

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή



**Πτυχιακή Εργασία Μεταπτυχιακού προγράμματος
Σπουδών Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φυσιολογία**

**Μοριακοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την διήθηση
του γλοιώματος στη λευκή ουσία του κεντρικού
νευρικού συστήματος.**

Γεώργιος Π. Σκανδαλάκης

Αθήνα

Οκτώβριος 2017

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια Ελίζαμπεθ Τζόνσον

Μέλη τριμελούς επιτροπής

Καθηγητής Μιχαήλ Κουτσιλιέρης

Αν. Καθηγητής Γιώργος Στράντζαλης

Ευχαριστίες

Η μελέτη αυτή δεν θα μπορούσε σε καμία περίπτωση να πραγματοποιηθεί χωρίς την υποστήριξη και την καθοριστική βοήθεια των Καθηγητών μου και της νευροχειρουργικής μου οικογένειας.

Ο Χρήστος Κουτσαρνάκης, ο Κώστας Χατζηπαναγής και ο Αριστοτέλης Καλύβας συνετέλεσαν στον σχεδιασμό της μελέτης.

Η Ευγενία Λάνη και ο Αριστοτέλης Καλύβας συνετέλεσαν στην συλλογή και εξαγωγή των δεδομένων.

Περιεχόμενα

1.Περίληψη	σελίδα 5
2. Εισαγωγή	σελίδα 6
3.Η Αρχιτεκτονική του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	σελίδα 6
3.1 Βασική Οργάνωση του Νευρικού Συστήματος	σελίδα 6
3.2 Η Ανάπτυξη του Νευρικού Συστήματος	σελίδα 6
3.3. Μικροσκοπική Λειτουργική Ανατομική Νευρικού Συστήματος	σελίδα 7
4. Τα γλοιώματα	σελίδα 7
5.Μεθοδολογία	σελίδα 8
5.1.Κριτήρια Επιλογής (Inclusion Criteria)	σελίδα 9
5.2.Κριτήρια Αποκλεισμού (Exclusion Criteria)	σελίδα 9
5.3. Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων	σελίδα 10
6.Αποτελέσματα	σελίδα 11
7.Συζήτηση	σελίδα 20
8.Επίλογος	σελίδα 21
9.Βιβλιογραφία	σελίδα 22

1. Περίληψη

Τα γλοιώματα είναι από τους συχνότερους και πιο θανατηφόρους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η θνητότητα αυτή οφείλεται διάχυτη διήθηση που σύμφωνα με τις πιο επικρατούσες θεωρίες, πραγματοποιείται μέσω της βασικής μεμβράνης των αγγείων, ενδοπαρεγχυματικώς, μέσω του υπαραχνειδούς χώρου και μέσω της λευκής ουσίας. Μέσω συστηματικής ανασκόπησης πραγματοποιήθηκε η συγκέντρωση δεδομένων που αφορούν μοριακούς μηχανισμούς διήθησης του γλιώματος μέσω της λευκής ουσίας από πρωτότυπες έρευνες αλλά και δεδομένων που να ενισχύουν την εγκυρότητα της ίδιας της θεώρησης, προς δεδομένων καθώς και στην σκοπό την βαθύτερη κατανόηση των προς αναζήτηση μηχανισμών Όπως φαίνεται υπάρχουν αρκετές μελέτες που να υποστηρίζουν την διήθηση του γλοιώματος μέσω της λευκής ουσίας. Παρόλα αυτά ο μηχανισμός δεν έχει ακόμα διασαφηνθεί και είναι αναγκαίο να γίνουν στο μέλλον μοριακές μελέτες για την διασάφηση του υποκείμενου μηχανισμού. Κάτι τέτοιο θα έχει άμεση επίδραση στην αντίληψη των χημειοθεραπευτικών παρεμβάσεων και σίγουρα θα προσφέρει στην έρευνα τους και στην πιο στοχευμένη αντιμετώπιση των γλοιωμάτων.

2. Εισαγωγή

Τα γλοιώματα προέρχονται από τα γλοιακά κύτταρα και είναι από τους συσχρότερους όγκους εγκεφάλου σε ενήλικους. Περίπου οι μισές περιπτώσεις αυτών των όγκων είναι τα γλοιβλαστώματα, ο πιο θανατηφόρος όγκος του κεντρικού νευρικού συστήματος.¹ Η θνητότητα αυτή ωφείλεται στην συμπεριφορά αυτών των όγκων που χαρακτηρίζεται από ραγδαία εξέλιξη και διάχυτη διήθηση. Η διήθηση των γλοιωμάτων, σύμφωνα με τις πιο επικρατούσες θεωρίες, πραγματοποιείται μέσω της βασικής μεμβράνης των αγγείων, ενδοπαρεγχυματικώς, μέσω του υπαραχνειδούς χώρου και μέσω της λευκής ουσίας.²

Η αξία της κατανόησης του μηχανισμού διήθησης των όγκων μέσω της λευκής ουσίας είναι μεγάλη καθώς αποτελεί τον συνηθέστερο τρόπο διήθησης³ και καθορίζει την έκβαση των ασθενών τόσο όσο αφορά την επιβίωση τους αλλά και την ποιότητα της ζωής τους.⁴

Η λευκή ουσία του εγκεφάλου αναφέρεται σε περιοχές του αποτελούνται κυρίως από τις εμμύελες νευρικές ίνες, το δίκτυο σύνδεσης δηλαδή των νευρώνων και συνεπώς διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου. Για να γίνει αντιληπτός ο ρόλος και η περιπλοκότητα της λευκής ουσίας αρκεί να σκεφτεί κανείς ότι οποιαδήποτε λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου έγκειται στις περίπου 100 τρισεκατομύρια συνδέσεις που δημιουργούν οι 100 δισεκατομύρια νευρόνες που βρίσκονται σε μέσο όρο στον ανθρώπινο εγκέφαλο.⁵

Ωστόσο, ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν διερευνήσει σχετικούς μοριακούς μηχανισμούς με την διήθηση του γλοιώματος στη λευκή ουσία, ο μηχανισμός δεν έχει αναλυθεί επαρκώς.

Επιπροσθέτως, πολλά είναι τα άρθρα εκείνα που αναφέρουν ότι το γλοίωμα διηθεί μέσω της λευκής ουσίας χωρίς όμως βιβλιογραφική υποστήριξη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική συγκέντρωση δεδομένων που αφορούν μοριακούς μηχανισμούς διήθησης του γλοιώματος μέσω της λευκής ουσίας από πρωτότυπες έρευνες αλλά και δεδομένων που να ενισχύουν την εγκυρότητα της ίδιας της θεώρησης, ότι το γλοίωμα διηθεί μέσω της λευκής ουσίας. Αντίστοιχη έρευνα δεν έχει διεξαχθεί και θα συντελέσει στην στοχευμένη καταγραφή δημοσιευμένων δεδομένων καθώς και στην αναδείξη των ελλειμάτων που υπάρχουν στην βιβλιογραφία πάνω σε αυτό το θέμα με σκοπό την βαθύτερη κατανόηση των προς αναζήτηση μηχανισμών

3. Η Αρχιτεκτονική του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

3.1. Βασική Οργάνωση του Νευρικού Συστήματος

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται ανατομικά σε κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα το οποίο αποτελεί και το θέμα μελέτης της παρούσας εργασίας αδρά αποτελείται από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό, ενώ το περιφερικό νευρικό σύστημα απαρτίζεται από όλα τα υπόλοιπα μέρη του νευρικού συστήματος.

3.2. Η Ανάπτυξη του Νευρικού Συστήματος

Το νευρικό σύστημα είναι εξώδερματικής προέλευσης, προέρχεται δηλαδή από την ανώτερη στιβάδα των τριών βλαστικών δερμάτων που δημιουργούνται κατά την 4η εμβρυική εβδομάδα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα προέρχεται από κύτταρα του νευρικού σωλήνα ενώ το περιφερικό δημιουργείται από κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας.⁶

Για την δημιουργία του νευρικού συστήματος λαμβάνει χώρα η διαδικασία της νευρώδωσης. Πιο συγκεκριμένα κατά την διαδικασία αυτή το κεντρικό τμήμα του εξωδέρματος, η Νευρική Πλάκα, πτυχώνεται ώστε να δημιουργήσει μία κυλινδρική δομή, τον νευρικό σωλήνα. Κατά την πτύχωση του της νευρικής πλάκας κύτταρα από τα ακρότατα σημεία της διαφοροποιούνται σε κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας τα οποία θα μεταναστεύσουν και θα δώσουν γέννηση στα κύτταρα του περιφερικού νευρικού συστήματος για παράδειγμα στα κύτταρα Σβαν, στα κύτταρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.⁷

Η προέλευση των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος δηλαδή του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού είναι από τον νευρικό σωλήνα. Τα κύτταρα που επενδύουν τον νευρικό σωλήνα αφού επιτελέσουν έναν κύκλο διαιρέσεων θα σχηματίσουν την νευροεπιθηλιακή στιβάδα, την διάμεση στιβάδα και την επιχείλια στιβάδα. Τα κύτταρα της νευροεπιθηλιακής στιβάδας διαφοροποιούνται σε νευροβλάστες που θα δώσουν γέννηση στους νευρώνες, σε γλοιβλάστες και ολιγοδενδροκύτταρα που με την σειρά τους θα δώσουν γέννηση στα νευρογλοιακά κύτταρα, και σε επενδυματικά κύτταρα που επενδύουν τα τοιχώματα των κοιλιών. Η φαιά ουσία θα σχηματιστεί από κύτταρα της διάμεσης στιβάδας ενώ η λευκή ουσία θα σχηματιστεί από κύτταρα της επιχείλιας στιβάδας.⁸

3.3. Μικροσκοπική Λειτουργική Ανατομική Νευρικού Συστήματος

Η φαιά ουσία αποτελείται από κυρίως από τα σώματα των νευρώνων ενώ η λευκή ουσία αναφέρεται σε περιοχές που αποτελούνται κυρίως στους νευράξονες οι οποίοι περιελλίσονται από τις αποφυάδες των ολιγοδενδροκυττάρων που περιέχουν μυελίνη. Η μυελίνη η οποία δρα σαν μόνωση των νευραξόνων για την μετάδοση του σήματος, αποτελείται κυρίως από λιπίδια και πρωτεΐνες. Τα ολιγοδενδροκύτταρα είναι ένας υπότυπος νευρογλοιακών κυττάρων που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, έχουν ως βασική λειτουργία, την στήριξη και μόνωση των νευραξόνων μέσω των αποφυάδων που σχηματίζουν. Κάθε ολιγοδενδροκύτταρο συνήθως περιελύσει 10-15 νευράξονες διαφορετικών νευρώνων.⁶ Τα νευρογλοιακά κύτταρα απαρτίζονται κυρίως από αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα, και τη μικρόγλοια. Υπερέχουν κατά πολύ σε αριθμό από τους νευρώνες ενώ σε αντίθεση με αυτούς τα νευρογλοιακά κύτταρα διατηρούν και εκμεταλεύονται την ικανότητά να πολλαπλασιάζονται. Για αυτόν τον λόγο οι περισσότεροι όγκοι του εγκεφάλου είναι νευρογλοιακής προέλευσης

4. Τα γλοιώματα.

Τα γλοιώματα αποτελούν την πιο κοινή πρωτοπαθή βλάβη που συναντάται σε νεοπλάσματα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αφορούν ένα μεγάλο φάσμα νεοπλασμάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος που προέρχονται συνήθως από αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα και επενδυματικά κύτταρα. Σύμφωνα με την 4η

έκδοση της κατηγοριοποίησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος που εκδόθηκε το 2016 (4th edition of WHO classification for tumors of the central nervous system) γλοιώματα αποτελούν τα διάχυτα αστροκυτώματα, τα ολιγοδενδρογλωιώματα, τα επενδυώματα και “άλλα αστροκυτταρικά νεοπλασμάτα” όπως το πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα, το πιλομυξοειδές αστροκύττωμα, το υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα το πλειόμορφο αστροκύττωμα, και το αναπλαστικό πλειόμορφο ξανθοαστροκύττωμα.

Με την 4η έκδοση της κατάταξης των όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ενσωματώνονται μοριακά χαρακτηριστικά στην ταξινόμηση των διάχυτων γλοιωμάτων αλλάζοντας την ταξινόμηση κατηγοριοποίηση με πολλούς τρόπους. Πιο συγκεκριμένα, ενώ παλαιότερα όλοι οι αστροκυτταρικοί όγκοι βρισκόνταν στην ίδια κατηγορία με όλα τα διάχυτα γλοιώματα πλέον κατηγοριοποιούνται κυρίως ανάλογα με μεταλλάξεις που εμφανίζουν στα ένζυμα IDH1 και IDH2. Αυτή η ταξινόμηση βασίζεται στα μοριακά και όχι στα ιστολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών αυτών. Επιπροσθέτως η κατηγοριοποίηση εξαρτάται και από την πρόγνωση και την ανταπόκριση στην θεραπεία του κάθε τύπου βλάβης. Σε αυτή τη νέα ταξινόμηση, η κατηγορία διάχυτων γλοιωμάτων περιλαμβάνει τόσο αστροκυτταρικούς όγκους όσο και ολιγοδενδρογλωιώματα. Τα γλοιοβλαστώματα βαθμού IV και τα παιδικά εμπίπτουν γλοιώματα και αυτά σε αυτήν την κατηγορία.

5.Μεθοδολογία

Η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την διήθηση των γλοιωμάτων μέσω της λευκής ουσίας διεξάχθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).⁹ Έγινε εκτενής αναζήτηση σχετικών εργασιών στις βάσεις δεδομένων Medline και EMBASE με λέξεις κλειδιά glioma, gliomas, glioblastoma, gbm, white matter, fiber tracts, myelin, axons, infiltration, invasion, diffusion με τον ακόλουθο τρόπο: (Glioma^[Mesh] OR glioma [Title/Abstract] OR gliomas [Title/Abstract] OR GBM [Title/Abstract] OR glioblastoma [Title/Abstract] AND ((white matter infiltration[Mesh] fiber tracts infiltration [Title/Abstract] OR fiber tract infiltration [Title/Abstract] OR axon infiltration [Title/Abstract] OR myelin infiltration [Title/Abstract] OR [Title/Abstract] OR white matter invasion [Title/Abstract] OR fiber tract invasion [Title/Abstract] OR fiber tracts invasion [Title/Abstract] OR axon invasion [Title/Abstract] OR myelin invasion [Title/Abstract] OR white matter diffusion [Title/Abstract] OR fiber tract diffusion [Title/Abstract] OR fiber tracts diffusion [Title/Abstract] OR coloring agents [Title/Abstract] OR axon diffusion [Title/Abstract] OR myelin diffusion [Title/Abstract]).

Η ανασκόπηση δεν είχε καθορισμένο χρονολογικό πλαίσιο. Επίσης έγινε αποκλεισμός άρθρων που έχουν ήδη βρεθεί (διπλότυπα) καθώς και άρθρων που δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα. Ακολούθως, ανασκοπήθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές εκάστοτε άρθρου μία προς μία. Από τα άρθρα που θα προκύψουν θα γίνει επιλογή άρθρων που περιέχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι τα γλοιώματα διηθούν μέσω της λευκής ουσίας καθώς και άρθρων που προτείνουν ή μελετούν μοριακούς μηχανισμούς που υπόκεινται σε αυτό.

5.1.Κριτήρια Επιλογής (Inclusion Criteria)

Σε συμφωνία με την δήλωση PRISMA τα κριτήρια επιλογής έγιναν με βάση τα PICOS (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Studies) και έχουν περιληφθεί στον Πίνακα1. & Πίνακα 2. This review was designed to include randomised controlled trials, non-randomised trials or observational studies. Only studies in which the Bmodified Dandy criteria[^] were met (either nominally or descriptively) were considered for inclusion. Moreover, the syndrome is often stated as idiopathic even in the context of a known associated factor. These conditions were considered as secondary intracranial hypertension and were excluded from this review. Studies including combined outcome data for both VPS and LPS were carefully scrutinised, and only those with unambiguous extractable

5.2.Κριτήρια Αποκλεισμού (Exclusion Criteria)

Σε συμφωνία με την δήλωση PRISMA τα κριτήρια επιλογής έγιναν με βάση τα PICOS (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Studies) και έχουν περιληφθεί στον Πίνακα1 Αποκλείστηκαν άρθρα σε άλλη γλώσσα εκτός αγγλικών, περιλήψεις συνεδρίων, προφορικές παρουσιάσεις, ανασκοπίσεις βιβλιογραφίας.

5.3. Συλλογή και εξαγωγή δεδομένων

Ο έλεγχος της καταλληλότητας των άρθρων (τίτλοι και περιλήψεις αρχικά και έπειτα πλήρες κείμενο) ώστε να συμπεριληφθούν στην μελέτη έγινε από 2 ερευνητές ανεξάρτητα 5 μελέτες που δεν ήταν σε συμφωνία ελέγχθηκαν από τρίτο ερευνητή. Φόρμες εξαγωγής δεδομένων είχαν προκατασκευασθεί και χρησιμοποιήθηκαν από όλους τους ερευνητές. Η εξαγωγή δεδομένων περιορίστηκε σε δεδομένα που να υποστήριζαν την διήθηση του γλοιώματος μέσω της λευκής ουσίας καθώς και προτεινόμενων μηχανισμών αυτής.

Στατιστική ανάλυση δεν διενεργήθηκε λόγω της ανομοιογένειας των δεδομένων

Πίνακας 1. Κριτήρια PICOS

Participants	Όλοι οι ασθενείς κάθε φύλλου και ηλικίας με διάγνωση διάχυτου αστροκυττώματος, ολιγοδενδρογλιωμάτων και “άλλων αστροκυτταρικών νεοπλασμάτων” σύμφωνα την 4η έκδοση της κατάταξης όγκων κεντρικού του Παγκόσμιου (για παράδειγμα . pilocytic astrocytoma, pilomyxoid astrocytoma, subependymal giant cell astrocytoma, pleomorphic xanthoastrocytoma and anaplastic pleomorphic xanthoatrocytoma). Animals which were inoculated with glioma cells and were subject to experiments regarding gliomas. Glioma cell cultures in vitro experiments. Studies with ependymal and mixed neuronal-gliial tumors as well as studies with mixed cohorts regarding tumor-type (e.g both gliomas and embryonal tutors) were excluded from the study.
Interventions	This review does not assess interventions for Gliomas.
Comparisons	None OR low-grade gliomas with high-grade gliomas (if have been examined with inclusion of pertinent quantitative data) OR glioma patients with normal individuals' white matter tract changes.
Outcomes	<p>Primary</p> <p>Data concerning white matter infiltration in gliomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiological data 2. Molecular data 3. Histological/immunohistochemical data 4. Clinical/Neurological data <p>Secondary</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Animal Studies data
Study design	Randomized controlled trials, nonrandomized trials, observational studies, experimental studies. Conference proceedings/Congress abstracts were excluded from the study.

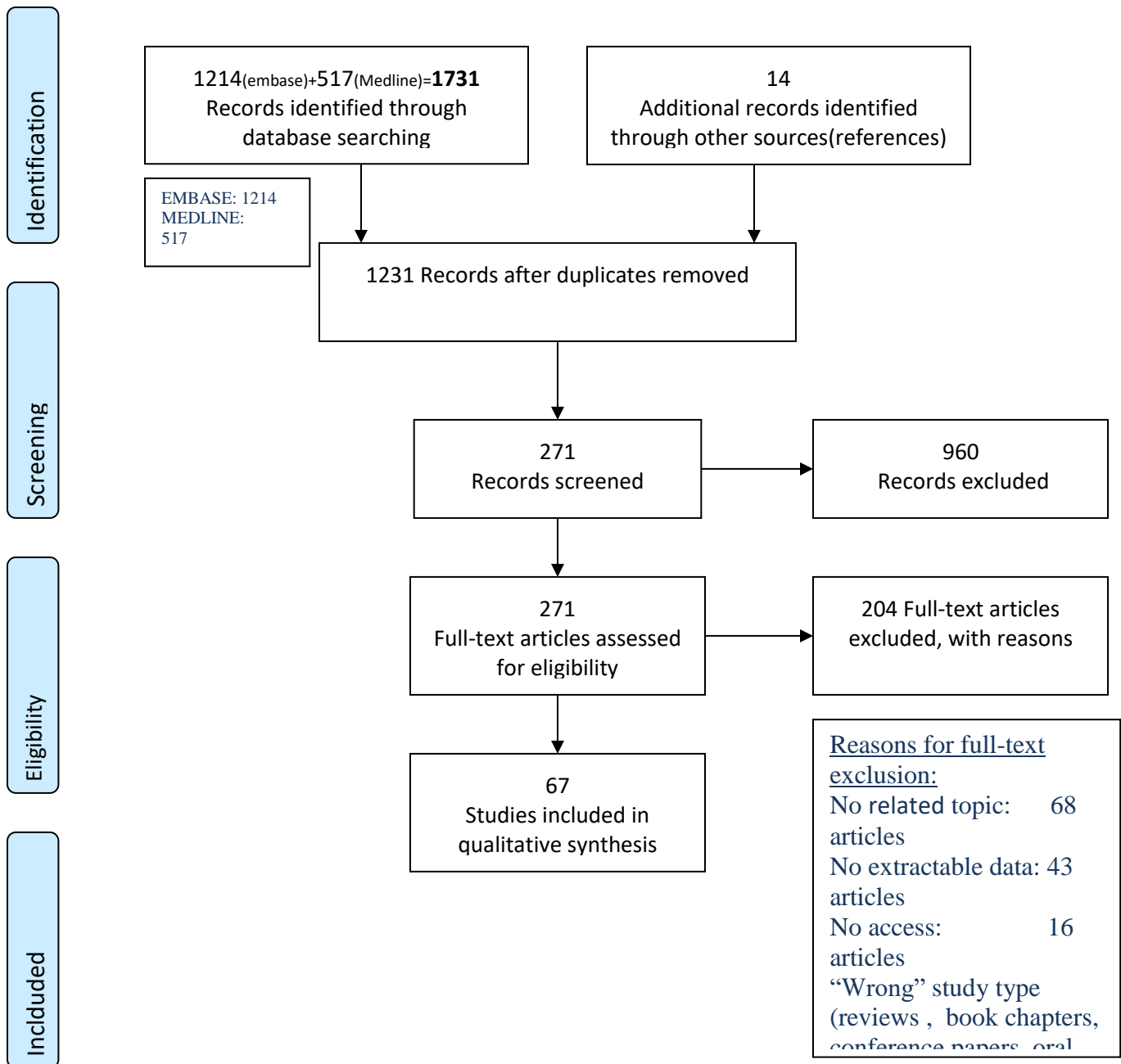
Outcomes/Endpoints	
Primary	
1. Radiological data	MRI data suggesting infiltration of white matter tracts and its pattern in Glioma patients (DTI, DWI, ADC, FLAIR imaging, tractography). Studies assessing infiltration of gliomas with CT scans, PET etc were excluded. Studies demonstrating/assessing expansive infiltration patterns were excluded (e.g. infiltrating both white and grey matter)
2. Molecular data	Specific molecular biomarkers found in infiltrated white matter tracts (LIS1, DYNEIN, P150GLUED etc)
3. Histological/immunohistochemical data	The same

4. Clinical/Neurological data	Specific neurological and neuropsychological deficits (preoperative or intraoperative) indicative of white matter tracts infiltration in glioma patients.
Secondary	
1. Animal Studies data	Radiological, histological/imunohistochemical and molecular data suggestive of white matter tract infiltration in animals inoculated with glioma cells.

6.Αποτελέσματα

Η αναζήτηση ταυτοποίησε 1745 μελέτες(Διάγραμμα 1.), 1214 από την βάση δεδομένων της MEDLINE, 517 απο την βάση δεδομένων της EMBASE και 14 από βιβλιογραφικές πηγές. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων, έμειναν για διερεύνηση 1231 άρθρα. 960 από τα 1231 αποκλείστηκαν μετά την ανάγνωση των τίτλων και περιλήψεων τους. Έτσι έμειναν 271 άρθρα προς διερεύνηση πλήρους κειμένου για την επιλογή τους στην παρούσα μελέτη. Από αυτές τις μελέτες 68 δεν ήταν σχετικές με το θέμα, 43 δεν περιείχαν δεδομένα προς εξαγωγή, 16 δεν ευρέθησαν, 75 δεν αποτελούσαν κατάλληλο τύπο άρθρου, ήταν δηλαδή σχολιασμοί περιλήψεις συνεδρίων, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις ή προφορικές παρουσιάσει. Τέλος 2 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού λόγω του ότι χρησιμοποιούσαν τον αξονικό τομογράφο ως μέθοδο απεικόνισης της διήθησης της λευκής ουσίας. Τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν σε απεικονιστικά (Πίνακας 1.), μοριακά(Πίνακας 2.) και ιστολογικά (Πίνακας 3.)

Διάγραμμα 1. Ροή πληροφοριών σύμφωνα με την δήλωση PRISMA



Πίνακας 1 Απεικονιστικά Δεδομένα

Βιβλιογραφική Αναφορά	Απεικονιστική Μέθοδος	Αριθμός ασθενών με διήθηση λευκής ουσίας	Διηθημένα Δεμάτια	Περιοχές εξάπλωσης
Chen et al. (2010) ¹⁰	Μαγνητική Τομογραφία	13	Μεσολόβιο	αντίπλευρο ημισφαίριο
Filley, C.M., et al. (2003) ¹¹	Μαγνητική Τομογραφία	2	<ul style="list-style-type: none"> • Λευκή ουσία αριστερού μετωπιαίου λοβού και κροταφικού λοβού • μεσολόβιο • έσω και έξω κάψα αμφοτερόπλευρα 	<ul style="list-style-type: none"> • μετωπιαίος • κροταφικός • βραγματικός λοβός
Mandonnet, E., et al.(2006) ¹²	Μαγνητική Τομογραφία	40	<ul style="list-style-type: none"> • Ακιστροειδές δεμάτιο • Άνω επίμηκες δεμάτιο • τοξοειδές δεμάτιο • έξω κάψα 	μετωπιαίος, κροταφικός και μεταιχμιακός λοβός
Price, S.J., et al. (2004) ¹³	Μαγνητική Τομογραφία, DTI	35	<ul style="list-style-type: none"> • Γόνυ μεσολοβίου • σπληνίο μεσολοβίου • γόνυ έσω κάψας • οπίσθιο σκέλος έσω κάψας • έξω κάψα • λευκή ουσία μετωπιαίου και ινιακού λοβού 	δεν αναφέρονται
Price, S.J., et al. (2004) ¹⁴	Μαγνητική Τομογραφία, DTI	1	<ul style="list-style-type: none"> • Γόνυ μεσολοβίου 	αριστερός μετωπιαίος λοβός
Schluter, M., et al. (2005) ¹⁵	DTI	3	<ul style="list-style-type: none"> • Μεσολόβιο • Έσω κάψα 	αντίπλευρο ημισφαίριο
Wei, C. W., et al. (2007) ¹⁶	DTI	2	<ul style="list-style-type: none"> • Έσω κάψα 	δεν αναφέρονται

Poonnoose, S. I. and Daniel (2000) ¹⁷	Μαγνητική Τομογραφία	1	δεμάτια μεταιχμιακού λοβού	θάλαμος μέσος εγκέφαλος πυρήνες παρεγκεφαλίδα
Bello, L. et al. (2010) ¹⁸	DTI	230	Άνω επίμηκες δεμάτιο αγκιστροειδές δεμάτιο κάτω επίμηκες δεμάτιο κάτω μετωπιαίο-ινιακό δεμάτιο (IFOF)	δεν αναφέρονται
Watanabe, M. et al. (1992) ¹⁹	MRI	26	δεν αναφέρονται	αντίπλευρο ημισφαίριο
Akimoto, J., et al. (2004) ²⁰	MRI	3	<ul style="list-style-type: none"> • μεσολόβιο • ακτινωτός στέφανος • λευκή ουσία δεξιού κροταφικού λοβού • λευκή ουσία αριστερού βρεγματικού λοβού 	αντίπλευρο ημισφαίριο
Tamura, M., et al. (1993) ²¹	MRI	3	<ul style="list-style-type: none"> • λευκή ουσία αριστερού κροταφικού λοβού • λευκή ουσία μετωπιαίου-βρεγματικού λοβού δεξιά • λευκή ουσία δεξιού μετωπιαίου λοβού 	δεν αναφέρονται
Chang, Y. W., et al. (2003) ²²	MRI	3	δεν αναφέρονται	δεν αναφέρονται
Fedra, J. et al. (2010) ²³	DTI	5	<ul style="list-style-type: none"> • μεσολόβιο 	δεν αναφέρονται

Kier, EL, et al., (2004) ²⁴	MRI	δεν διευκρινίζονται	<ul style="list-style-type: none"> • εξώτατη κάψα • έξω κάψα • αγκιστροειδές δεμάτιο 	κροταφικός λοβός
Pallid J, et al., (2005) ²⁵	MRI	1	<ul style="list-style-type: none"> • μεσολόβιο • αριστερό φλοιονωτιαίο δεμάτιο 	δεν αναφέρονται
Daumas-Dupport C., (2005) ²⁶	MRI	153	<ul style="list-style-type: none"> • μεσολόβιο • έσω κάψα 	δεν αναφέρονται

Πίνακας 2 Μοριακά δεδομένα

Βιβλιογραφική Αναφορά	Τύπος Μελέτης	Συσχετιζόμενα Μόρια	Επίδραση στην διήθηση
Amberger, V., R., et al., (1998) ²⁷	Μοριακή	<ul style="list-style-type: none"> Μεταλλοπρωτεάσες O-phenanthroline 	<ul style="list-style-type: none"> επαγωγή(Μεταλλοπρωτεάσες) αναστολή (O-phenanthroline)
Belien, A. T., et al.,(1999) ²⁸	Ανοσοιστοχημική, western Blot	<ul style="list-style-type: none"> MT1-MMP MT2-MMP 	<ul style="list-style-type: none"> επαγωγή
Paganetti, P., et al., (1988) ²⁹	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> 1,10-Phenanthroline (metalloprotease blocker) benzyloxycarbonyl-gly-phe-NH₂ C6 plasma membrane 	<ul style="list-style-type: none"> αναστολή1,10-Phenanthroline (metalloprotease blocker) benzyloxycarbonyl-gly-phe-NH₂ επαγωγή C6 plasma membrane
Rao, S. S., et al., (2013) ³⁰	Μοριακή	<ul style="list-style-type: none"> FAK MCL2 	επαγωγή
De La Iglesia, N., et al., (2008) ³¹	Μοριακή & Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> IL-8 STAT3 	<ul style="list-style-type: none"> επαγωγή(IL-8) αναστολή(STAT3)
Ding, Q., et al., (2002) ³²	Ανοσοιστοχημική, western Blot	<ul style="list-style-type: none"> οστεοποντίνη 	επαγωγή
Duenisch, P., et al., (2011) ³³	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> NCAM-140 	αναστολή
Galan, A., et al., (2010) ³⁴	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> nestin 	έκφραση σε διηθημένη λευκή ουσία
Giese, A., et al., (1996) ³	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> Anti-β1 	αναστολή
Navis, A. C., et al., (2013) ³⁵	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> C-Met 	έκφραση σε διηθημένη λευκή ουσία
Schichor, C., et al. (2005) ³⁶	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> GFP 	επαγωγή
Senner, V., et al., (1999) ³⁷	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> CD-24 	επαγωγή
Suzuki S. O. et al. (2007) ³⁸	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> LIS 1 dynein p150 NudE NudC 	έκφραση σε διηθημένη λευκή ουσία

Takenaga, K., et al., (2007) ³⁹	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> • Mts 1 • S 100A4 	αναστολή
Hsu, D. W., et al., (1995) ⁴⁰	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> • UPA 	έκφραση σε διηθημένη λευκή ουσία
Hoelzinger, D., et al., (2005) ⁴¹	Ανοσοιστοχημική	<ul style="list-style-type: none"> • PSHL, PIM1, IQGAP, RDC1, RGS16 • PFN1, MSN, PLEK, VIM, ANS and CAPG • OPCML, SPOCK, PTRN2, DKK3, EFNB3, GRIN2A, FGFR3, EGFR, GRP19 DTR • INA, EMAP2, CHN1, PYK2 • RGS7, EHD3, CS 1, ITPK1, GRB2 STK2 • BCLW & DAP3 	έκφραση σε διηθημένη λευκή ουσία

Πίνακας 3 Ιστολογικά δεδομένα

Βιβλιογραφική Αναφορά	Τύπος Μελέτης	Διηθημένα Δεμάτια
Bernstein, J., et al., (1990) ⁴²	πειραματόζωα (επίμυες)	<ul style="list-style-type: none"> • μεσολόβιο • έσω κάψα

Burden-Gulley, S. M., et al., (2011) ⁴³	ασθενείς, πειραματόζωα & κυτταρικές σειρές	• μεσολόβιο
Enblad, P., et al., (2000) ⁴⁴	πειραματόζωα (επίμυες)	• μεσολόβιο
Fernandez-Vega, I., et al., (2014) ⁴⁵	Ασθενείς	• έσω κάψα • λευκή ουσία μετωπιαίου λοβού • λευκή ουσία ινιακού λοβού • πρόσθιο κέρασ νωτιαίου μυελού
Filley, C. M., et al., (2003) ¹¹	Ασθενείς	• σκέλη ψαλίδας
Guillamo, J. S., et al., (2001) ⁴⁶	πειραματόζωα (επίμυες αλμπίνο)	• μεσολόβιο • έσω κάψα
Laws Jr, E. R., et al., (1993) ⁴⁷	πειραματόζωα (επίμυες)	• μεσολόβιο • έσω κάψα • προσαγωγείο • σύνδεσμος των ιπποκάμπτων
Peretti-Vitron, P., et al., (2002) ⁴⁸	Ασθενείς	δεν αναφέρονται
Sampetean et al., (2011) ⁴⁹	πειραματόζωα (επίμυες)	• μεσολόβιο • έξω κάψα
Shelton, L. M., et al., (2010) ⁵⁰	πειραματόζωα (επίμυες)	• μεσολόβιο
Zetterling, M., et al., (2016) ⁵¹	Ασθενείς	δεν αναφέρονται
Zhang, F., et al., (2011) ⁵²	πειραματόζωα (επίμυες)	• πρόσθιος σύνδεσμος
Assanah, M. C., et al., (2009) ⁵³	πειραματόζωα (επίμυες)	• μεσολόβιο
Coakley, K. J., et al., (1995) ⁵⁴	Ασθενείς	δεν αναφέρονται
Duenisch, P., et al., (2011) ³³	Ασθενείς & πειραματόζωα	• μεσολόβιο

Galan, A., et al., (2010) ³⁴	πειραματόζωα	δεν αναφέρονται
Ji, M., et al., (2015) ⁵⁵	ασθενείς	δεν αναφέρονται
Kitai, R., et al., (2010) ⁵⁶	ασθενείς	δεν αναφέρονται
Navis, A. C., et al., (2013) ³⁵	ασθενείς	μεσολόβιο

Oellers, P. et al., (2009) ⁵⁷	κυτταρικές σειρές	-
Schichor, C., et al. (2005) ³⁶	κυτταρικές σειρές	-
Senner, V., et al., (2002) ⁵⁸	πειραματόζωα & κυτταρικές σειρές	μεσολόβιο
Takenaga, K., et al., (2007) ³⁹	πειραματόζωα & κυτταρικές σειρές	μεσολόβιο
Zagzag, D., et al., (2008) ⁶⁰	ασθενείς, πειραματόζωα & κυτταρικές σειρές	δεν αναφέρονται
Hsu, D. W., et al., (1995) ⁴⁰	ασθενείς	δεν αναφέρονται
Akimoto, J., et al., (2004) ²⁰	ασθενείς	λευκή ουσία κροταφικού λοβού
Hoelzinger, D., et al., (2005) ⁴¹	ασθενείς	δεν αναφέρονται

7. Συζήτηση

Φαίνεται να υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν την διήθηση του γλοιώματος μέσω της λευκής ουσίας. Οι κύριες πηγές είναι απεικονιστικά δεδομένα ασθενών που πολλές φορές δείχνουν και ότι η εξάπλωση του γλοιώματος σε απομακρυσμένες περιοχές γίνεται μέσω διήθηση συγκεκριμένων δερματίων χωρίς να υπάρχει βλάβη-διήθηση της πέριξ φαιάς ουσίας. Τα ακτινολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η διήθηση του μεσολόβιου είναι αρκετά συχνή^{10,11,13-15,20,23} και φαίνεται να ευθύνεται για την διήθηση του γλοιώματος στο αντίπλευρο ημισφαίριο, κάτι που βαραίνει αρκετά την πρόγνωση του ασθενούς.⁶¹ Αρκετά συχνή φαίνεται να είναι και η διήθηση της έσω κάψας^{11,13,15,16}, δεμάτια που καθορίζουν και την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Τα ιστολογικά δεδομένα αποτελούν και αυτά έναν ικανό αριθμό, ενώ ταυτόχρονα αποτελούν ίσως και τα πιο αξιόπιστα δεδομένα καθώς η διήθηση της λευκής ουσίας μπορεί να παρατηρηθεί μικροσκοπικά.

Τέλος πολλές είναι με μελέτες που με διάφορες εργαστηριακές μεθόδους μελετούν την έκφραση συγκεκριμένων μορίων με συνάρτηση τον βαθμό διήθησης των νευραξόνων. Έτσι συγκεκριμένα μόρια όπως η νεστίνη³⁴, η δυνείνη³⁸, UPA⁴⁰ και c-Met³⁵ καθώς και μία πλειάδα άλλων μορίων⁴¹ φαίνεται να εκφράζονται στην λευκή ουσία που διηθείται από γλοιώμα. Επιπροσθέτως, μελέτες έχουν τακτοποιήσει μόρια που επάγουν την διήθηση του γλοιώματος. Τα μόρια αυτά είναι μεταλλοπρωτεάσες²⁷ και συγκεκριμένα οι MT1-MMP MT2-MMP²⁸, η πρωτεΐνη της κυτταροπλασματική μεμβράνης C6²⁹, οι FAK & MCL2³⁰, η ιντερλευκίνη IL-8³¹, η οστεοποντίνη³², GFP³⁶, CD-24⁵⁸. Όπως θα συζητηθεί και παρακάτω η αναστολή αυτών των μορίων φαίνεται να αναστέλλει και την επιθετικότητα της διήθησης ή ακόμη και την ίδια την διήθηση των γλοιωμάτων. Αντίθετα, άλλα μόρια φαίνεται να αναστέλλουν την διήθηση του γλοιώματος και αυτό έχει μεγάλη σημασία καθώς ο ρόλος τους μπορεί να διερευνηθεί στην θεραπεία. Αναστολή της διήθησης προκαλεί η Ο-φαινανθρολίνη²⁷, η οποία έχει ως βιολογικό ρόλο την αναστολή μεταλλοπρωτεασών, το μόριο προσκόλλησης NCAM-140³, και άλλα μόρια όπως η Anti-β1, η Mts1 και η S100A4³⁹

Κάποιες από τις μελέτες αυτές που ασχολήθηκαν με την ταυτοποίηση μορίων που σχετίζονται με την διήθηση του γλοιώματος στην λευκή ουσία πρότειναν μηχανισμούς θεραπευτικών παρεμβάσεων. Συγκεκριμένα η μεταλλοπρωτεάση MT1-MMP θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανό χημειοθεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση των αστροκυτταρικών νεοπλασμάτων και πιο συγκεκριμένα για το γλοιοβλάστωμα ενώ θα μπορούσε να αποτελέσει και πιθανό βιοδείκτη των γλοιωμάτων.²⁸ Η ιντερλευκίνη 8 (IL-8) και οι υποδοχείς της CXCR1 & CXCR2 φαίνονται αρκετά υποσχόμενοι χημειοθεραπευτικοί στόχοι για γλοιοβλαστώματα που εμφανίζουν μεταλλάξεις στην έκφραση του PTEN.³¹ Όσο αφορά τα γλοιοβλαστώματα με μεταλλάξεις στο MET, οι αναστολείς των υποδοχέων c-MET θα μπορούσαν να αποβούν αρκετά αποτελεσματικοί για την αντιμετώπισή του.³⁵ Τέλος μελέτες δείχνουν ότι το γλοιώμα εκφράζει διαφορετικά μόρια ανάλογα με την διηθητική του συμπεριφορά. Ως εκ τούτου, προτείνονται θεραπείες που να καλύπτουν τόσο το γλοιώμα που τείνει να διηθεί μέσω της λευκής ουσίας όσο και την κύρια εστία του όγκου που διηθεί κυρίως χωροκατακτητικά.⁴¹

8.Επίλογος

Όπως φαίνεται υπάρχουν αρκετές μελέτες που να υποστηρίζουν την διήθηση του γλοιώματος μέσω της λευκής ουσίας. Παρόλα αυτά ο μηχανισμός δεν έχει ακόμα διασαφηνηθεί και είναι αναγκαίο να γίνουν στο μέλλον μοριακές μελέτες για την διασαφήσή του υποκείμενου μηχανισμού. Κάτι τέτοιο θα έχει άμεση επίδραση στην αντίληψη των χημειοθεραπευτικών παρεμβάσεων και σίγουρα θα προσφέρει στην έρευνα τους και στην πιο στοχευμένη αντιμετώπιση των γλοιωμάτων

9.Βιβλιογραφία

1. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic clinics*. Nov 2016;34(4):981-998.
2. Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion. *Nature Reviews Neuroscience*. July 2014;15(7):455-465.
3. Giese A, Kluwe L, Laube B, Meissner H, Berens ME, Westphal M. Migration of human glioma cells on myelin. *Neurosurgery*. April 1996;38(4):755-764.
4. Liu F, Scantlebury N, Tabori U, et al. White matter compromise predicts poor intellectual outcome in survivors of pediatric low-grade glioma. *Neuro-Oncology*. Apr 2015;17(4):604-613.

5. Barral J, A DR. Synaptic scaling rule preserves excitatory-inhibitory balance and salient neuronal network dynamics. *Nature neuroscience*. Dec 2016;19(12):1690-1696.
6. Blumenfeld H. *Neuroanatomy through clinical cases*. Sinauer Associates. Inc., Sunderland, MA. 2002.
7. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2015.
8. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
10. Chen X, Dai J, Jiang T. Supratentorial WHO grade II glioma invasion: A morphologic study using sequential conventional MRI. *British Journal of Neurosurgery*. April 2010;24(2):196-201.
11. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Damek DM, Harris JG. Gliomatosis cerebri: Neurobehavioral and neuropathological observations. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 01 Sep 2003;16(3):149-159.
12. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: Toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *Journal of Neuro-Oncology*. June 2006;78(2):179-185.
13. Price SJ, Pena A, Burnet NG, et al. Tissue signature characterisation of diffusion tensor abnormalities in cerebral gliomas. *European Radiology*. October 2004;14(10):1909-1917.
14. Price SJ, Pena A, Burnet NG, Pickard JD, Gillard JH. Detecting glioma invasion of the corpus callosum using diffusion tensor imaging. *British Journal of Neurosurgery*. August 2004;18(4):391-395.
15. Schluter M, Stieltjes B, Hahn HK, Rexilius J, Konrad-verse O, Peitgen HO. Detection of tumour infiltration in axonal fibre bundles using diffusion tensor imaging. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*. Sep 2005;1(3):80-86.
16. Wei CW, Guo G, Mikulis DJ. Tumor effects on cerebral white matter as characterized by diffusion tensor tractography. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. February 2007;34(1):62-68.
17. Poonnoose SI, Daniel RT. Radiological evidence of glioma invasion of the central nervous system along tracts. *Surgical Neurology*. 2000;54(2):194-196.
18. Bello L, Castellano A, Fava E, et al. Intraoperative use of diffusion tensor imaging fiber tractography and subcortical mapping for resection of gliomas: technical considerations. *Neurosurgical focus*. Feb 2010;28(2):E6.
19. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology*. 1992;34(6):463-469.
20. Akimoto J, Nishioka H, Miki T, Haraoka J, Kudo M. Clinical diagnosis of gliomatosis cerebri: Report of three cases. *Brain Tumor Pathology*. 2004;21(2):87-95.
21. Tamura M, Ono N, Zama A, Ishiuchi S, Kawashima Y. Small gliomas: clinicopathological study. *Neurologia Medico-Chirurgica*. Jul 1993;33(7):425-428.
22. Chang YW, Yoon HK, Shin HJ, Roh HG, Cho JM. MR imaging of glioblastoma in children: Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI and MR spectroscopy. *Pediatric Radiology*. December 2003;33(12):836-842.
23. Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *European Journal of Radiology*. June 2010;74(3):428-436.
24. Kier EL, Staib LH, Davis LM, Bronen RA. MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *American Journal of Neuroradiology*. 2004;25(5):677-691.
25. Pallud J, Devaux B, Dumas-Duport C, Oppenheim C, Roux FX. Glioma dissemination along the corticospinal tract. *Journal of neuro-oncology*. 2005;73(3):239-240.

26. Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker M-L, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz J-P. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *Journal of neuro-oncology*. 1997;34(1):37-59.
27. Amberger VR, Hensel T, Ogata N, Schwab ME. Spreading and migration of human glioma and rat C6 cells on central nervous system myelin in vitro is correlated with tumor malignancy and involves a metalloproteolytic activity. *Cancer Research*. 01 Jan 1998;58(1):149-158.
28. Belien ATJ, Paganetti PA, Schwab ME. Membrane-type 1 matrix metalloprotease (MT1-MMP) enables invasive migration of glioma cells in central nervous system white matter. *Journal of Cell Biology*. 25 Jan 1999;144(2):373-384.
29. Paganetti PA, Caroni P, Schwab ME. Glioblastoma infiltration into central nervous system tissue in vitro: Involvement of a metalloprotease. *Journal of Cell Biology*. 1988;107(6):2281-2291.
30. Rao SS, Nelson MT, Xue R, et al. Mimicking white matter tract topography using core-shell electrospun nanofibers to examine migration of malignant brain tumors. *Biomaterials*. July 2013;34(21):5181-5190.
31. De La Iglesia N, Konopka G, Lim KL, et al. Dereglulation of a STAT3-interleukin 8 signaling pathway promotes human glioblastoma cell proliferation and invasiveness. *Journal of Neuroscience*. 04 Jun 2008;28(23):5870-5878.
32. Ding Q, Stewart Jr J, Prince CW, et al. Promotion of malignant astrocytoma cell migration by osteopontin expressed in the normal brain: Differences in integrin signaling during cell adhesion to osteopontin versus vitronectin. *Cancer Research*. 15 Sep 2002;62(18):5336-5343.
33. Duenisch P, Reichart R, Mueller U, et al. Neural cell adhesion molecule isoform 140 declines with rise of WHO grade in human gliomas and serves as indicator for the invasion zone of multiform glioblastomas and brain metastases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. March 2011;137(3):399-414.
34. Galan A, Guil-Luna S, Millan Y, Martin-Suarez EM, Pumarola M, de Las Mulas JM. Oligodendroglial gliomatosis cerebri in a poodle. *Veterinary & Comparative Oncology*. Dec 2010;8(4):254-262.
35. Navis AC, Bourgonje A, Wesseling P, et al. Effects of Dual Targeting of Tumor Cells and Stroma in Human Glioblastoma Xenografts with a Tyrosine Kinase Inhibitor against c-MET and VEGFR2. *PLoS ONE*. 04 Mar 2013;8 (3) (no pagination)(e58262).
36. Schichor C, Kerkau S, Visted T, et al. The brain slice chamber, a novel variation of the Boyden Chamber Assay, allows time-dependent quantification of glioma invasion into mammalian brain in vitro. *Journal of Neuro-Oncology*. May 2005;73(1):9-18.
37. Senner V, Sturm A, Baur I, Schrell UHM, Distel L, Paulus W. CD24 promotes invasion of glioma cells in vivo. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. August 1999;58(8):795-802.
38. Suzuki SO, McKenney RJ, Mawatari SY, et al. Expression patterns of LIS1, dynein and their interaction partners dynactin, NudE, NudEL and NudC in human gliomas suggest roles in invasion and proliferation. *Acta Neuropathologica*. May 2007;113(5):591-599.
39. Takenaga K, Nygren J, Zelenina M, et al. Modified expression of Mts 1/S100A4 protein in C6 glioma cells or surrounding astrocytes affects migration of tumor cells in vitro and in vivo. *Neurobiology of Disease*. Mar 2007;25(3):455-463.
40. Hsu DW, Efrid JT, Hedley-Whyte ET. Prognostic role of urokinase-type plasminogen activator in human gliomas. *American Journal of Pathology*. Jul 1995;147(1):114-123.
41. Hoelzinger DB, Mariani L, Weis J, et al. Gene expression profile of glioblastoma multiforme invasive phenotype points to new therapeutic targets. *Neoplasia (New York)*. Jan 2005;7(1):7-16.

42. Bernstein JJ, Goldberg WJ, Laws Jr ER, Conger D, Morreale V, Wood LR. C6 glioma cell invasion and migration of rat brain after neural homografting: Ultrastructure. *Neurosurgery*. 1990;26(4):622-628.
43. Burden-Gulley SM, Qutaish MQ, Sullivant KE, et al. Novel cryo-imaging of the glioma tumor microenvironment reveals migration and dispersal pathways in vivid three-dimensional detail. *Cancer Research*. 01 Sep 2011;71(17):5932-5940.
44. Enblad P, Hesselager G, Bongcam-Rudloff E, Hallin I, Westermark B, Nister M. Modulation of phenotype and induction of irregular vessels accompany high tumorigenic potential of clonal human glioma cells xenografted to nude- rat brain. *International Journal of Cancer*. 2000;85(6):819-828.
45. Fernandez-Vega I, Quirk J, Norwood FL, Sibtain NA, Laxton R, Bodi I. Gliomatosis cerebri type 1 with extensive involvement of the spinal cord and BRAF V600E mutation. *Pathology and Oncology Research*. January 2014;20(1):215-220.
46. Guillamo JS, Lisovoski F, Christov C, et al. Migration pathways of human glioblastoma cells xenografted into the immunosuppressed rat brain. *Journal of neuro-oncology*. May 2001;52(3):205-215.
47. Laws Jr ER, Goldberg WJ, Bernstein JJ. Migration of human malignant astrocytoma cells in the mammalian brain: Scherer revisited. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 1993;11(5):691-697.
48. Peretti-Viton P, Brunel H, Chinot O, et al. Histological and MR correlations in Gliomatosis cerebri. *Journal of Neuro-Oncology*. September II 2002;59(3):249-259.
49. Sampetean O, Saga I, Nakanishi M, et al. Invasion precedes tumor mass formation in a malignant brain tumor model of genetically modified neural stem cells. *Neoplasia*. September 2011;13(9):784-791.
50. Shelton LM, Mukherjee P, Huysentruyt LC, Urits I, Rosenberg JA, Seyfried TN. A novel pre-clinical in vivo mouse model for malignant brain tumor growth and invasion. *Journal of Neuro-Oncology*. September 2010;99(2):165-176.
51. Zetterling M, Roodakker KR, Berntsson SG, et al. Extension of diffuse low-grade gliomas beyond radiological borders as shown by the coregistration of histopathological and magnetic resonance imaging data. *Journal of Neurosurgery*. November 2016;125(5):1155-1166.
52. Zhang F, Xie J, Liu G, He Y, Lu G, Chen X. In vivo MRI tracking of cell invasion and migration in a rat glioma model. *Molecular Imaging and Biology*. August 2011;13(4):695-701.
53. Assanah MC, Bruce JN, Suzuki SO, Chen A, Goldman JE, Canoll P. PDGF stimulates the massive expansion of glial progenitors in the neonatal forebrain. *Glia*. 2009;57(16):1835-1847.
54. Coakley KJ, Huston IJ, Scheithauer BW, Forbes G, Kelly PJ. Pilocytic astrocytomas: Well-demarcated magnetic resonance appearance despite frequent infiltration histologically. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995;70(8):747-751.
55. Ji M, Lewis S, Camelo-Piragua S, et al. Detection of human brain tumor infiltration with quantitative stimulated Raman scattering microscopy. *Science Translational Medicine*. 14 Oct 2015;7 (309) (no pagination)(309ra163).
56. Kitai R, Horita R, Sato K, et al. Nestin expression in astrocytic tumors delineates tumor infiltration. *Brain Tumor Pathology*. Apr 2010;27(1):17-21.
57. Oellers P, Schallenberg M, Stupp T, et al. A coculture assay to visualize and monitor interactions between migrating glioma cells and nerve fibers. *Nat*. 2009;4(6):923-927.
58. Senner V, Kismann E, Puttmann S, Hoess N, Baur I, Paulus W. L1 expressed by glioma cells promotes adhesion but not migration. *Glia*. 15 Apr 2002;38(2):146-154.
59. Tamaki M, McDonald W, Amberger VR, Moore E, Del Maestro RF. Implantation of C6 astrocytoma spheroid into collagen type I gels: Invasive, proliferative, and enzymatic characterizations. *Journal of Neurosurgery*. October 1997;87(4):602-609.

60. Zagzag D, Esencay M, Mendez O, et al. Hypoxia- and vascular endothelial growth factor-induced stromal cell-derived factor-1alpha/CXCR4 expression in glioblastomas: One plausible explanation of Scherer's structures. *American Journal of Pathology*. August 2008;173(2):545-560.

61. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncology*. 2015;17(3):332-342.