

Nina Pokusa¹, Dorota Biesek¹, Olga Parzybut², Krzysztof Szabat¹¹Oddział Neurologiczny, 7 Szpital Marynarki Wojennej, Gdańsk²Zakład Radiologii, 7 Szpital Marynarki Wojennej, Gdańsk**GLIOBLASTOMA U 36-LETNIEJ KOBIETY – OPIS PRZYPADKU****Glioblastoma in a 36-year-old woman – a case report****Opis przypadku**

Pacjentka w wieku 36 lat, bez wcześniejszego wywiadu chorobowego, została przyjęta w trybie ostrodyżurowym na Oddział Neurologii z powodu narastających od około czterech miesięcy bólów głowy, osłabienia koncentracji, zaburzeń orientacji, spowolnienia oraz niewyraźnej mowy. Z relacji osób najbliższych, od dwóch dni przed przyjęciem do szpitala, obserwowano znaczne nasilenie objawów oraz poranne wymioty.

We wstępnej ocenie stwierdzono u pacjentki niewielkie zaburzenia orientacji auto- oraz allopsychicznej oraz spowolnienie psychoruchowe. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono istotnych deficytów neurologicznych poza obustronnie obecnym odruchem dłoniowo-bródkowym.

W badaniach laboratoryjnych morfologia, parametry nerkowe, wątrobowe, wykładniki stanu zapalnego oraz układ krzepnięcia były w normie. W TK głowy bez kontrastu uwidoczniono rozległą masę torbielowatą (wielk. $62 \times 52 \times 47$ mm) rozciągającą się w płacie czołowym, ciemieniowym i skroniowym po stronie lewej z uciskiem rogów przedniego i tylnego komory bocznej lewej, przesunięciem linii pośrodkowej o 15 mm na stronę prawą oraz wgłobieniem pod sierp.

Poszerzono diagnostykę o MRI mózgowia z kontrastem celem identyfikacji zmiany rozrostowej. Wykonano sekwencje SWI, DWI, Flair, DTI, MRS i PWI. W płacie

skroniowym lewym uwidoczniono rozległą zmianę powodującą efekt masy z przemieszczeniem struktur centralnych na prawo na 11 mm, uciśnięcie komory bocznej lewej (najwięcej w zakresie rogu czołowego i trzonu oraz odcinka rogu skroniowego), wgłobienie zakrętu przyhipokampowego lewego i haka hipokampa we wcięcie namiotu mózdzku na ok. 4 mm z uciskiem na śródmózgowie (głównie lewy konar i nakrywka).

Zmiana o charakterze lito-torbielowatym, niejednorodna z cechami rozpadu i skrzwienia w częściach torbielowatych włk. $65 \times 52 \times 50$ mm bez widocznego obrzęku wazogenne wokół.

Zmiana w częściach litych brzeźnie wykazuje restrykcję dyfuzji.

W badaniu po kontraście widoczne nieliczne słabe obrączkowate wzmocnienie.

W badaniu perfuzyjnym PWI widoczny wzrost parametru rCBV z rCBV ratio do 4,4; na brzegu zmiany oraz w obrębie litej części guzkowej (przekroju 26×18 mm) położonej w tylnobocznej części zmiany. Wykazano również wzrost parametru rCBV w istocie białej do tyłu od zmiany TU – rCBC ratio do ok. 1,7–1,9 – naciek susp.

W badaniu spektroskopii z vokselą położonego w górnej części zmiany w krótkim i długim czasie echa:

Wartości metabolitów w obrębie zmiany:

TE 144: NAA/Cr 0,12, Cho/Cr 3,43, Cho/NAA 27,8,

TE 30: NAA/Cr 0,34, Cho/Cr 0,34, Cho/NAA 1,02, mI/Cr – 1,12

Wartości metabolitów po stronie przeciwnej (referencja):

TE 144: NAA/Cr 1,19, Cho/Cr 0,84, Cho/NAA 0,72

TE 30: NAA/Cr 2,26, Cho/Cr 1,62, Cho/NAA 0,72 mI/Cr – 0,16

Wykazano obecność lipidów.

Wyżej wymienione wartości w badanej zmianie wykazują:

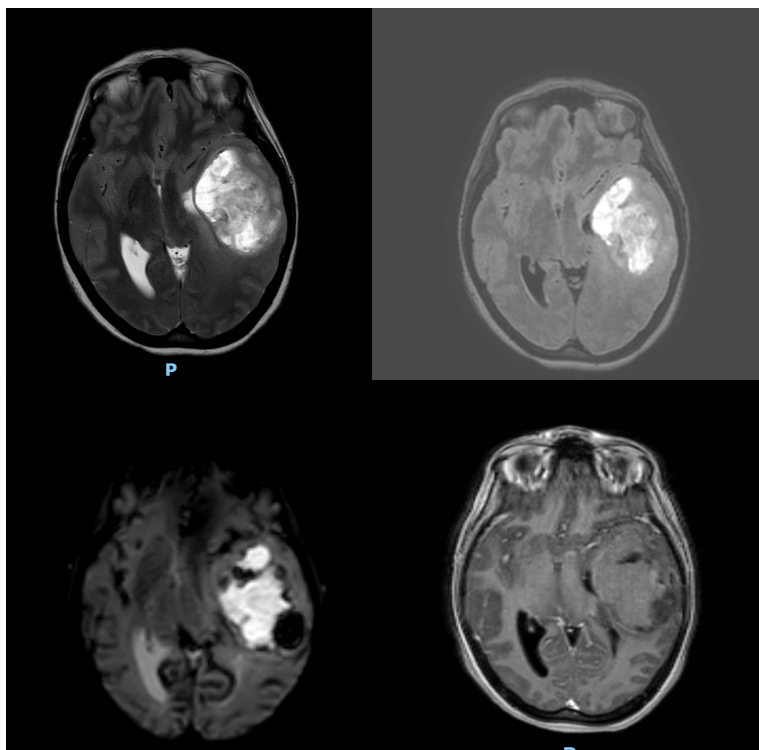
- Lipidy i cholina – odpowiednio najwyższe piki w zmianie z bardzo wyraźnym wzrostem względem wartości referencyjnych
- ok 10-krotny spadek NAA,
- ok. 7-krotny wzrost mioinozytolu

Całość obrazu zmiany przemawia za rozrostem typu glejowego astrocytoma/glioblastoma G4 (Fot. 1)

W trakcie hospitalizacji stosowano intensywne leczenie przeciwochroneczne.

W drugiej dobie hospitalizacji wystąpiło nagłe pogorszenie stanu neurologicznego. Pacjentka bez kontaktu słownego, wydolna krążeniowo i oddechowo, anizokoria P>L, z patologicznymi objawami piramidowymi pod postacią niedowładu połowicznego prawostronnego.

Pacjentkę w trybie pilnym przetransportowano na Oddział Neurochirurgii, gdzie konsultowano anestetycznie, zaintubowano oraz rozpoczęto wentylację



Fot. 1. Rezonans magnetyczny głowy: obraz T2-zależny (A) oraz FLAIR w projekcji osiowej, obraz T-1 zależny po podaniu środka kontrastowego (C), badanie PWI – mapa perfuzji (D). W płacie skroniowym lewym widoczny guz powodujący efekt masy. Zmiana torbielowato-lita, ulega obwodowemu wzmocnieniu po kontraście. W badaniu PWI widoczny wzrost parametru względnej objętości krwi mózgowej (rCBV)

mechaniczną. Zakwalifikowano do pilnego zabiegu neurochirurgicznego. Wykonano całkowitą resekcję guza.

W piątej dobie po operacji zakończono wentylację mechaniczną. Pacjentkę w stanie ogólnym dość dobrym, z dyskretnym niedowładem prawostronnym, wypisano do dalszego leczenia onkologicznego w trybie ambulatoryjnym. W wyniku badania histopatologicznego wykazano glioblastoma IDH- wt G4 WHO CNS 5, IHC: IDH 1R132(-), ATRX+, p53+ (mut), Synaptofizyna (-).

Omówienie

Glejaki, obecnie definiowane jako glioblastoma IDH wildtype, są względnie rzadkimi guzami [1]. Szacowana roczna zapadalność wynosi 4,67–5,72 na 100 000 osób natomiast są najczęstszymi złośliwymi pierwotnymi guzami mózgu. Występują

u dorosłych, ze szczytem zachorowań w siódmej i ósmej dekadzie życia, częściej u mężczyzn oraz pacjentów rasy białej [2].

Większość glejaków występuje u pacjentów w wieku 45–70 lat; nowotwory występujące w skrajnych przedziałach wiekowych dorosłych są rzadkie i rzadko badane [3].

W omawianym przypadku zachorowanie wystąpiło już w czwartej dekadzie życia z istotnie szybkim pogarszaniem stanu klinicznego.

Glejak wielopostaciowy jest najgorzej rokującym guzem mózgu. Śmiertelność pięcioletnia jest większa niż 90%. Glejak jest bogatokomórkowym nowotworem utworzonym przez niskozróżnicowane astrocycy, charakterystycznymi cechami są: zmienne utkanie histologiczne, atypia komórkowa, duża aktywność proliferacyjna, rozrost naczyń oraz obecność obszarów martwicy w obrębie guza. Typowo umiejscawia się w okolicy czołowo-skroniowej. Szczególnie często występuje w istocie białej okolicy centrum semiovale i ciała modzelowatego [4].

Cechą charakterystyczną glejaków wielopostaciowych jest swoisty, naciekający charakter wzrostu związany z rozprzestrzenianiem się komórek nowotworowych w najbliższym otoczeniu pierwotnej masy guza. Ta cecha w dużej mierze determinuje słabą odpowiedź na leczenie zarówno operacyjne, jak i na radioterapię. Chemioradioterapia pozwala wydłużyć czas przeżycia dotyczy to zwłaszcza chorych z metylacją promotora genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu naprawczego MGMT (06-methylguanine-DNA methyltransferase). Obecność metylacji jest najlepiej poznany, korzystnym czynnikiem predykcyjnym [5].

W zależności od umiejscowienia guza mogą wystąpić objawy ogniskowe, takie jak niedowład połowiczy, afazja, ataksja, ubytki w polach widzenia lub uszkodzenia nerwów czaszkowych, spowodowane miejscowym naciekaniem lub uciskiem kluczowych struktur mózgu. Natomiast dolegliwości uogólnione, takie jak ból głowy, wymioty, senność lub splątanie, mają skłonność do pojawiania się wskutek zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego z powodu masy guza, obrzęku lub wodogłowia. Obserwuje się również ogniskowe oraz uogólnione napady padaczkowe wywołane obecnością guza. Napady padaczkowe lub objawy spowodowane krwawieniem pojawiają się nagle, ale większość innych dolegliwości wywołanych przez glejaki narasta w sposób podostry w ciągu dni lub tygodni [2].

Dzięki zaawansowanym technikom rezonansu magnetycznego, takim jak spektroskopia (MRS) oraz perfuzja (PWI), możemy przybliżyć się do rozpoznania, z jaką jednostką chorobową mamy do czynienia, zanim jeszcze otrzymamy wynik histopatologiczny. Oczywiście o rozpoznaniu decyduje wspomniany wynik histopatologiczny wycinka pobieranego w trakcie zabiegu neurochirurgicznego. Jednak dużą pomocą i wskazówką są badania obrazowe, które mogą przyspieszyć diagnostykę i tym samym przyczynić się do szybszego wdrożenia terapii.

W omawianym przypadku guz wystąpił u pacjentki w młodym wieku. Mimo że glioblastoma nie jest typowy dla tej grupy wiekowej (36. rok życia), guz charakteryzował się kilkoma cechami, z powodu których należało włączyć go do diagnostyki różnicowej. W badaniu spektroskopii wysokie wartości choliny i niskie NAA, przy znacznie podwyższonym stosunku Cho/NAA sugerują, że mamy do czynienia z nowotworem. Mioinozytol wskazuje, że guz jest pochodzenia glejowego. Jednak w guzach typu glioblastoma obserwujemy obniżenie mioinozytolu, czego nie potwierdziliśmy w badaniu omawianej pacjentki. Zawartość lipidów wskazuje na uszkodzenie błony komórkowej czy nekrozę co podwyższa prawdopodobieństwo złośliwości guza. Z kolei w badaniu perfuzyjnym wyraźnie podwyższone wartości rCBV (*cerebral blood volume*) sugerują guza o wyższym stopniu złośliwości – stopniu G3 lub G4. Pojedyncza zmiana guzowata w obrębie struktur mózgu z dużym prawdopodobieństwem sugeruje zmianę pierwotną, jednak nie wyklucza obecności zmiany przerzutowej. Badanie perfuzji czy spektroskopii może również w tym przypadku przybliżyć nas do właściwego rozpoznania. Naciekanie przyległej istoty białej przez guza typu glioblastoma w podstawowych sekwencjach MRI często jest nie do odróżnienia od zmian obrzękowych. Jednak dzięki technikom takim jak MRS i PWI w nacieku istoty białej w bezpośredniej okolicy guza możemy zaobserwować nieprawidłowe wartości metabolitów czy zawyżone wartości perfuzyjne rCBV, jak było w omawianym przypadku.

Obecne metody leczenia glioblastoma, w tym maksymalna możliwa resekcja chirurgiczna, chemioterapia i radioterapia, mają ograniczoną skuteczność w walce z tym wysoce złośliwym guzem mózgu. W ostatnim czasie immunoterapia stała się centralnym punktem badań nad nową, obiecującą formą leczenia, jednakże potrzeba dalszych badań klinicznych [6].

Mediana całkowitego przeżycia wynosi od 9 do 14 miesięcy u pacjentów poddawanych maksymalnej bezpiecznej resekcji w połączeniu z uzupełniającą chemioradioterapią [7,8].

W opisanym przez nas przypadku chcemy zwrócić uwagę na wykrycie glioblastoma u młodej kobiety, ze skąpoobjawowym obrazem klinicznym i szybkim pogorszeniem stanu neurologicznego, skutkującym narastaniem objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, które wymagały intensywnych działań ratujących życie.

Bibliografia:

1. *The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW.
2. Merritt *Neurologia*, t. 2, cz. XIII-XXII, red. E. D. Louis, S. A. Mayer, J. M. Noble, red. wyd. pol. W. Turaj, Wrocław, Edra Urban & Partner, 2023.

3. Kleinschmidt-DeMasters BK, Meltesen L, McGavran L, Lillehei KO. *Characterization of glioblastomas in young adults*. Brain Pathol. 2006 Oct;16(4):273–86. doi: 10.1111/j.1750–3639.2006.00029.x. PMID: 17107596; PMCID: PMC8095924.
4. Ejma. M, Waliszewska-Prosół M, Hofman A i wsp. *Rzadkie kliniczne odmiany glejaka wielopostaciowego*. Postępy Hig Med Dośw 2014; 68: 316–324.
5. Polivka J Jr, Polivka J, Holubec L i wsp. *Advances in experinental targeted therapy and immunotherapy for patients with glioblastoma multiforme*. Anticancer Res 2017; 37: 21–23.
6. You H, Geng S, Li S, Imani M, Brambilla D, Sun T, Jiang C. *Recent advances in biomimetic strategies for the immunotherapy of glioblastoma*. Biomaterials. 2024 Dec;311:122694. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122694. Epub 2024 Jun 28. PMID: 38959533.
7. Delgado-López PD, Corrales-García EM. *Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities*. Clin Transl Oncol. 2016 Nov;18(11):1062–1071. doi: 10.1007/s12094–016–1497-x. Epub 2016 Mar 10. PMID: 26960561.
8. Brown NF, Ottaviani D, Tazare J, Gregson J, Kitchen N, Brandner S, Fersht N, Mulholland P. *Survival Outcomes and Prognostic Factors in Glioblastoma*. Cancers (Basel). 2022 Jun 28;14(13):3161. doi: 10.3390/cancers14133161. PMID: 35804940; PMCID: PMC9265012.



STRESZCZENIE:

W pracy przedstawiono przypadek 36-letniej kobiety, u której rozpoznano glioblastoma G4. Glejaki są grupą neuroepitelialnych guzów pierwotnych ośrodkowego układu nerwowego. Stanowią największą i najbardziej zróżnicowaną grupę pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Główną metodę diagnostyki glejaków stanowi rezonans magnetyczny. Podstawą leczenia jest wycięcie guza w maksymalnie bezpiecznym dla pacjenta zakresie, radioterapia oraz chemioterapia.

SŁOWA KLUCZOWE: opcje rezonansu magnetycznego (MRI): spektroskopia (MRS), perfuzja (PWI), glioblastoma, obrzęk wazogeny

ABSTRACT:

The paper presents the case of a 36-year-old woman diagnosed with G4 glioblastoma. Gliomas are a group of primary neuroepithelial tumors of the central nervous system. They constitute the largest and most diverse group of primary tumors of the central nervous system. The main method of diagnosing gliomas is magnetic resonance imaging. The basis of treatment is tumor resection to the maximum extent safe for the patient, radiotherapy and chemotherapy.

KEYWORDS: Magnetic Resonance Imaging (MRI), Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS), Perfusion-Weighted Imaging (PWI), glioblastoma, vasogenic brain edema