

# İntramedüller Yerleşimli Glioblastom Olgusuna Yaklaşım: Bir Olgu Sunumu

Alpaslan Mayadağlı \*, Zedef Özdemir Dağ \*, Atınç Aksu \*, Beyhan Ceylaner Bıçakçı \*, Kemal Ekici \*, Dilek Yavuzer \*\*

\* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, \*\* Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

## ÖZET

Glioblastom (GB) yetişkinlerde beyinde görülen en sık glial tümördür. Spinal kökenli GB olguları ise oldukça ender görülmektedir.

**Bulgular:** 41 yaşındaki erkek hasta Ekim / 2009'da Torakal 6-8 seviyesi aralığında spinal kitle tespit edilerek opere edilmiş. Patolojisinde, nekroz ve inflamasyon çevresinde gliosis alanları saptanmış ve takip edilmiştir. Şubat / 2011'de yakınma progresyonu ve nüks tespit edilen hastaya ikinci operasyon uygulanmıştır. Patolojik incelemesinde "dev hücreli GB" tanısı almıştır. Subtotal cerrahi rezeksiyon sonrası tümör lojuna radyoterapi (RT) ve eşzamanlı Temozolamid tedavisi uygulanmıştır. Adjuvan tedavisi tamamlanan hastanın ilk takibinde yaygın leptomeningeal tutulum ve akut triventriküler hidrocefali saptanmıştır. Ventriküloperitoneal şant takılarak semptomatik destek tedavileri ile izlenen hasta 3 ay sonra hastalığın ilerlemesi sonucunda kaybedilmiştir.

**Sonuç:** Spinal GB olguları son derece ender görülen ve agresif seyir gösteren tümörlerdir. Bu olgularda leptomeningeal yayılım ve intrakranial metastaz riski yüksektir. Uygun olgularda postoperatif kraniyo-spinal RT uygulaması, hastalık kontrolü açısından etkin bir tedavi yaklaşımı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** spinal kord neoplazmları, glioblastom, radyoterapi

## SUMMARY

**Approach to the Case of Intramedullary Glioblastoma; A Case Report**

**Background:** Glioblastoma (GB) is the most common glial cell tumor of the adult brain. However, primary GB of the spinal cord is a rare condition.

**Case Description:** A 41-year-old male patient was operated for the T6-T8 intramedullary lesion in October/2009, and histopathology turned out to be peripheral gliosis around necrosis and inflammation areas. When his symptoms are progressed; subtotal resection was performed for recurrent spinal lesion in February/2011 and it was reported as spinal giant cell GB. After subtotal resection; external beam radiotherapy and concomitant temozolamid were performed. Leptomeningeal dissemination to the brain and acute ventricular hydrocephalia were detected in the first follow up control after completion of chemoradition. Ventriculoperitoneal shunt was placed and the patient was followed up with supportive care and subsequently died due to disease progression three months later.

**Conclusion:** Spinal GB is an extremely rare and aggressive disease. Leptomeningeal dissemination and intracranial metastases is frequently observed in spinal GB. When amenable postoperative craniospinal RT can be an efficient treatment method for disease control.

**Key words:** spinal cord neoplasms, glioblastoma, radiotherapy

## GİRİŞ

Glioblastom (GB) erişkinlerde en sık görülen ve en agresif seyreden primer malign beyin tümörüdür. Bunun aksine primer spinal yer-

leşimli GB çok ender görülmektedir <sup>(1)</sup>. Spinal GB'ler, tüm GB olgularının % 1-5'ini ve tüm spinal tümörlerin % 1,5'ini oluşturmaktadır <sup>(2)</sup>. Olguların % 60'ından fazlası servikal veya servikotorasik yerleşimlidir <sup>(3)</sup>.

**Alındığı Tarih:** 31.10.2011

**Kabul Tarihi:** 18.06.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Alpaslan Mayadağlı, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cevizli-Kartal-34500-istanbul

**e-posta:** ozdemirzedef@hotmail.com

Bu sunum ile ender görülen spinal yerleşimli GB olgusunun tedavisi ve tedavide radyoterapinin yeri ilgili literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

## OLGU SUNUMU

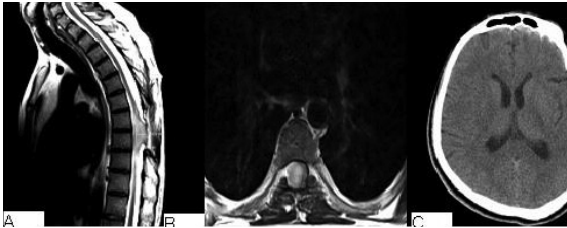
Kırk bir yaşında erkek hasta anamnezinde, 2009 Ekim ayında üst ekstremitelerinde güçsüzlük, duyu kaybı yakınmaları ile hastanemize başvurmuş ve hastada T6-T8 spinal seviyesinde kitle tespit edilmiştir. 2009'da yapılan örneklemenin histopatolojik incelemesinde; nekroz, inflamasyon alanları ve periferinde gliosis saptanmıştır. Bu bulgularla kitlenin apse ile uyumlu olabileceği ya da materyalin bir tümör periferini örnekliyor olabileceği rapor edilmiştir (Şekil 1). Hastaya yakın takip önerilmiş, ancak takiplerine gelmemiştir.

Şubat 2011'de hasta son 2 haftadır gittikçe artan üst ekstremitelerinde güçsüzlük, his kaybı, baş ağrısı ve bel ağrısı yakınmaları ile hastanemize başvurmuştur. Fizik muayenesinde bilateral üst ekstremitede 3/5 kas gücü ve

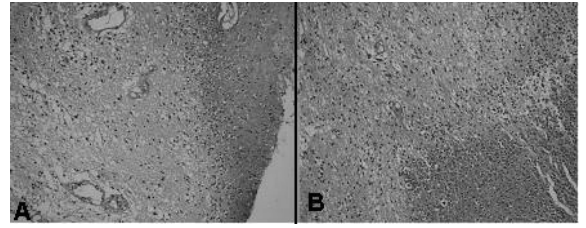
bilateral alt ekstremitede pleji tespit edilmiştir. İdrar ve gaita inkontinansı da mevcut olan hastaya çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) heterojen intensitede olan, zayıf kontrastlanma sergileyen ve spinal kordu T6-T8 seviyesinde ekspansiyon eden tümöral kitle saptanmıştır (Şekil 2).

Kitleye subtotal eksizyon ve laminektomi operasyonu uygulanmış olup, histopatolojik incelemede; belirgin hücresel atipi, pleomorfizm, pseudopapiller nekroz alanları, vasküler endotelial proliferasyon, çok sayıda multinükleer pleomorfik dev hücreleri içeren, yüksek mitotik aktiviteye sahip tümör saptanarak dev hücreli GB olarak rapor edilmiştir. İmmunohistokimyasal incelemede neoplastik hücrelerde Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) ve p53 ile pozitif boyanma saptanmış olup, Ki-67 proliferatif indeksi % 35 olarak tespit edilmiştir (Şekil 3).

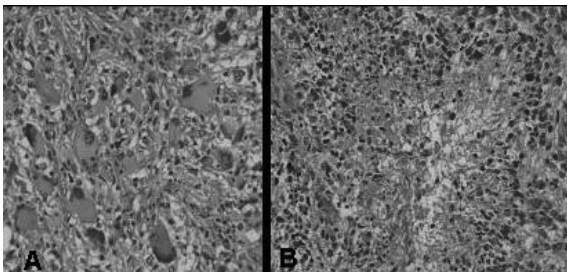
Kitle eksizyonu sonrası adjuvan tedavi için kliniğimize refere edilen hastaya eşzamanlı kemoradyoterapi planlandı. Hastaya kemote-



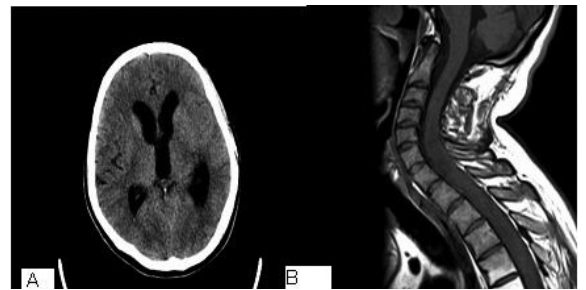
Şekil 1. Torakal MR, T1 kontrastlı sagittal ve aksial kesitlerde yoğun kontrast tutulumu gösteren, kordu ekspansiyon eden intramedüller yerleşimli nöks kitle.



Şekil 3. A ve B: Nekroz ve İnflamasyon Çevresinde Gliosis Alanı (Hematoksilen-Eosin, x100).



Şekil 2.  
A: Pleomorfik dev hücrelerden oluşan glial tümör (Hematoksilen-Eosin, x200).  
B: Psödopapiller nekroz alanı (Hematoksilen-Eosin, x400).



Şekil 4.  
A: Kranial BT, aksial kesitte tetraventriküler hidrosefali görünümü.  
B: T1 kontrastlı sagittal kesitte, servikal ve torakal bölgede spinal kord anterior ve posteriorunda leptomeninklerde kalınlaşma ve yoğun kontrast tutulumu, leptomeningial metastaz.

rapi olarak Temozolamid 75 mg/m<sup>2</sup>/gün tüm radyoterapi süresince tedaviden 2 saat önce uygulandı. Primer tümör lojuna (rezidü tümör ve tümör yatağına) (rezidü tümör+risk altındaki lokal leptomeningeal alan= GTV, GTV + kraniokaudal 2,5 cm = CTV, CTV+ 0,5 cm = PTV) geniş marj verilerek (kraniokaudal 3 cm) 3D konformal radyoterapi tekniği ile 6MV foton enerjisi kullanılarak, arka tek alandan fraksiyon başına 2 Gy doz ile 26 fraksiyonda toplam 52 Gy RT uygulandı. Hastanın tedavi sonrasında yapılan muayenesinde semptomlarında değişlik saptanmadı. Adjuvan tedavisi uygulanan hastanın tedavi sonrası 1. ayında (cerrahi operasyon sonrası 6. ayda) yakınmalarında ilerleme tespit edildi. Şiddeti artan baş ağrısı ve çift görme yakınması nedeniyle çekilen MRG' sinde tüm torakal düzey boyunca leptomeningeal metastatik tutulum ve intrakranial metastaz tespit edildi (Şekil 4). Hastaya kraniyal radyoterapi planlandı, ancak akut triventriküler hidrosefali gelişmesi nedeniyle öncelikle ventriküloperitoneal şant takıldı. Semptomatik destek tedavileri ile izlenen hasta 3 ay sonra hastalık ilerlemesi sonucunda kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Spinal kord tümörleri, intrakranial tümörlere kıyasla daha az görülmektedir. Tüm santral sinir sistemi tümörlerinin yalnızca % 5'ini oluşturmaktadır. Erişkinlerde en sık görülen intramedüller yerleşimli spinal tümörler ependimom ve astrositomlardır (% 90) (4). Spinal kord kökenli GB olguları ise tüm intramedüller gliomların % 7,5'ini ve tüm spinal tümörlerin ise sadece % 1,5'ini oluşturmaktadır (5).

Spinal GB, daha çok orta ve ileri yaşlarda görülen supratentoryal GB'dan farklı olarak 2. ve 3. dekadlarda görülmektedir. Çoğunlukla servikal ya da servikotorasik yerleşim göstermektedir.

Yüksek gradeli gliom (WHO grad 3 ve 4) olgularının % 58'inde tümör yayılımı subaraknoidal aralık boyunca görülmektedir ve spinal kord gliomlarının yaklaşık % 1'inde ise tanı

anında multifokal lezyonlar görülmektedir. Neoplazm oldukça hızlı ve agresif bir seyir göstermektedir. Tanı öncesi geçen süre genellikle 1 yıldan daha az olup, medyan süre 1.6-7 aydır (6). Genellikle başlangıç semptomlarının siliik olması nedeniyle hastalığın erken tanısı güçtür. Ancak, hızlı bir şekilde nörolojik kötüleşme oluşmakta; kliniğinde motor ve duyuşsal rahatsızlık, reflekslerde azalma, seksüel disfonksiyon, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları gibi çeşitli defisitlerin görülmesi ile olguların tanısı konulabilmektedir (5). En yaygın bulgu spinal gliom olgularının % 87'sinde görülen motor güç kaybıdır. Prognozu oldukça kötü olan bu hastaların 5 yıllık sağkalım oranları % 0 ile % 33, ortalama sağkalım süresi ise yaklaşık 6 aydır (6).

Günümüzde MRG tanı için kullanılabilecek en iyi görüntüleme yöntemidir (7,8). MRG'de neoplazm genellikle sınırları net belirli olmayan, T1 ağırlıklı görüntülemelerde spinal korda göre izo-hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise genellikle hiperintens olarak izlenmektedir. Tümöral doku içerisinde kistik alanlar sıkça görülebilmektedir. Düzensiz homojen kontrast tutulumu ve spinal kordun neoplazm tarafından ekspanse edilmesi diğer sık görülen bulgulardır (9).

Yüksek gradeli gliom tümörlerinin tedavisinde amaç öncelikle tümörün total rezeksiyonudur. Cerrahi ile total rezeksiyon yapılmış olsa dahi hastalık nüksü sık görülmektedir. Yüksek gradeli gliom tümörlerinde nüksler sıklıkla tümör yatağı ve çevresinde gelişmektedir. Yüksek gradeli gliom (WHO grad 3 ve 4) olgularının % 58'inde tümör yayılımı subaraknoidal aralık boyunca görülmektedir. Radyoterapi ve kemoterapi uygulaması, hastalık kontrolünün arttırılmasına katkı sağladığı için önem taşımaktadır (10).

Yüksek gradeli gliom tümörlerinde günümüzde standart tedavi yaklaşımı total tümör rezeksiyonu ardından radyoterapi ile eşzamanlı Temozolamid (75 mg/m<sup>2</sup>, tedavi süresince her gün) uygulaması, takiben 6 ay süreyle adjuvan Temozolamid (200 mg/m<sup>2</sup>, D1-5 28 günde bir)

uygulanmasına devam edilmesi şeklindedir <sup>(11)</sup>.

Radyoterapi, lokal hastalık kontrolünün sağlanmasında cerrahiden sonra en etkin tedavi modalitesidir. Uygulanacak radyoterapi dozu serebral tümör deneyimleri ve organ tolerans dozları dikkate alınarak belirlenmiştir. Serebral kökenli, düşük gradeli gliomlarda radyoterapi dozları 45 Gy - 54 Gy iken, yüksek gradeli tümörlerde bu dozlar 56-60 Gy gibi daha yüksek dozlardır. Spinal kordun toleransı nedeniyle spinal tümörlerde hedeflenen doza çıkmak olası değildir. İntramedüller astrositom ve ependimom radyoterapisi total doz 50,4 Gy olacak şekilde 1.8 Gy x 28 fraksiyon şeklinde uygulanmalıdır. Her ne kadar yüksek gradeli astrositomlarda hedef volüm daha büyük olsa da uygulanan radyoterapi dozu düşük gradeli astrositomla aynı olmalıdır. Çünkü 50,4 Gy'in üzerindeki dozlarda görülen yüksek morbidite riskinden kaçınılmalıdır <sup>(12)</sup>.

Marcus ve Million; 30 Gy'den daha yüksek dozda baş ve boyun radyoterapisi uygulanan 1112 hastanın sonuçlarını analiz etmişler ve 50 Gy'in altında RT uygulanan yalnızca 2 hastada miyelopati tespit etmişler. Bu hastalardaki kalıcı miyelopatinin de idiosenkretik olduğuna karar vermişler. Asıl insidans 50 Gy'den daha yüksek dozlarda % 0.2 ila % 0.5, 60 Gy'in üzerindeki dozlarda % 1 ila % 5'tir. 68-73 Gy alan olgularda ise % 50 kalıcı miyelopati görülmektedir <sup>(12)</sup>.

Radyoterapi alanı konusunda spinal kökenli GB için standartlaşmış bir veri yoktur. Literatür incelemelerinde sınırlı sayıda olguya ulaşılmaktadır. Literatürde görülen olgular, lokal ya da kraniospinal radyoterapi sahaları kullanılarak tedavi edilmişlerdir. Kraniospinal RT yapılan literatürlere göre; Spinal GB olgularında, intrakranial yayılım bulgusu olmasa bile, fokal spinal ışınlamaya tüm beyin ışınlamasının da eklenmesi leptomeningeal yayılımın kontrolünün sağlanabilmesi için önerilmekte ve radyoterapide bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir <sup>(13,14)</sup>. Küçük bir seriye göre; yüksek gradeli gliom olgularına kraniospinal aks ışınlaması sağkalıma katkısından dolayı

önerilmektedir <sup>(6)</sup>. Bilindiği üzere kraniospinal ışınlama tedaviye bağlı toksisiteyi arttırmaktadır. Biz hastamızın tedavi set-up güçlüğü, KPS (Karnofsky Performance Status) skorunun 60 olması nedeniyle ve eşzamanlı Temozolamid tedavisini kesintisiz alabilmesi için lokal radyoterapi uygulamayı tercih ettik.

Spinal kord tümörlerinin tedavisinde cerrahi ve RT'ye adjuvan kemoterapi eklenmesinin faydasını gösteren net kanıt olmamasına rağmen, kemoterapi genellikle malign spinal gliom olgularına verilmektedir.

EORTC-NCIC randomize çalışmasında, yüksek gradeli serebral gliomlarda radyoterapiye Temozolamid eklenmesinin hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) süresini önemli ölçüde uzattığı bildirilmiştir <sup>(15,16)</sup>.

Hastalığın seyrinde leptomeningeal tutulum ve buna bağlı hidrosefali görülebilmektedir. Bu durum hastanın nörolojik tablosunun akut olarak bozulmasına yol açmaktadır. Meningeal yayılım ve/veya serebral metastaz varlığı bu hastalarda en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır <sup>(17)</sup>. Tüm tedavi uygulamalarına rağmen, spinal GB olgularının medyan sağ kalım süresi (4 ile 10 ay) oldukça kısadır; hastaların yaklaşık 2/3'ü lokal ve yaygın hastalık nedeniyle kaybedilmektedir.

Bizim olgumuz da torakal bölge yerleşimli primer spinal-intramedüller GB idi. Hastaya subtotal cerrahi rezeksiyon sonrası fokal spinal RT ve eşzamanlı Temozolamid tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası 1. ayda leptomeningeal metastaz ve buna bağlı akut hidrosefali tablosuyla kliniğimize başvurdu. Mevcut semptomların tedavileri için ilgili branşlarla değerlendirilen hasta Ekim/2011'de hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi.

Sonuç olarak, oldukça ender görülen ve saldırgan klinik seyir gösteren spinal GB olgularında leptomeningeal yayılım ve beyin metastazı riskinin yüksek olması nedeniyle bu olgu ile görüldü ki, maksimum cerrahi rezeksiyon sonrası kraniospinal aks ışınlaması teknik ve

klirik olarak uygun hastalarda radyoterapi de bir seçenek olarak değeriendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Scarrow AM, Rajedran P, Welch WC. Glioblastoma multiforme of the conus medullaris. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:166-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0303-8467\(00\)00086-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-8467(00)00086-X)
2. Andrews AA, Enriques L, Renaudin J, et al. Spinal intramedullary glioblastoma with intracranial seeding. Report of a case. *Arch Neurol* 1978; 35:244-245. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1978.00500280062013> PMID:205201
3. Cooper PR. Outcome after operative treatment of intramedullary spinal cord tumors in adults: intermediate and long-term results in 51 patients. *Neurosurgery* 1989; 25:855-9. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198912000-00001> PMID:2601814
4. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary tumors of the spinal cord and spinal meninges in Los Angeles County: 1972-85. *Neuroepidemiology* 1990; 9:106. <http://dx.doi.org/10.1159/000110757> PMID:2333123
5. Ciappetta P, Salvati M, Capoccia G, et al. Spinal glioblastomas: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991; 28:302-6. <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-199102000-00022> PMID:1847741
6. Volker W, Stieber Jr., Malika L, Sike. Spinal Cord Tumors. Gunderson & Tepper. *Clinical Radiation Oncology* 3<sup>rd</sup> ed. 2012; 28:520-521.
7. Acıkgöz B, Kalaycı M, Sanser G. Intramedullary spinal cord tumors. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(51):150-6.
8. Koeller KK, Rosenblum RS, Morrison AL. Neoplasms of the spinal cord and filum terminale: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20:1721-49. PMID:11112826
9. Grisold W, Pernetzky G, Jellinger K. Giant-cell glioblastoma of the thoracic cord. *Acta Neurochir Wien* 1981; 58:121-26.
10. Nakamura M, Ishii K, Watanabe K, et al. Surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors: prognosis and complications. *Spinal Cord* 2008; 46:282-6. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.sc.3102130> PMID:17909556
11. Bernadine RD. Tumors of the Central nervous system, Adult gliomas. Jiade J, LU, Luther W. BRADY. Radiation oncology. *An Evidence-Based Approach* 2008; 33:487.
12. Jeff MM. Central nervous system Tumors, Spinal Canal. Carlos A. Perez, Luther W. Brady. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. *Fifth Edition* 2008; 34:774-776.
13. Asano N, Kitamura K, Seo Y, et al. Spinal cord glioblastoma multiforme with intracranial dissemination. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990; 30:489- 94. <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.30.489> PMID:1701860
14. Johnson D, Schwarz S. Intracranial metastases from malignant spinal cord astrocytoma. *J Neurosurg* 1987; 66:621-5. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1987.66.4.0621> PMID:3031241
15. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352(10):987-996. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043330> PMID:15758009
16. Mario B, Giuseppe Roberto D'A, et al. Radiotherapy and concomitant temozolomide during the First and last weeks in high grade gliomas: long-term analysis of a phase II Study. *J Neurooncol* 2010; 97:95-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-9997-y> PMID:19705066
17. Leeds NE, Elkin CM, Zimmerman RD. Gliomas of the brain. *Semin Roentgenol* 1984; 19:27-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0037-198X\(84\)90041-5](http://dx.doi.org/10.1016/0037-198X(84)90041-5)