioma. [Updated 2022 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557878/>
18. Dodge HW, Love JG, Craig WM, Dockerty MB, Kearns TP, et al. Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79(6): 607–21. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1958.02340060003001>
19. Taylor T, Jaspas T, Milano G, Gregson R, Parker T, et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: experience of a modified functional classification system. *Br J Radiol* 2008; 81(970): 761–6. <https://doi.org/10.1259/bjr/65246351>
20. Gudinašienė I, Pranys D, Juozaitė E. Impact of morphology and biology on the prognosis of patients with gliomas. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2004; 40(2): 112–20.
21. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne TH, et al. Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22(10): 1963–9.
22. Shapely J, Danesh-Meyer H, Kaye AH. Diagnosis and management of optic nerve glioma. *J Clin Neurosci* 2011; 18(12): 1585–91. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.003>
23. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *J Pediatr* 1994; 125(1): 63–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(94\)70122-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(94)70122-9)
24. Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, et al. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann Neurol* 2014; 75(2): 309–16. <https://doi.org/10.1002/ana.24093>
25. Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge ME, Ortenberg J, Polomeno RC. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: follow-up of 44 patients. *J AAPOS* 2010; 14(2): 155–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.11.020>
26. Revere KE, Katowitz WR, Katowitz JA, Rorke-Adams L, Fisher MJ, et al. Childhood optic nerve glioma: vision loss due to biopsy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017; 33(3S Suppl 1): S107–9. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000687>
27. Mezaad-Koursh D, Bachar Zipori A, Zur D, Degabli L, Ben-Dov M, et al. Visual function tests including the role of optical coherence tomography in neurofibromatosis 1. *Childs Nerv Syst* 2020; 36(10): 2363–75. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04706-3>
28. Armljots U, Nilsson M, Sandvik U, Myrberg IH, Munoz DM, et al. Optical coherence tomography identifies visual pathway involvement earlier than visual function tests in children with MRI-verified optic pathway gliomas. *Cancers (Basel)* 2022; 14(2): 318. <https://doi.org/10.3390/cancers14020318>
29. Kilian A, Aigner A, Simon M, Salchow DJ, Potratz C, et al. Tumor load rather than contrast enhancement is associated with the visual function of children and adolescents with optic pathway glioma - a retrospective Magnetic Resonance Imaging study. *J Neurooncol* 2022; 156(3): 589–97. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03941-1>
30. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol* 2012; 14(6): 790–7. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos076>
31. Gnekow AK, Walker DA, Kandels D, Picton S, Perilongo G, et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (16 years) low grade glioma – a final report. *Eur J Cancer* 2017; 81: 206–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.019>
32. Yu DY, Dahl GVH, Shames RS, Fisher PG. Weekly dosing of carboplatin increases risk of allergy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23(6): 349–52. <https://doi.org/10.1097/00043426-200108000-00005>
33. Farazdaghi MK, Katowitz WR, Avery RA. Current treatment of optic nerve gliomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2019; 30(5): 356–63. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000587>
34. Avery RA, Trimboli-Heidler C, Kilburn LB. Separation of outer retinal layers secondary to selumetinib. *J AAPOS* 2016; 20(3): 268–71. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2016.01.012>
35. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121(3): 397–405. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0802-6>
36. Jones DTW, Kocialkowski S, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008; 68(21): 8673–7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2097>
37. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaides T, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017; 19(8): 1135–44. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now282>
38. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(7): 1011–22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30277-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30277-3)
39. McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, et al. Bilateral subfoveal neurosensory retinal detachment associated with MEK inhibitor use for metastatic cancer. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(8): 1005–9. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.976>
40. Manoharan N, Choi J, Chordas C, Zimmerman MA, Scully J, et al. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive

- pediatric low-grade glioma. *J Neurooncol* 2020; 149(2): 253–62. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03592-8>
41. Kondyli M, Larouche V, Saint-Martin C, Ellezam B, Pouliot L, et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018; 140(2): 435–44. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2971-9>
42. van der Noll R, Leijen S, Neuteboom GHG, Beijnen JH, Schellens JHM. Effect of inhibition of the FGFR-MAPK signaling pathway on the development of ocular toxicities. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6): 664–72. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.01.003>
43. Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye (Lond)* 2015; 29(8): 1003–12. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.82>
44. Ajithkumar T, Taylor R, Kortmann RD. Radiotherapy in the management of paediatric low-grade gliomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019; 31(3): 151–61. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.11.032>
45. Liang CL, Lu K, Liliang PC, Chen HJ. Gamma knife surgery for optic glioma. Report of 2 cases. *J Neurosurg* 2010; 113(Suppl): 44–7. <https://doi.org/10.3171/2010.7.GKS10945>
46. Sawamura Y, Kamada K, Kamoshima Y, Yamaguchi S, Tajima T, et al. Role of surgery for optic pathway/hypothalamic astrocytomas in children. *Neuro Oncol* 2008; 10(5): 725–33. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-033>
47. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28(3): 289–95. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000370>
48. Shofty B, Constantini S, Bokstein F, Ram Z, Ben-Sira L, Freedman S, et al. Optic pathway gliomas in adults. *Neurosurgery* 2014; 74(3): 273–9. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000257>
49. Guillermo JS, Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, et al. Prognostic factors of CNS tumours in neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 126(Pt 1): 152–60. <https://doi.org/10.1093/brain/awg016>
50. Prada CE, Robert R, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, et al. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2015; 167(4): 851–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.001>

U. Masilionytė, E. Zarambaitė, B. Glebauskienė,
A. Radžiūnas

OPTIC NERVE GLIOMA

Summary

Optic nerve glioma (ONG) is usually a low-grade tumor of the optic nerve. ONG can affect not only the optic nerve, but also the optic nerve chiasma and optic nerve tract. ONG can be classified as associated with neurofibromatosis type 1 (NF1) or sporadic ONG. Sporadic gliomas are more commonly diagnosed in adults, have an aggressive course, and are known to have a poor outcome. The disease can be asymptomatic. ONG often causes visual disturbances such as reduced visual acuity, visual field defects, and impaired color vision; due to the tumor mass effect, proptosis, strabismus, and diplopia are possible. As the disease progresses, various neurological symptoms can appear, including headache, hemiplegia, and endocrine disorders such as early maturation, growth hormone hypersecretion, or deficiency. A presumed diagnosis is based on clinical presentation and neuroimaging findings. Meanwhile, biopsy should be avoided due to the high probability of optic nerve damage. Treatment is individual for each patient, but remains controversial to this day. Thus, in this article, we review the prevalence, clinic, diagnostic and treatment options of ONG.

Keywords: optic nerve glioma, central nervous system, neurofibromatosis type 1.

Gauta:
2022 05 03

Primta spaudai:
2022 06 12