

Received: 2013.10.31
Accepted: 2014.02.14
Published: 2014.03.27

Rzadkie kliniczne odmiany glejaka wielopostaciowego

Rare clinical form of glioblastoma multiforme

**Maria Ejma¹, Marta Waliszewska-Prosół¹, Anna Hofman¹, Joanna Bładowska²,
Lesław Wojciech Zub³, Ryszard Podemski¹**

¹ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

² Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³ Klinika Neurochirurgii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie

Glejaki wielopostaciowe, zaliczane do najwyższego stopnia złośliwości histologicznej według Światowej Organizacji Zdrowia, jest najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN. Rozwija się głównie u osób dorosłych, umiejscawia zwykle nadnamiotowo w okolicy czołowo-skroniowej. W piśmiennictwie kazuistycznym można spotkać opisy rzadkich przypadków GBM o nietypowym umiejscowieniu (np. rdzeń kręgowy, most, okolica szyszynki), glejaków wrodzonych, występujących rodzinnie i niezwiązanych z określonymi zespołami genetycznymi, a także rozsiewu guza, z przerzutami również poza układ nerwowy oraz glejaków przeszczepionych wraz z narządem.

W pracy, w oparciu o przegląd piśmiennictwa, autorzy zestawili i omówili nietypowe i rzadko spotykane klinicznie odmiany glejaka wielopostaciowego.

Słowa kluczowe:

**glejak wielopostaciowy • przerzuty glejaka poza układ nerwowy • nietypowa lokalizacja GBM
• glejak wrodzony • rodzinny GBM**

Summary

Glioblastoma multiforme (glioblastoma multiforme - GBM) is the most malignant tumor classified by WHO. It is also the most common primary CNS tumor with a very aggressive course and unfavourable prognosis, usually develops in adults, and is typically located supratentorially in the fronto-temporal region. However, the literature describes an unusual position of GBM (e.g. spinal cord, pons, pineal region), familial gliomas unconnected with the family of gliomas predisposed to the occurrence of syndromes, unusual glioma and metastatic sites, gliomas transplanted with organs.

In this paper, based on the available literature, the authors discuss an unusual and rare form of glioblastoma multiforme.

Key words:

glioblastoma multiforme • extracranial metastasis • unusual location • congenital gliomas • familial gliomas

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1095834>

Word count:

3595

Tables:

–

Figures:

–

References:

104

Adres autorki:

lek. Marta Waliszewska-Prosół, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław; e-mail: marta.waliszewska@gmail.com

WSTĘP

Glejak wielopostaciowy (glioblastoma multiforme – GBM) jest bogatokomórkowym nowotworem utworzonym przez niskozróżnicowane astrocyty, którego charakterystycznymi cechami są: zmienne utkanie histologiczne, duża aktywność proliferacyjna, atypia komórkowa, rozrost naczyń z tworzeniem struktur kłębuszkowatych oraz obecność obszarów martwicy w obrębie guza. Jest to najczęstsza postać glejaka, która rozwija się zwykle u dorosłych, powyżej 50 roku życia. Typowo umiejscawia się nadnamiotowo w okolicy czołowo-skroniowej. Szczególnie często występuje w istocie białej okolicy centrum semiovale i ciała modzelowatego. Cechą charakterystyczną GBM jest swoisty, naciekający charakter wzrostu, związany z rozprzestrzenianiem się komórek nowotworowych w najbliższym otoczeniu pierwotnej, litej masy guza. Ta cecha w dużej mierze determinuje słabą odpowiedź na leczenie zarówno operacyjne jak i radioterapię [1,2,3].

Wyodrębnia się kilka podtypów histologicznych GBM: wielokomórkowy, drobnokomórkowy, pleomorficzny, gemistocytarny, z komponentem oligodendroglioma, glejakomięsak i wariant mieszany GBM [3]. Postać klasyczna GBM oraz jego warianty zaliczane są do najwyższego stopnia złośliwości histologicznej (IV stopień wg WHO).

GBM należy do najlepiej poznanych nowotworów pod względem molekularnym. Ze względu na mechanizm genetyczny wyróżnia się GBM pierwotny, który może powstać *de novo* - najczęściej dotyczy osób starszych, z krótkim wywiadem i zwykle gwałtownym przebiegiem choroby oraz GBM wtórny, który może się rozwijać się z glejaka o niskim stopniu złośliwości, zwykle u ludzi młodszych - poniżej 45 r.ż. Pierwszy typ guza związany jest z nadmierną ekspresją, mutacjami oraz zwielokrotnieniami w genach *EGFR*, *MDM2*, utratą heterozygotyczności (LOH) 10p i 10q, a także mutacją *PTEN* czy delecją p16 [1,4,5]. Typ drugi jest związany z mutacją w genie p53, LOH 17p, 10q i 19q. Rozwój guza zarówno typu pierwszego jak i drugiego, może być również następstwem radioterapii nowotworów głowy i szyi lub profilaktycznego napromieniania osi nerwowej [6,7].

W badaniu tomografii komputerowej (TK) GBM jest nieregularną hipotensyjną masą z centralną strefą małej gęstości, odpowiadającej martwicy. Ogniska krwotoczne w GBM opisywane są prawie w 19% przypadków, natomiast zwapnienia występują bardzo rzadko i prawdopodobnie są związane ze złośliwą konwersją wcześniejszego glejaka o mniejszej złośliwości. Charakterystyczną cechą GBM jest rozległa strefa obrzęku, zwiększająca zwykle znacznie masę. Po podaniu środka kontrastowego stwierdza się silne, niejednorodne wzmocnienie w obrębie szerokiej, nieregularnej części obwodowej guza [8,82].

W obrazach T1-zależnych rezonansu magnetycznego (MR), GBM przedstawia się jak w badaniu TK. Zmiany krwotoczne mają zwykle charakter punkcikowatych wybroczyn o podwyższonym sygnale, odpowiadających obecności metemoglobin. W obrazach T2-zależnych GBM generuje niejednorodny, wysoki sygnał, zwłaszcza w centralnej strefie martwicy. Otaczająca guz palczasta strefa obrzęku w obrazach T2-zależnych oraz FLAIR jest również hiperintensywna, przez co bardzo dobrze widoczna. Po podaniu gadolinu stwierdza się nieregularne, obwodowe wzmocnienie, które nie odpowiada jednak granicom guza, ponieważ GBM różnie naciekająco i rozprzestrzenia się drogą włókien istoty białej. Często zajmuje ciało modzelowate, przechodząc na drugą półkulę mózgu i dając obraz „motyla” (butterfly glioma) [8,82].

GBM wykazuje pewne charakterystyczne cechy w zaawansowanych technikach MR, takich jak badanie perfuzji (perfusion-weighted imaging, PWI), dyfuzji (diffusion-weighted imaging, DWI) oraz spektroskopii (magnetic resonance spectroscopy, MRS).

PWI umożliwia ocenę krążenia mózgowego na poziomie włóknistkowym. W badaniu tym określa się wartość względną objętości krwi rCBV (relative cerebral blood volume), która jest ilorazem wartości CBV w obrębie litej części guza do wartości CBV w prawidłowej istocie białej. Parametr rCBV koreluje z unaczynieniem guza, wzrasta w guzach o wysokim wskaźniku neoangiogenezy i wskazuje na wyższy stopień ich złośliwości. Wartości rCBV w guzach o niskim stopniu złośliwości (LGG - low grade gliomas) wahają się w granicach 1,11 do 2,14, natomiast w guzach o wyższym stopniu złośliwości, w tym GBM, w przedziale 3,54-7,32. W praktyce klinicznej badanie PWI z pomiarem rCBV cechuje się wysoką czułością w różnicowaniu glejaków niskiej i wysokiej złośliwości. Dodatkowo, obszary GBM wykazujące najwyższe wartości rCBV są najbardziej właściwym miejscem biopsji do ustalenia prawidłowego rozpoznania histopatologicznego [9,10,82].

Podstawą metody DWI jest analiza dyfuzji cząsteczek wody w obrębie żywych tkanek. Obszary wykazujące ograniczenie dyfuzji prezentują podwyższony sygnał w obrazach DWI, natomiast obszary cechujące się ułatwioną dyfuzją - obniżony sygnał. Możliwe jest ilościowe określenie stopnia dyfuzji za pomocą rzeczywistego współczynnika dyfuzji ADC (apparent diffusion coefficient), który jest markerem integralności i gęstości komórkowej guzów. Ogniska o wyższym stopniu złośliwości wykazują ograniczenie dyfuzji oraz obniżenie wartości ADC. W obszarze części litej GBM typowo stwierdza się niskie wartości współczynnika ADC, co odpowiada bogatokomórkowemu kompartmentowi guza [9,11,82].

MRS umożliwia badanie składu metabolicznego wybranego obszaru mózgu. Ze względu na znaczenie wodoru w organizmie, najczęściej stosuje się spektroskopię protonową (¹H MRS). Otrzymane w spektroskopii widmo składa się z kolejnych szczytów, odpowiadających stężeniom poszczególnych związków, wśród których za szczególnie ważne uznaje się: N-acetyloasparaginian (NAA), kreatynę (Cr), związki cholinowe (Cho) oraz mioinozitol (mI). Wykazano, że NAA jest markerem obecności prawidłowych neuronów (aksonów), a jego obniżenie przemawia za ubytkiem/spadkiem aktywności neuronów. Kreatyna (Cr) jest stosunkowo stabilnym metabolitem odpowiedzialnym za procesy energetyczne komórki. Cho jest wskaźnikiem metabolizmu błon komórkowych i mieliny, więc podwyższenie szczytu Cho obserwujemy przy zwiększonym obrocie błon komórkowych (rozpadzie lub zwiększonej syntezie błon). Mioinozitol jest markerem gleju astrocytarnego i wzrasta przy rozplemie astrocytów. W spektrum GBM typowo stwierdza się obniżenie poziomu NAA i mI, znaczny wzrost pasma Cho oraz dodatkowe pasma lipidów i mleczanów, które są markerem obecności martwicy w guzie [9,10,82].

PIERWOTNY GBM O RZADKIM UMIEJSCOWIENIU

Podnamiotowe umiejscowienie pierwotnego GBM u osób dorosłych należy do rzadkości i występuje z częstością 0,4-3,4% [4,12,13,14,15,16,17]. Najnowsze badania wskazują, że średnia wieku chorych z podnamiotowym umiejscowieniem guza jest niższa w porównaniu z chorymi z lokalizacją nadnamiotową, jednak średnia przeżycia oraz współczynnik długiego przeżycia nie wykazują różnic [14]. Znaczącym czynnikiem wpływającym na czas przeżycia chorych z guzem mózdzku jest obecność nacieku na pień mózgu [17]. Przebieg choroby w przypadkach podnamiotowego umiejscowienia GBM bywa nietypowy, a ustalenie właściwego rozpoznania może stwarzać trudności. Lakhan i Harle [18] opisali 48-letnią pacjentkę, u której kliniczny przebieg choroby oraz wyniki MR stwarzały duże problemy diagnostyczno-interpretacyjne, sugerując obecność ostrego procesu demielinizacyjnego w obrębie mostu. W tym przypadku rozpoznanie GBM ustalono dopiero na podstawie badania pośmiertnego. Sanli i wsp. opisali 70-letnią kobietę, u której guz był zlokalizowany w prawym bocznym zachyłku komory IV [19]. Chora skarżyła się jedynie na uporczywe, nasilające się od 6 miesięcy zawroty głowy, a w badaniu neurologicznym, poza oczopląsem poziomym, skierowanym w lewo, zmian nie stwierdzono. Trudności diagnostyczne opisywano również u chorych z pierwotnym GBM umiejscowionym w obrębie mózdzku [20,21]. W jednym z takich przypadków podejrzewano proces przerzutowy, a w drugim - udarowe ognisko krwotoczne.

Najczęściej spotykanymi guzami okolicy szyszynki są nowotwory mięszu szyszynki (szyszyniak), guzy zarodkowe, niekiedy LGG. Rozwój GBM w okolicy szyszynki jest wyjątkowo rzadki, opisywany w niewielkim odsetku (0,4-1%) [22,23,24]. W przypadkach tych klinicznie dominują objawy wodogłowia z bólami głowy, niezbornością, niekiedy sztywnością karku. Guz nierzadko rozsiewa się na opony miękkie i wysiędłkę [24].

Inną, bardzo rzadką lokalizacją GBM, spotykaną przede wszystkim u osób młodych, jest rdzeń kręgowy. Lokalizacja ta dotyczy 1-5% glejaków i stanowi około 1,5% wszystkich guzów rdzenia [25,26]. W większości przypadków GBM zajmuje szyjno-piersiowe segmenty rdzenia, choć opisywano również inne umiejscowienie guza, w tym w obrębie stożka końcowego [25,26,27]. U chorych progresja objawów deficytu neurologicznego postępuje zazwyczaj szybko, a rokowanie jest niepomyślne. Okres prodromalny poprzedzający rozpoznanie, z nieswoistymi dolegliwościami - głównie bólami pleców i drętwieniem kończyn - trwa zwykle krótko, po czym rozwijają się typowe objawy zespołu rdzeniowego. W pojedynczych przypadkach, w okresie kilku miesięcy po zastosowanym leczeniu operacyjnym obserwowano przerzuty guza do innych segmentów rdzenia kręgowego, a nawet do pnia mózgu, mózdzku i struktur nadnamiotowych [25,26,27].

RODZINNY GLEJAK WIELOPOSTACIOWY

Glejak wielopostaciowy w 5-10% przypadków występuje w rodzinach obciążonych różnymi chorobami nowotworowymi. W około 1% przypadków jest związany z chorobami genetycznymi, które predysponują do rozwoju mnogich nowotworów, w tym także glejaków. Do tych chorób zalicza się między innymi zespół Li-Fraumeni, nerwiakowłóknikowość typu 1, zespół Turcota oraz stwardnienie guzowate. Schorzeniami szczególnie predysponującymi do rozwoju glejaków są nerwiakowłóknikowość typu 1 oraz zespół Li-Fraumeni. Ten ostatni jest związany z mutacją genu p53. U chorych mogą się pojawić mięsaki, białaczki, guzy mózgu, rak piersi lub rak kory nadnerczy. Nerwiakowłóknikowość typu 1 jest stosunkowo częstą chorobą spowodowaną mutacją genu *NF1*. Jej obraz kliniczny obejmuje zmiany skórne, oczne, kostne, nowotwory układu nerwowego, białaczki, mięsaki prądkowokomórkowe. W zespole Turcota oprócz polipowatości rodzinnej charakterystyczne jest występowanie nowotworów układu pokarmowego i złośliwych nowotworów układu nerwowego, najczęściej glejaków. W stwardnieniu guzowatym, będącym rzadką chorobą wielonarządową obejmującą skórę, nerki, gałki oczne, płuca i mózg, spowodowaną mutacją jednego z dwóch genów supresorowych nowotworów - TSC1 lub TSC2, także może się rozwinąć glejak mózgu [28,29,30,31,32].

Istnieją kazuistyczne doniesienia o rodzinnym występowaniu GBM (familial glioblastoma multiforme), niezależnie od wyżej wymienionych zespołów genetycznych [32,33,34,35,36,37]. Opracowania epidemiologiczne również wskazują na rodzinne predyspozycje rozwoju glejaków oraz zwiększone ryzyko wystąpienia GBM u krewnych pierwszego stopnia [38,39]. Mechanizm genetyczny tego zjawiska nie jest do końca poznany. Dotychczasowe badania wskazują na pewne nieprawidłowości genetyczne istotne dla rozwoju GBM. Należą do nich - duża częstotliwość delecji alleli na chromosomie 9, 10, 17, zmiany w onkogenach (np. amplifikacja genu *EGFR* lub *MDM2*) lub też w nowotworowych genach supresorowych (np. *p53*, *p15*, *p16*, *RB*, *PTEN*, *DMBT1*) [5,33,40]. Niektóre z tych nieprawidłowości są ważne nie tylko dla

rozwoju guza, ale i dla późniejszego rokowania. Badania przeprowadzone przez Rao i wsp. w 456 przypadkach GBM wykazały 41 możliwych miejsc amplifikacji i 45 możliwych miejsc delecji genowych [41]. Mimo histopatologicznych podobieństw, nie w każdym przypadku GBM stwierdzano te same aberracje genowe, co wskazuje na odmienne podłoże molekularne tych guzów. Jedną z najczęstszych aberracji w pierwotnych GBM jest brak heterogeniczności (LOH) na 10q, co sugeruje obecność krytycznego genu dla formacji GBM na tym chromosomie [42]. Zdaniem Ueki i wsp. w przypadkach gdy 1p lub 19q LOH towarzyszy 10q LOH, prawdopodobieństwo rozpoznania guza typu GBM wynosi około 86% [43].

Ugonabo i wsp. opisali dwóch braci, u których rozwinął się GBM. U jednego z nich wykonano badanie cytogenetyczne guza; wykazano mnogie nieprawidłowości chromosomowe, obejmujące triploidy 4, 8, 12, 22 (zmiany rzadko spotykane w GBM) oraz brak heterozygot 1p, 9p i 10 [33]. W tym przypadku nie stwierdzono jednak opisywanych zwykle zmian, takich jak LOH na chromosomie 19 oraz polisomii (gain) chromosomu 7. Oyama i wsp. opisali rodzeństwo – brata i siostry, z rozpoznaniem glejaka. U chłopca wykryto GBM w 14 roku życia, u siostry - gwiazdzia III stopnia w wieku 19 lat [44]. Matka rodzeństwa była obciążona rakiem macicy i nowotworem jelita grubego. W rodzinie tej wykluczono obecność znanych zespołów genetycznych predysponujących do rozwoju glejaków, nie wykazano także nieprawidłowości chromosomalnych. Fitzgerald opisał dwóch kuzynów spokrewnionych zarówno ze strony ojców jak i matek, u których rozpoznano niezwykle rzadką postać glejaka pnia mózgu [45]. Chorzy mieszkali w odległości około 50 mil od siebie, co istotnie minimalizowało wpływy środowiskowe. U pierwszego chorego zdiagnozowano GBM w wieku 16 lat, u drugiego - gwiazdzia anaplastycznego w wieku 14 lat. U obu nie wykonano badań genetycznych, jednak autorzy, biorąc pod uwagę bliski stopień pokrewieństwa, sugerowali genetyczne podłoże guzów nowotworowych.

Istnieją także doniesienia dotyczące rodzinnego występowania wieloogniskowego GBM (multicentric glioblastoma) [46,47]. W tych przypadkach wskazywano na możliwość związku między czynnikami odpowiedzialnymi za mnogie ogniska transformacji nowotworowej oraz rodzinną skłonność do występowania GBM.

WRODZONY GBM

W populacji dziecięcej guzy mózgu stanowią 0,5-2% wszystkich nowotworów, z czego 14,6% to GBM. Wrodzone GBM występują z częstością 1,1-3,6/100 tys. noworodków [48,49].

Wśród opisanych w piśmiennictwie przypadków z wrodzonym GBM zdecydowanie dominuje umiejscowienie nadnamiotowe guza (około 93%). Zwrócono również uwagę na dużą rozległość procesu ekspansywnego, który zajmował wzgórze, uciskał komory mózgu oraz często współistniał z krwotokiem [50]. Podobnie jak w populacji dorosłych choroba częściej występowała u płci męskiej (2:1) [49,51].

Biologia wrodzonych GBM jest słabo poznana. W badaniu mikroskopowym są one nie do odróżnienia od GBM występujących u dorosłych. W rzadkich przypadkach wskazywano na brak inwazyjności guza [49]. Zwrócono jednak uwagę na odmienną budowę molekularną wrodzonych GBM w porównaniu z guzami występującymi u osób dorosłych i starszych dzieci. W badaniach immunohistochemicznych często stwierdzano silnie dodatnią reakcję komórek nowotworowych na obecność wimentyny, białka S100 i kwaśnego białka włóknkowego gleju (GFAP), brak nadekspresji nabłonkowego antygenu błonowego (EMA) oraz ujemną reaktywność na synaptofizynę i receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Ponadto komórki nowotworowe wykazywały ogniskową obecność p53 [48]. Sugerowano, że nagromadzenie białka p53 w jądrze komórek wrodzonego GBM świadczy o gorszym rokowaniu niż w przypadkach bez takiej kumulacji [48,52]. Ze złym rokowaniem wiązano również pozytywną reakcję komórek guza na EGFR [49,53].

Najczęstsze objawy kliniczne wrodzonych glejaków mózgu, zdiagnozowanych w czasie porodu lub w krótkim czasie po urodzeniu to: uporczywe wymioty, wypuklenie i tętnienie ciemniaczka, makrocefalia oraz wodogłowie. Innymi objawami sugerującymi wewnątrzczaszkowy proces rozrostowy są napady padaczkowe, upośledzenie ruchliwości dziecka, deficyt neurologiczny, niedociśnienie tętnicze i sinica [49,51].

W większości przypadków wrodzony GBM jest wykrywany we wczesnym okresie okołoporodowym. Niekiedy rozpoznanie może być ustalone w okresie prenatalnym za pomocą badania MR oraz rutynowego badania USG, które ujawnia masę guza w półkuli mózgu, wodogłowie i/lub krwotok śródczaszkowy [48]. Stwierdzenie śródczaszkowego procesu ekspansywnego determinuje sposób rozwiązania ciąży oraz pozwala na przygotowanie dalszego leczenia. W każdym takim przypadku jest rozpatrywane cięcie cesarskie, zwłaszcza jeśli zmiana powoduje efekt masy lub makrocefalię. Czas rozpoczęcia porodu zależy od stanu hemodynamicznego płodu. Termin rozwiązania może ulegać zmianie w zależności od umiejscowienia guza, jego unaczynienia i stopnia efektu masy [48,49].

Czas przeżycia dzieci z wrodzonym guzem mózgu jest trudny do przewidzenia. Śmiertelność w tej grupie chorych jest bardzo duża. Średni czas przeżycia noworodków leczonych operacyjnie wynosi 28,9 miesięcy, natomiast nieleczonych, które przeżyły pierwsze 24 godziny życia - około 51,5 dni. Całkowite usunięcie guza, stosowanie leczenia uzupełniającego oraz dane biologiczne, takie jak nieobecność białka p53 i nadekspresji EGFR w komórkach nowotworowych, pozwalają prognozować dłuższy czas przeżycia dziecka [48].

W diagnostyce różnicowej pierwotnych guzów mózgu noworodków, oprócz prymitywnych guzów neuroektodermalnych i atypowych guzów teratoidalnych lub rabdoidalnych, zawsze powinien być brany pod uwagę wrodzony GBM.

PRZERZUTY GBM POZA UKŁAD NERWOWY

Częstość rozsiewu GBM poza układ nerwowy określa się poniżej 2% przypadków, a według niektórych autorów nawet poniżej 0,5% [4,54,55]. Zaobserwowano jednak, że liczba tego typu przerzutów wzrasta, co wiąże się zapewne z poprawą efektywności leczenia w odniesieniu do pierwotnego ogniska nowotworowego, a tym samym wydłużeniem okresu przeżycia [56]. Wzrost rozpoznawalności przerzutów GBM poza układ nerwowy może być również związany z rozwojem nowoczesnych technik diagnostycznych.

Ogniska przerzutowe GBM występują głównie w płucach i opłucnej (60%), węzłach chłonnych - najczęściej szyjnych (50%), kościach (30%) i wątrobie (22%). Bardzo rzadkie umiejscowienie obejmuje trzustkę, śledzionę, jelito cienkie, przyusznice, skórę, a nawet serce i szpik kostny [4,54,56,57,58,59,70]. Wśród zajętych kości najczęściej opisywano kręgi, chociaż ogniska przerzutowe znajdowano również w żebrach, mostku, łopatce, czy panewce kości biodrowej [71,72]. Przerzuty do kości mają zwykle charakter izolowany lub ograniczony, jakkolwiek obserwowano również zmiany mnogie. W przypadku przerzutów do szpiku występowały silne bóle pleców oraz małopłytkowość z krwawymi wybroczynami na skórze [54,73,74,75].

Większość opisywanych przypadków rozsiewu GBM poza układ nerwowy dotyczy chorych operowanych, u których całkowicie lub częściowo usunięto ognisko pierwotne, założono zastawkę otrzewną, dosercową lub opłucnową, przeprowadzono brachyterapię lub biopsję stereotaktyczną [61,62,71,73,76]. Frank i wsp. opisali przypadek 36-letniego mężczyzny z rozpoznaniem GBM, u którego po zabiegu operacyjnym wystąpiły przerzuty do mięśnia skroniowego [77]. W kontrolnym badaniu MR głowy wykazano obecność przykomorowego guza po stronie przeciwnej do ogniska pierwotnego. Wykryto również przerzuty do płuc, skóry twarzy i węzłów chłonnych. Zgon chorego nastąpił po 15 miesiącach od operacji. Istnieją również nieliczne doniesienia dotyczące przerzutów GBM poza układ nerwowy, które nie były poprzedzone leczeniem operacyjnym [78]. Obserwowano wyjątkowo rzadkie przypadki przerzutów GBM, których objawy kliniczne poprzedzały ujawnienie się guza śródczaszkowego lub przypadki z jednoczesnym ujawnieniem się ogniska pierwotnego i zmian przerzutowych [73,79,80]. Dolman i wsp. opisali 35-letnią kobietę, u której pierwszym objawem choroby było powiększenie węzłów chłonnych ślinianki przyusznej, a dopiero trzy tygodnie później ujawnił się klinicznie pierwotny guz mózgu [79]. W tym przypadku badanie pośmiertne potwierdziło obecność GBM w lewej okolicy czołowej z naciekiem opony twardej i przerzutami do węzłów chłonnych głowy.

Pozaczaszkowe przerzuty GBM ujawniają się często wraz z objawami wznowy pierwotnego procesu śródczaszkowego, opisano także przypadki, w których rozsiew nowotworowy nie był związany ze wznową guza pierwotnego [68]. Mujic i wsp. obserwowali chorego, u którego po dwóch latach od usunięcia guza, bez jego wznowy, ujawniły się ogniska przerzutowe do trzustki, jelita cienkiego oraz opłucnej [58].

Patomechanizm rozsiewu GBM poza układ nerwowy nie został jeszcze całkowicie wyjaśniony. Przerzuty guza mogą być następstwem uszkodzenia opon mózgowo-rdzeniowych i ich naczyń, nacieku kości i tkanek miękkich czaszki oraz struktur szyi i klatki piersiowej [73,81]. Gezen i wsp. opisali 28-letniego mężczyznę z GBM, u którego proces nowotworowy obejmował lewy płat ciemieniowy i potyliczny, oponę twardą, kości czaszki, tkanki miękkie i mięśnie szyi, górną część lewego spłotu barkowego oraz śródpiersia, wraz z dużymi naczyniami oraz przytchawiczymi i przyoskrzelowymi węzłami chłonnymi po stronie lewej [81]. W opisie Horiuchiego śródczaszkowy GBM umiejscowiony w płacie skroniowym rozprzestrzenił się w oczodole, jamie ustnej i nosowej [83]. Sugerowano trzy drogi ekspansji nacieku komórek nowotworowych: przez szczeliny okołonaczyniowe lub oponowe, nerwy czaszkowe (np. węchowe) lub rdzeniowe oraz w wyniku bezpośredniej destrukcji. Zabiegi operacyjne z naruszeniem ciągłości opon i ich naczyń także sprzyjają przedostawaniu się komórek nowotworowych do naczyń pozaczaszkowych, w wyniku czego powstają warunki do tworzenia się przerzutów poza układem nerwowym [73]. Frank i wsp. wskazywali na możliwość limfogennej drogi szerzenia się przerzutów, sugerując jednocześnie, że podczas interakcji komórek glejaka z sąsiadującą zdrową tkanką dochodzi do zmiany ekspresji genów, co sprzyja powstawaniu przerzutów [77]. Cytologiczne badania krwi żyłnej wykonywane podczas i po zabiegu operacyjnym wykazały, że komórki glejaka mogą być w czasie zabiegu uwalniane do układu krążenia [59]. Założone podczas zabiegów neurochirurgicznych zastawki komorowo-otrzewnowe stanowią najprawdopodobniej drogę ich rozsiewu z mózgowia na obwód [73]. Przedstawione hipotezy dotyczące mechanizmów rozprzestrzeniania się komórek GBM nie tłumaczą jednak przerzutów obserwowanych u chorych nieleczonych operacyjnie. Czynnikiem hamującym rozsiew nowotworu jest brak układu limfatycznego w mózgowiu oraz szczególna budowa wewnątrzczaszkowych zatok i naczyń żylnych, utrudniająca penetrację komórek guza. Nie bez znaczenia może być także immunologiczna odpowiedź narządów wewnętrznych oraz krótki okres przeżycia chorych. Rozsiew GBM w większości przypadków poprzedzony jest radio- i chemioterapią przedłużającą choremu życie, co jednocześnie może stwarzać warunki dla powstawania przerzutów [72,73,74].

Smith i wsp. opisali 23 chorych z przerzutami GBM poza układ nerwowy, których średnia wieku była niższa (38,5 lat) niż u pacjentów umierających z powodu GBM [59]. Podobne wyniki opublikowali Lun i wsp. [84]. Młody wiek chorych z rozsiewem GBM potwierdzają również pojedyncze doniesienia kazuistyczne innych autorów [55,62,81]. Średni czas od rozpoznania GBM do wykrycia przerzutów pozaczaszkowych wynosi około 8,5 miesiąca, a czas od wykrycia przerzutów do zgonu - 1,5 miesiąca [84]. W oparciu o analizę piśmiennictwa można stwierdzić, że od kilku dziesięcioleci obserwuje się wydłużanie czasu przeżycia od chwili wykrycia ognisk metastatycznych. Chorzy leczeni kompleksowo (operacyjnie, radio- i chemioterapią), mieli dłuższy okres przeżycia w porównaniu z chorymi, u których stosowano ograniczone metody terapii, jednak rokowanie w przypadku rozsiewu nowotworu zawsze było niepomyślne.

PRZERZUTY GBM DO KANAŁU KRĘGOWEGO

W ostatnich latach wzrasta liczba doniesień o rozsia-
wie wewnątrzczaszkowego GBM do kanału kręgowego
[85,86,87,88,89,90]. Na podstawie badań pośmiertnych wy-
kazano, że tego typu przerzuty, zwykle bez towarzyszących
objawów klinicznych, występują prawie u 25% chorych [85].
Częstość wtórnych zmian nowotworowych w obrębie kanału
kręgowego może być jednak większa, ponieważ pośmiert-
nych badań rdzenia kręgowego nie wykonuje się rutynowo.
Uważa się, że komórki glejaka rozprzestrzeniają się do ka-
nału kręgowego drogą płynu mózgowo-rdzeniowego, drogą
naczyń limfatycznych lub krwi [77]. Najczęstszym umiejscowieniem ognisk przerzutowych w tych przypadkach jest dol-
na część odcinka piersiowego, górna część odcinka lędźwi-
owego oraz okolica lędźwiowo-krzyżowa [85,90,91]. Zmiany
obejmują struktury wewnątrzrdzeniowe, oponę miękką lub
występują nadoponowo [12,85,90,92,93,94,95,96]. Opony mó-
zgowo-rdzeniowe zajęte są częściej niż rdzeń kręgowy [92].
Maslehaty i wsp. [12] wykazali heterogenną ekspresję GFAP
w komórkach GBM o wewnątrzczaszkowym umiejscowieniu
i wewnątrzrdzeniowym, natomiast w przerzutach do opony
miękkiej nie stwierdzono ekspresji GFAP. W oparciu o to zja-
wisko wysunięto hipotezę, że małe zróżnicowanie glejaków
astrocytarnych może być związane z większą predyspozycją
do rozsiewu drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Czas
między ustaleniem rozpoznania i leczeniem pierwotnego
glejaka mózgu a jego rozsiewem do kanału kręgowego jest
zwykle długi [94,97]. W przypadku opisanym przez Materlin-
ka i wsp. [98] przerzuty do rdzenia stwierdzono 25 miesięcy
po zabiegu operacyjnym i napromienianiu GBM mózgu. Tyl-
ko u nielicznych chorych ogniska wtórne pojawiają się po
krótszym czasie – 1,5-3 miesięcy, od rozpoznania i leczenia
pierwotnego guza mózgu [85]. Jedynie Witoonpanich opisał
przypadek jednoczesnego zajęcia mózgowia i opony mię-
kiej rdzenia przez proces nowotworowy [86].

Podobnie jak w przypadkach przerzutów poza układ ner-
wowy, rozsiew GBM do kanału kręgowego częściej wystę-
puje u chorych młodych oraz o dłuższym okresie przeżycia
[98,99]. Średni czas między ujawnieniem się przerzutów
a zgonem chorego określono na 3-4,5 miesiąca [12,97]. Nie
wykazano predylekcji nadnamiotowego umiejscowienia
guza pierwotnego do jego rozsiewu, sugerowano natomiast

częstsze, wtórne zajęcie kanału kręgowego w przypadkach
GBM umiejscowionego podnamiotowo [12,85].

W przypadku przerzutów GBM do kanału kręgowego do-
minują skargi na bóle pleców i karku, które poprzedzają
pojawienie się niedowładu lub porażenia kończyn dolnych
i zaburzeń czynności zwieraczy [12,85,90]. Rzadziej wystę-
pują parestezje, bóle kończyn oraz niezborność. W przy-
życiowej diagnostyce rozsiewu GBM do kanału kręgowego
podstawową rolę odgrywają badania neuroobrazowe – MR
i PET [87,94,100]. W leczeniu stosowano paliatywną lami-
nektomię, napromienianie oraz chemioterapię [88,94,100].

PRZESZCZEP NARZĄDU WRAZ Z GBM

Opisano przypadki rozwoju pierwotnego GBM u osób po
przeszczepie narządu. Są to nieliczne doniesienia, aczko-
wiek prowokują dyskusję dotyczącą kwalifikacji chorych
z pierwotnymi guzami mózgu jako dawców organów. Ich
liczba z roku na rok wzrasta, co wiąże się zapewne z roz-
szerzaniem kryteriów kwalifikacji dawców organów [101].
Opisano rozwój GBM u biorców, którym przeszczepiono
płuca pobrane od pacjentów z GBM mózgu [57,102,103].
W tych przypadkach stwierdzono śródmiąższowe nacieki
i masy guza w płucach oraz zmiany w węzłach chłonnych
śródpiersia. Rozsiew glejaka mózgu potwierdziła biopsja.
Podobnie opisywano rozwój GBM u biorców wątroby i nerek
[57,102,103,104]. Jonas i wsp. [105] opisali chorego, u które-
go cztery miesiące po przeszczepie stwierdzono obecność
mas nowotworowych GBM w przeszczepionej wątrobie oraz
rozsiew guza do jamy otrzewnowej [105]. Val-Bernal i wsp.
oraz Ruiz i wsp. opisali rozwój GBM po przeszczepie nerki
od dawcy z GBM [106]. Autorzy podkreślali, że w tych przy-
padkach u dawców nie wykonano zabiegu wszczepienia za-
stawki komorowo-otrzewnowej, która stanowi potencjalną
drogę rozsiewu komórek nowotworowych i zwiększa ryzyko
transmisji guza.

Przedstawione w artykule kliniczne odmiany glejaka wie-
lopostaciowego występują rzadko. Ich znajomość może być
pomocna w procesie diagnostycznym i podjęciu decyzji
terapeutycznych u chorych z GBM. Wiedza ta może być
przydatna nie tylko dla neurologów i neurochirurgów, lecz
również dla lekarzy innych specjalności.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alatakis S., Malham G.M., Thien C.: Spinal leptomeningeal metasta-
sis from cerebral glioblastoma multiforme presenting with radicular
pain: case report and literature review. *Surg. Neurol.*, 2001; 56: 33-37
- [2] Almajrac F., Frenay M., Paquis P.: Genetic diseases and gliobla-
stomas. *Neurochirurgie*, 2010; 56: 455-458
- [3] Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W., Patterson K., Roach
E.S., Dreyer S.J., Fujikawa K., Bjornsson J., Bernstein J., Henske E.P.: Mali-
gnant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young
adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer*, 1998; 83: 2208-2216
- [4] Amini A., Schmidt R.H., Salzman K.L., Chin S.S., Couldwell W.T.:
Glioblastoma multiforme of the pineal region. *J. Neurooncol.*, 2006;
79: 307-314
- [5] Anzil A.P.: Glioblastoma multiforme with extracranial metastases
in the absence of previous craniotomy. Case report. *J. Neurosurg.*,
1970; 33: 88-94
- [6] Armanios M.Y., Grossman S.A., Yang S.C., White B., Perry A., Bur-
ger P.C., Orens J.B.: Transmission of glioblastoma multiforme follo-
wing bilateral lung transplantation from an affected donor: case
study and review of the literature. *Neuro. Oncol.*, 2004; 6: 259-263
- [7] Arzbacher J.: Spinal metastasis in glioblastoma multiforme:
a case study. *J. Neurosci. Nurs.*, 2007; 39: 21-25
- [8] Babu R., Sharma R., Karikari I.O., Owens T.R., Friedman A.H.,
Adamson C.: Outcome and prognostic factors in adult cerebellar
glioblastoma. *J. Clin. Neurosci.*, 2013; 20: 1117-1121

- [9] Beauchesne P., Soler C., Mosnier J.F.: Diffuse vertebral body metastasis from a glioblastoma multiforme: a technetium-99m Sestamibi single-photon emission computerized tomography study. *J. Neurosurg.*, 2000; 93: 887-890
- [10] Blumenthal D.T., Cannon-Albright L.A.: Familiality in brain tumors. *Neurology*, 2008; 71: 1015-1020
- [11] Bonde V., Balasubramaniam S., Goel A.: Glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocordal spread. *J. Clin. Neurosci.*, 2008; 15: 601-603
- [12] Brat D.J., James C.D., Jedlicka A.E., Connolly D.C., Chang E., Castellani R.J., Schmid M., Schiller M., Carson D.A., Burger P.C.: Molecular genetic alterations in radiation-induced astrocytomas. *Am. J. Pathol.*, 1999; 154: 1431-1438
- [13] Bukeo T., Matsumoto Y., Nishimoto A., Tabuchi K.: Spinal epidural metastasis of glioblastoma multiforme: a case report. *No Shinkei Geka*, 1985; 13: 87-90
- [14] Chemke J., Katznelson D., Zucker G.: Familial glioblastoma multiforme without neurofibromatosis. *Am. J. Med. Genet.*, 1985; 21: 731-735
- [15] Chen H., Shah A.S., Girgis R.E., Grossman S.A.: Transmission of glioblastoma multiforme after bilateral lung transplantation. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 3284-3285
- [16] Colavolpe C., Guedj E., Metellus P., Barrie M., Figarella-Branger D., Mundler O., Chinot O.: FDG-PET to predict different patterns of progression in multicentric glioblastoma: a case report. *J. Neuro-oncol.*, 2008; 90: 47-51
- [17] Didelot A., Taillandier L., Grignon Y., Vespignani H., Beauchesne P.: Concomitant bone marrow metastasis of a glioblastoma multiforme revealed at the diagnosis. *Acta Neurochir.*, 2006; 148: 997-1000
- [18] Dirven C.M., Tuerlings J., Molenaar W.M., Go K.G., Louis D.N.: Glioblastoma multiforme in four siblings: a cytogenetic and molecular genetic study. *J. Neurooncol.*, 1995; 24: 251-258
- [19] Dolman C.L.: Lymph node metastasis as first manifestation of glioblastoma. Case report. *J. Neurosurg.*, 1974; 41: 607-609
- [20] Duhaime A.C., Bunin G., Sutton L., Rorke L.B., Packer R.J.: Simultaneous presentation of glioblastoma multiforme in siblings two and five years old: case report. *Neurosurgery*, 1989; 24: 434-439
- [21] Elsamaloty H., Zenooz N.A., Mossa-Basha M.: Glioblastoma multiforme (GBM) of the conus medullaris with brain and brain stem metastases. *Eur. J. Radiol. Extra*, 2006; 58: 59-62
- [22] Fatt M.A., Horton K.M., Fishman E.K.: Transmission of metastatic glioblastoma multiforme from donor to lung transplant recipient. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2008; 32: 407-409
- [23] Figueroa P., Lupton J.R., Remington T., Olding M., Jones R.V., Sekhar L.N., Sulica V.I.: Cutaneous metastasis from an intracranial glioblastoma multiforme. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002; 46: 297-300
- [24] Fitzgerald L.F.: Familial brainstem glioma. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2000; 102: 106-108
- [25] Fountaine T., Lind C.R., Law A.J.: Primary glioblastomas and anaplastic astrocytoma in a glioma family. *J. Clin. Neurosci.*, 2006; 13: 497-501
- [26] Frank S., Kuhn S.A., Brodhun M., Mueller U., Romeike B., Kosmehl H., Regenbrecht C.R., Ewald C., Reichart R., Kalff R.: Metastatic glioblastoma cells use common pathways via blood and lymphatic vessels. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2009; 43: 183-190
- [27] Frank S., Müller J., Bonk C., Haroske G., Schackert H.K., Schackert G.: Transmission of glioblastoma multiforme through liver transplantation. *Lancet*, 1998; 352: 31
- [28] Frappaz D., Mornex F., Saint-Pierre G., Ranchere-Vince D., Jouvet A., Chassagne-Clement C., Thiesse P., Mere P., Deruty R.: Bone metastasis of glioblastoma multiforme confirmed by fine needle biopsy. *Acta Neurochir.*, 1999; 141: 551-552
- [29] Gasparetto E.L., Warszawiak D., Adam G.P., Bleggi-Torres L.F., de Carvalho Neto A.: Glioblastoma multiforme of the pineal region: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.*, 2003; 61: 468-472
- [30] Gezen F., Baysefer A., Elci H., Cevant C., Canakci Z., Seber N.: Extraneural metastasis of glioblastoma multiforme case report. *Turk. Neurosurg.*, 1994; 4: 132-135
- [31] Gopalakrishnan C.V., Dhakoji A., Nair S., Menon G., Neelima R.: A retrospective study of primary cerebellar glioblastoma multiforme in adults. *J. Clin. Neurosci.*, 2012; 19: 1684-1688
- [32] Gotway M.B., Conomos P.J., Bremner R.M.: Pleural metastatic disease from glioblastoma multiforme. *J. Thorac. Imaging*, 2011; 26: W54-W58
- [33] Hardman P.D., Bell J., Whittle I.R., Gregor A.: Familial glioma: a report of glioblastoma in identical twins and oligo-astrocytoma in siblings. *Br. J. Neurosurg.*, 1989; 3: 709-715
- [34] Hata N., Katsuta T., Inoue T., Arikawa K., Yano T., Takeshita M., Iwaki T.: Extracranial metastasis of glioblastoma to the lung and heart with a histological resemblance to small cell carcinoma of the lung: an autopsy case. *No Shinkei Geka*, 2001; 29: 433-438
- [35] Hernandez-Gonzalez G., Marchione P., De Angelis F., Giannone C., Koulouridou A., Spallone A.: Long-term survival in cerebellar glioblastoma multiforme. Case report. *J. Neurosurg. Sci.*, 2012; 56: 379-381
- [36] Horiuchi T., Osawa M., Itoh N., Kobayashi S., Nitta J., Hongo K.: Extradural extension of glioblastoma multiforme into the oral cavity: case report. *Surg. Neurol.*, 1996; 46: 42-46
- [37] Hou L.C., Bababeygy S.R., Sarkissian V., Fisher P.G., Vogel H., Barnes P., Huhn S.L.: Congenital glioblastoma multiforme: case report and review of the literature. *Pediatr. Neurosurg.*, 2008; 44: 304-312
- [38] Huttner A.J., Kieran M.W., Yao X., Cruz L., Ladner J., Quayle K., Goumnerova L.C., Irons M.B., Ullrich N.J.: Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr. Blood Cancer*, 2010; 54: 890-896
- [39] Intrigato B., Danús M., Añafios M., Trampal C., Montero M., Calvo N.: 18F-FDG PET detection of spinal leptomeningeal metastases from cerebral glioblastoma multiforme. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011; 38: 1392
- [40] Iza B., Mateo-Sierra O., Ruiz-Juretszke F., Garbizu J., Guzmán de Villoria J., Carrillo R.: Familial glioblastoma presenting as a true multicentric tumor: etiopathogenic and prognostic features. *Neurocirugia*, 2006; 17: 340-346
- [41] Jamjoom A.B., Jamjoom Z.A., Ur-Rahman N., Al-Rikabi A.C.: Cervical lymph node metastasis from a glioblastoma multiforme in a child: report of a case and a review of the literature. *Ann. Saudi Med.*, 1997; 17: 340-343
- [42] Jesionek-Kupnicka D., Pasz-Walczak G., Kordek R., Kubiak R.: Zaburzenia molekularne w glejaku wielopostaciowym – nowe kierunki badań i perspektywy. *Współcz. Onkol.*, 2004; 8: 313-316
- [43] Jonas S., Bechstein W.O., Lemmens H.P., Neuhaus R., Thalmann U., Neuhaus P.: Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl. Int.*, 1996; 9: 426-429
- [44] Kalina P.: Pediatric cerebellar hemorrhagic glioblastoma multiforme. *Open Neuroimag. J.*, 2012; 6: 13-15
- [45] Karaca M., Andrieu M.N., Hicsonmez A., Guney Y., Kurtman C.: Cases of glioblastoma multiforme metastasizing to spinal cord. *Neurol. India*, 2006; 54: 428-430
- [46] Kleihues P., Ohgaki H.: Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro. Oncol.*, 1999; 1: 44-51
- [47] Kleinschmidt-Demasters B.K.: Diffuse bone marrow metastases from glioblastoma multiforme: the role of dural invasion. *Hum. Pathol.*, 1996; 27: 197-201

- [48] Lakhan S.E., Harle L.: Difficult diagnosis of brainstem glioblastoma multiforme in a woman: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.*, 2009; 3: 87
- [49] Lam C.H., Cosgrove G.R., Drislane F.W., Sotrel A.: Spinal leptomeningeal metastasis from cerebral glioblastoma. Appearance on magnetic resonance imaging. *Surg. Neurol.*, 1991; 35: 377-380
- [50] Lam W.W., Poon W.S., Metreweli C.: Diffusion MR imaging in glioma: does it have any role in the pre-operation determination of grading of glioma? *Clin. Radiol.* 2002; 57: 219-225
- [51] Law M., Yang S., Wang H., Babb J.S., Johnson G., Cha S., Knopp E.A., Zagzag D.: Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive value of perfusion MR imaging and proton spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.*, 2003; 24: 1989-1998
- [52] Lemort M., Canizares-Perez A.C., Van der Stappen A., Kampouridis S.: Progress in magnetic resonance imaging of brain tumours. *Curr. Opin. Oncol.*, 2007; 19: 616-622
- [53] Lindsay A., Holthouse D., Robbins P., Knuckey N.: Spinal leptomeningeal metastases following glioblastoma multiforme treated with radiotherapy. *J. Clin. Neurosci.*, 2002; 9: 725-728
- [54] Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P.: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, 2007; 114: 97-109
- [55] Lun M., Lok E., Gautam S., Wu E., Wong E.T.: The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.*, 2011; 105: 261-273
- [56] Łączmańska I., Gil J., Szaśiadek M.M.: Współczesne poglądy na genetyczną etiologię glejaków mózgu. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 559-565
- [57] Macy M.E., Birks D.K., Barton V.N., Chan M.H., Donson A.M., Kleinschmidt-Demasters B.K., Bemis L.T., Handler M.H., Foreman N.K.: Clinical and molecular characteristics of congenital glioblastoma. *Neuro. Oncol.*, 2012; 14: 931-941
- [58] Malmer B., Henriksson R., Grönberg H.: Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first-degree relatives of brain tumour patients. *Int. J. Cancer*, 2003; 106: 260-263
- [59] Maslehaty H., Cordovi S., Hefti M.: Symptomatic spinal metastases of intracranial glioblastoma: clinical characteristics and pathomechanism relating to GFAP expression. *J. Neurooncol.*, 2011; 101: 329-333
- [60] Materlik B., Steidle-Katic U., Wauschkuhn B., Feyerabend T., Richter E.: Spinal metastases of malignant gliomas. *Strahlenther. Onkol.*, 1998; 174: 478-481
- [61] Medhkour A., Chan M.: Extremely rare glioblastoma multiforme of the conus medullaris with holocord and brain stem metastases, leading to cranial nerve deficit and respiratory failure: a case report and review of the literature. *Surg. Neurol.*, 2005; 63: 576-582
- [62] Mentrikoski M., Johnson M.D., Korones D.N., Scott G.A.: Glioblastoma multiforme in skin: a report of 2 cases and review of the literature. *Am. J. Dermatopathol.*, 2008; 30: 381-384
- [63] Miliaras G., Tsitsopoulos P.P., Markoula S., Kyritsis A., Polyzoidis K.S., Malamou-Mitsi V.: Multifocal glioblastoma with remote cutaneous metastasis: a case report and review of the literature. *Cent. Eur. Neurosurg.*, 2009; 70: 39-42
- [64] Montagne K., Marie B., Cahn V., Hennequin V., Didelot A., N'Seir R., Beauchesne P., Grignon Y.: Systemic metastasis at the time of diagnosis of a glioblastoma. *Ann. Pathol.*, 2004; 24: 268-270
- [65] Mujic A., Hunn A., Taylor A.B., Lowenthal R.M.: Extracranial metastases of a glioblastoma multiforme to the pleura, small bowel and pancreas. *J. Clin. Neurosci.*, 2006; 13: 677-681
- [66] Myers T., Egelhoff J., Myers M.: Glioblastoma multiforme presenting as osteoblastic metastatic disease: case report and review of the literature. *Am. J. Neuroradiol.*, 1990; 11: 802-803
- [67] Ogungbo B.I., Perry R.H., Bozzino J., Mahadeva D.: Report of GBM metastasis to the parotid gland. *J. Neurooncol.*, 2005; 74: 337-338
- [68] Onda K., Tanaka R., Takahashi H., Takeda N., Ikuta F.: Cerebral glioblastoma with cerebrospinal fluid dissemination: a clinicopathological study of 14 cases examined by complete autopsy. *Neurosurgery*, 1989; 25: 533-540
- [69] Oyama H., Okamura K., Watanabe M., Nakamura S., Yamamoto M.: Siblings with malignant glioma - report of two cases. *Neurol. Med. Chir.*, 1991; 31: 146-151
- [70] Ozgural O., Kahilogullari G., Bozkurt M., Heper A.O., Savas A.: Primary pineal glioblastoma: a case report. *Turk. Neurosurg.*, 2013; 23: 572-574
- [71] Ozturk N., Erdim M., Sonmez A., Byramicli N.: Scalp metastases of glioblastoma multiforme: case report. *Eur. J. Plast. Surg.*, 2007; 29: 303-306
- [72] Pasquier B., Pasquier D., Tanous A.M., Lachard A., N'Golet A., Panh M.H., Couderc P.: Detection of glial fibrillary acidic protein in central nervous tumors using an immunohistochemical method. Preliminary study of 33 cases. *Sem. Hop.*, 1980; 56: 1720-1721
- [73] Pollack I.F., Hamilton R.L., Finkelstein S.D., Campbell J.W., Martinez A.J., Sherwin R.N., Bozik M.E., Gollin S.M.: The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis in malignant gliomas of childhood. *Cancer Res.*, 1997; 57: 304-309
- [74] Rajagopalan V., El Kamar F.G., Thayaparan R., Grossbard M.L.: Bone marrow metastases from glioblastoma multiforme - a case report and review of the literature. *J. Neurooncol.*, 2005; 72: 157-161
- [75] Rao S.K., Edwards J., Joshi A.D., Siu I.M., Riggins G.J.: A survey of glioblastoma genomic amplifications and deletions. *J. Neurooncol.*, 2010; 96: 169-179
- [76] Rey J.W., Heister P., Wirges U., Nadalin S., Breuer R., Niehues T.: Organ donor with unclear primary brain tumor, a contraindication for transplantation? Case report of a one year old child. *Klin. Padiatr.*, 2009; 221: 390-392
- [77] Robert M., Wastie M.: Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases. *Biomed. Imaging Interv. J.*, 2008; 4: e3
- [78] Ron E., Modan B., Boice J.D.Jr., Alfandary E., Stovall M., Chetrit A., Katz L.: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1988; 319: 1033-1039
- [79] Ruiz J.C., Cotorruelo J.G., Tudela V., Ullate P.G., Val-Bernal F., de Francisco A.L., Zubimendi J.A., Prieto M., Canga E., Arias M.: Transmisión de glioblastoma multiforme to two kidney transplant recipients from the same donor in the absence of ventricular shunt. *Transplantation*, 1993; 55: 682-683
- [80] Sanli A.M., Turkoglu E., Dolgun H., Sekerci Z.: Unusual manifestations of primary glioblastoma multiforme: a report of three cases. *Surg. Neurol. Int.*, 2010; 1: 87
- [81] Scoccianti S., Detti B., Meattini I., Iannalfi A., Sardaro A., Leonulli B.G., Martinelli F., Bordini L., Pellicano G., Biti G.: Symptomatic leptomeningeal and intramedullary metastases from intracranial glioblastoma multiforme: a case report. *Tumori*, 2008; 94: 877-881
- [82] Seker A., Ozek M.M.: Congenital glioblastoma multiforme: case report and review of the literature. *J. Neurosurg.*, 2006; 105 (Suppl. 6): 473-479
- [83] Shah A., Redhu R., Nadkarni T., Goel A.: Supratentorial glioblastoma multiforme with spinal metastases. *J. Craniocerv. Junction Spine*, 2010; 1: 126-129
- [84] Shahideh M., Fallah A., Munoz D.G., Loch Macdonald R.: Systematic review of primary intracranial glioblastoma multiforme with

symptomatic spinal metastases, with two illustrative patients. *J. Clin. Neurosci.*, 2012; 19: 1080-1086

- [85] Sharma T., Khosla V.K., Brar R.: Primary glioblastoma multiformis of cerebellum mimicking infarct. *Neurol. India*, 2010; 58: 808-810
- [86] Sierko E., Wojtukiewicz M.: Interferowanie z funkcją EGFR - nowe możliwości leczenia chorych na glejaki mózgu? *Onkol. Prak. Klin.*, 2011; 7: 215-223
- [87] Smith D.R., Hardman J.M., Earle K.M.: Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J. Neurosurg.*, 1969; 31: 50-58
- [88] Stark A.M., Maslehaty H., Hugo H.H., Mahvash M., Mehdorn H.M.: Glioblastoma of the cerebellum and brainstem. *J. Clin. Neurosci.*, 2010; 17: 1248-1251
- [89] Stark A.M., Nabavi A., Mehdorn H.M., Blömer U.: Glioblastoma multiforme - report of 267 cases treated at a single institution. *Surg. Neurol.*, 2005; 63: 162-169
- [90] Toledano Delgado R., Garcia N., Riva-Amarante E., Rodríguez Pascual J., García Leal R., Sendra Tello J.: Spinal leptomeningeal metastasis from cerebral glioblastoma: case report. *Neurologia*, 2006; 21: 378-381
- [91] Ueki K., Nishikawa R., Nakazato Y., Hirose T., Hirato J., Funada N., Fujimaki T., Hojo S., Kubo O., Ide T., Usui M., Ochiai C., Ito S., Takahashi H., Mukasa A., Asai A., Kirino T.: Correlation of histology and molecular genetic analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 astrocytic and oligodendroglial tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8: 196-201
- [92] Ugonabo I., Bassily N., Beier A., Yeung J.T., Hitchcock L., De Matia F., Karim A.: Familial glioblastoma: a case report of glioblastoma in two brothers and review of literature. *Surg. Neurol. Int.*, 2011; 2: 153
- [93] Utsuki S., Tanaka S., Oka H., Iwamoto K., Sagiuchi T., Fujii K.: Glioblastoma multiforme metastasis to the axis. Case report. *J. Neurosurg.*, 2005; 102: 540-542
- [94] Val-Bernal F., Ruiz J.C., Cotorruelo J.G., Arias M.: Glioblastoma multiforme of donor origin after renal transplantation: report of a case. *Hum. Pathol.*, 1993; 24: 1256-1259
- [95] Vertosick F.T. Jr., Selker R.G.: Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme: a clinical series. *Neurosurgery*, 1990; 27: 516-521
- [96] Vital A.L., Taberner M.D., Castrillo A., Rebelo O., Tão H., Gomes F., Nieto A.B., Resende Oliveira C., Lopes M.C., Orfao A.: Gene expression profiles of human glioblastomas are associated with both tumor cytogenetics and histopathology. *Neuro. Oncol.*, 2010; 12: 991-1003
- [97] Waite K.J., Wharton S.B., Old S.E., Burnet N.G.: Systemic metastases of glioblastoma multiforme. *Clin. Oncol.*, 1999; 11: 205-207
- [98] Wakamatsu T., Matsuo T., Kawano S., Teramoto S., Matsumura H.: Glioblastoma with extracranial metastasis through ventriculo-pleural shunt. Case report. *J. Neurosurg.*, 1971; 34: 697-701
- [99] Walker D.G., Pamphlett R.: Prolonged survival and pulmonary metastasis after local cure of glioblastoma multiforme. *J. Clin. Neurosci.*, 1999; 6: 67-68
- [100] Winters J.L., Wilson D., Davis D.G.: Congenital glioblastoma multiforme: a report of three cases and a review of the literature. *J. Neurol. Sci.*, 2001; 188: 13-19
- [101] Witoonpanich P., Bamrunrak K., Jinawath A., Wongwaisayawan S., Phudhichareonrat S., Witoonpanich R.: Glioblastoma multiforme at the corpus callosum with spinal leptomeningeal metastasis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2011; 113: 407-410
- [102] Yasuhara T., Tamiya T., Meguro T., Ichikawa T., Sato Y., Date I., Nakashima H., Ohmoto T.: Glioblastoma with metastasis to the spleen - case report. *Neurol. Med. Chir.*, 2003; 43: 452-456
- [103] Zhang X., Zhang W., Cao W.D., Cheng G., Zhang Y.Q.: Glioblastoma multiforme: Molecular characterization and current treatment strategy. *Exp. Ther. Med.*, 2012; 3: 9-14
- [104] Zito J.L., Siva A., Smith T.W., Leeds M., Davidson R.: Glioblastoma of the cerebellum. Computed tomographic and pathologic considerations. *Surg. Neurol.*, 1983; 19: 373-378

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.