



# Spinal Gliyoblastom Tedavisinde Radyoterapinin Rolü

## *The Role of Radiotherapy in the Treatment of Spinal Glioblastoma*

Bora UYSAL<sup>1</sup>, Ömer SAĞER<sup>1</sup>, Ferrat DİNÇOĞLAN<sup>1</sup>, Serdar SÜRENKÖK<sup>1</sup>, Özkan TEHLİ<sup>2</sup>, İlker SOLMAZ<sup>2</sup>, Kaan OYSUL<sup>1</sup>, Murat BEYZADEOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GATA, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>GATA, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

**Yazışma Adresi:** Bora UYSAL / E-posta: drboraaysal@windowslive.com

### ÖZ

Spinal gliyoblastomlar spinal kordu tutan nadir tümörlerdendir. Serebral gliyoblastomlar orta yaş ve daha yaşlı populasyonda görülürken, spinal gliyoblastomlar 2. ve 3. dekatta daha sık görülürler. Spinal gliyoblastomlar servikal ve torakal vertebra düzeyinde yerleşim gösterirken, lomber vertebra düzeyinde daha az oranda gözlenmektedirler. Prognozun kötüleşmesi tümörün beyin omurilik sıvısı aracılığı ile intrakraniyal bölgeye yayılmasına bağlıdır. Spinal gliyoblastomlarda majör ölüm sebebi kontrol edilemeyen lokal tümörden kaynaklanmaktadır. Spinal gliyoblastomlardaki tedavi modalitesi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kombine kullanımınıdır. Bu makalede 21 yaşında opere olan ve daha sonra postoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanan spinal gliyoblastom tanılı olgu ilgili literatür gözden geçirilerek değerlendirilmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kemoterapi, Radyoterapi, Spinal gliyoblastom

### ABSTRACT

Spinal glioblastomas are rare tumors located in the spinal cord. These tumors are usually seen in second and third decades compared to cerebral glioblastomas that are seen in middle-aged or elderly population. Spinal glioblastomas are often located in cervical and thoracic vertebral region but rarely in lomber vertebral region. Poorer prognosis is associated with tumor seeding in intracranial region via the cerebrospinal fluid. The major cause of death in spinal glioblastomas is based on uncontrolled local tumour. The treatment modality in spinal glioblastomas is surgery, radiotherapy and chemotherapy. In this article, a 21-year-old patient with spinal glioblastoma treated with surgery, concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy is presented with related literature review.

**KEYWORDS:** Chemotherapy, Radiotherapy, Spinal glioblastoma

### GİRİŞ

Spinal kord tümörleri tüm santral sinir sistemi tümörlerinin % 4' ünü ve pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinin % 65' ini oluşturur. Bu tümörler intramedüller, intradural ekstraparadural ve ekstradural olarak sınıflandırılırlar (1). İntradural ekstraparadural tümörler konnektif doku, kan damarları, kord veya kauda ekuinayı saran dokulardan kaynaklanırlar. Sık görülen histolojik tipleri ependimom, sinir kılıfı tümörleri ve vasküler tümörlerdir. Ekstraparadural bölgede ise primer tümörler daha az görülmekle birlikte sıklıkla metastatik tümörler görülür. Primer ekstradural tümörler vertebral gövdeden kaynaklanır ve benign veya malign kemik tümörlerini içerir. Ekstraparadural spinal lokasyondaki metastatik olmayan tümörler epidural hemanjiomları, lipomları, ekstradural menenjiomları, sinir kılıfı tümörlerini ve lenfomaları içerirler (1). İntramedüller tümörler spinal kordun kendi dokusundan kaynaklanırlar ve astrositom, ependimom ve oligodendrogliomları içerirler.

Serebral gliyoblastomlar orta yaş ve daha yaşlı populasyonda daha sık olarak görülmesine rağmen spinal gliyoblastomlar 2. ve 3. dekatta sık görülürler. Spinal gliyoblastomlar genellikle

servikal ve servikotorasik bölgede lokalize olma eğilimindedirken lomber bölgede ise daha düşük oranlarda gözlenir (2). Spinal gliyoblastom vakalarında prognozu kötüleştiren bir durum BOS ile tümörün intrakraniyal yayılımıdır. Spinal gliyoblastomlar serebral gliyoblastomlar gibi kısa sağ kalım oranları ile karakterizedirler. Teşhis sonrası hastalardaki sağ kalım oranları 6 ile 16 ay arasında değişmektedir (3).

Spinal kord gliyomlarında kontrol edilemeyen lokal tümör hastalardaki majör ölüm sebebidir. Spinal kord gliyoblastomlarında tedavi modalitesi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kombine kullanımınıdır (4). Kemoterapide kullanılan ajan temozolamide'dir ve tümör boyutunun küçültülmesinde yararı gösterilmiştir (5).

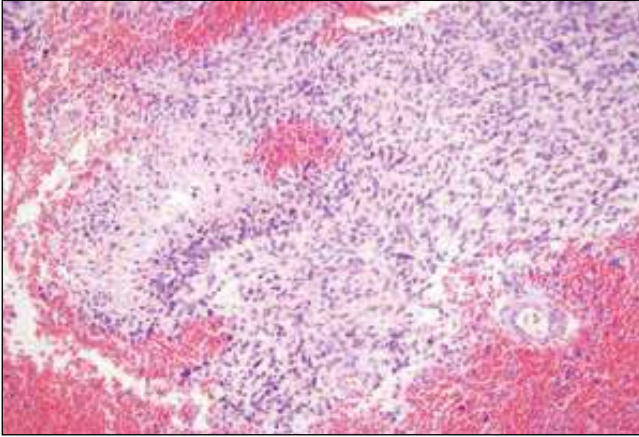
Biz burada spinal yerleşimli bir gliyoblastoma olgusunun tedavi ve tedavi sonuçlarını sunduk.

### OLGU SUNUMU

21 yaşında erkek hasta Şubat 2011'de alt ekstremitede güçsüzlük ve his kaybı şikayetleri ile başvurmuştur. Hastada 3 gün içinde idrar inkontinansı gelişmiştir. Nörolojik muayenede sol

alt ekstremitelerde spontan hareket ederken sağ alt ekstremitelerde ağırlı uyarana yanıt mevcuttu. Sağ alt ekstremitelerde duyusu sol alt ekstremitelere göre belirgin olarak tespit edilmiştir. Yapılan kraniyal ve spinal MR görüntüleme tetkikleri sonucunda T9-T10 seviyesinde kitle saptanmış ve GATA (Gülhane Askeri Tıp Akademisi) Beyin Cerrahi AD (Anabilim Dalı'nda) intramedüller kitleye yönelik geniş rezeksiyon operasyonu uygulanmıştır (Şekil 2A). Postoperatif histopatolojik incelemede medulla spinalis dokusunda infiltratif tümör görülmüştür. Tümörü iri hiperkromatik nükleuslu atipik gliyal hücreler meydana getirmiştir. Tümörde yüksek mitoz ve coğrafik nekroz alanları dikkati çekmiştir. Neoplastik hücreler GFAP (gliyal fibriller asidik protein) ile işaretlenmiştir. Bu morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla olguya gliyoblastoma tanısı konulmuştur (Şekil 1). Postoperatif yara iyileşmesini takiben GATA Radyasyon Onkolojisi AD' da eş zamanlı kemoradyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Kemoradyoterapinin radyoterapi komponentinde T9-10 bölgesine 28 fraksiyonda toplam 5040 cGy eksternal radyoterapi, Lineer akseleratör (Elekta Synergy, UK) cihazı ile

uygulanmıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapinin kemoterapi komponenti olan temozolamide 75 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda oral olarak cumartesi pazar dahil olacak şekilde radyoterapi süresince her gün uygulanmıştır. Kemoradyoterapi sonrasında hasta TSK (Türk Silahlı Kuvvetler) Bilkent Rehabilitasyon Merkezi'nde parapareziye yönelik rehabilitasyon programına alınmıştır. Kemoradyoterapiyi takiben adjuvan kemoterapi 28 günde bir, 1-5. günler 150 mg/m<sup>2</sup>/gün temozolamide 6 kür olarak uygulanmıştır. Hastanın 3. kür temozolamide sonrası yapılan kontrol spinal MR (Manyetik Rezonans)ında lokal rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır. Nörolojik bulguları postoperatif dönemden bir farklılık göstermemiştir. Hastada gerek kemoradyoterapi gerekse adjuvan kemoterapi esnasında herhangi bir toksisiteye rastlanmamıştır. Hasta eş zamanlı kemoradyoterapi sonrası adjuvan 6 kür temozolamide tedavisini tamamlamıştır. Postoperatif 6. ayda yapılan kontrol MR'ında lokal rekürrens ve uzak metastaz saptanmamıştır. Postoperatif 9. ayda yapılan kontrol MR'ında sağ lateral ventrikül ön boynuzunda ve T7-8 vertebra seviyesinde yeni lezyonlar gözlenmiş ve bu lezyonlar için ek cerrahi uygulanmamıştır (Şekil 2B, C). Hastanın BOS (beyin omurilik sıvısı) incelemesi pozitif olarak sonuçlanmıştır. Hastanın tüm spinal kanalına 4500 cGy, T7-8 bölgesine ek boost dozuyla 5040 cGy ve sağ lateral ventrikül önündeki lokal beyin parankim bölgesine de 6000 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Bu tedavi sırasında ilk lezyon bölgesi olan T9-10 seviyesi spinal radyoterapi alanı dışında bırakılmıştır.



**Şekil 1:** Çevresinde palizadik dizilim izlenen nekroz alanı içeren tümörün histolojik görünümü (x200, HE).

## TARTIŞMA

Spinal gliyoblastomlar nadir görülen tümörlerdir ve tüm spinal kord tümörlerinin yaklaşık %1.5 ve tüm gliyoblastom vakalarının % 1-5' lik kısmını oluşturmaktadır (6). Literatürde spinal gliyoblastomların 2. ve 3. dekatlarda ve sıklıkla servikal ve servikotorasik bölgede lokalize olduğu rapor edilmiştir ve benzer olarak bizim olgumuz da 2. dekatla ve yerleşim yeri torakal seviyededir (7).



**Şekil 2:** A) Preoperatif MR, T9-10 seviyesinde intramedüller kitle. B) Tedavi sonrası 9. aydaki torakal MR görüntüsü. T7-8 seviyesinde yeni lezyon. C) Tedavi sonrası 9. aydaki beyin MR görüntüsü. Sağ lateral ventrikül ön boynuzunda yeni lezyon.

Spinal gliyoblastom vakaları primer olarak görülmele beraber serebral gliyoblastomun spinal yayılımı sonucunda da ortaya çıkabilir. Spinal bölge kitlelerinin ayırıcı tanısında gliyoblastom nadir olarak görülse de göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı sonrası ise tüm spinal kanal ve beyin MR tetkikleri ile tarama yapılarak primer ve metastaz ayrımı yapılmalı ve tedavi algoritmi belirlenmelidir.

Tarihsel olarak spinal gliyoblastomun tedavisi cerrahi ve adjuvan radyoterapidir. 2005 yılında yayımlanan Stupp ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi serebral gliyoblastomda temozolamide kullanımı ile sağ kalım avantajı gösterilmiştir (8). Literatürde servikal intramedüller gliyoblastomlu bir vaka total rezeksiyon sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi kullanılmıştır. Operasyon sonrası 25. ayda servikal spinal kanalda rekürrens saptanan bu hastada temozolamide tedavisine tekrar başlanmıştır. Literatürdeki bu olgu operasyon sonrası 33. ayda ölmüştür. Bu vakaya dayalı olarak spinal glioblastomlu hastalarda temozolamide kullanımının sağ kalıma katkısı olabileceği gösterilmiştir (9). Çok merkezli bir çalışmada cerrahi sonrası lokal BCNU(carmustine) implantasyonu ve ardından eş zamanlı kemoradyoterapiye ilaveten adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmıştır. Lokal kemoterapi ve eş zamanlı kemoradyoterapinin beraber uygulanması toksisite riski taşımaya rağmen yan etkiler beklenenden daha az gözlemlenmiş ve BCNU(carmustine) implantasyonu sonrası sadece radyoterapi tedavisiyle karşılaştırıldığında ise bu yan etkiler benzer orandadır (10). Rekürren spinal kord gliyoblastomlu 6 hastada yapılan bir çalışmada bevacizumab kullanılmıştır. Bu hastalarda bevacizumab iyi tolere edilmiş ve kabul edilebilir bir toksisite profiline sahiptir. 1 hastada progresyon gelişmiş, 2 hastada parsiyel cevap, 3 hastada stabil hastalık gözlenmiştir (11). Primer spinal gliyoblastomlu 6 hastanın dahil edildiği bir çalışmada da cerrahi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ve adjuvan temozolamide tedavisi uygulanmıştır. Hastaların üçünde grade 1 veya 2 nötropeni, anemi ve enfeksiyon gözlenmiştir. Tüm hastalarda grade 1-2 hematolojik olmayan toksisiteler gözlenmiştir (12).

Bizim olgumuzda da cerrahi sonrası eş zamanlı kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastanın postoperatif 6. ay kontrolünde lokal rekürrens ve/veya uzak metastaz saptanmamıştır. Hastanın 9. ay kontrolünde ise sağ lateral ventrikül ön boynuzunda ve T7-8 vertebra seviyesinde yeni lezyonlar saptanarak kraniyospinal radyoterapi uygulanmıştır. Bu veriye dayanarak spinal yerleşimli gliyoblastomlarda postoperatif kemoradyoterapi ve adjuvan kemoterapinin uygun bir tedavi yaklaşımı olabileceği söylenebilir. Spinal

glioblastomların nadir görülen tümörler olması nedeniyle prospektif çok merkezli randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Halperin EC, Perez CA, Brady LW: Principles and Practice of Radiation Oncology, beşinci baskı, Lippincott Williams&Wilkins, 2008:765-777
2. Shirato H, Kamada T, Hida K: The role of radiotherapy in the management of spinal cord glioma. J Radiat Oncol Biol Phys 33:323-328, 1995
3. Takara E, Ide M, Yamamoto M, Imanaga H, Jimbo M, Imai M: A case of the intracranial and spinal dissemination of primary spinal glioma. No Shinkei Geka 13:301-305, 1985
4. Al-Mefty O, Al-Rodhan NRF, Phillips RL: Factors affecting survival of children with malignant gliomas. Neurosurgery 20(3):416-420, 1987
5. Yeung YF, Wong GK, Zhu XL, Ma BB, Hk NG, Poon WS: Radiation induced spinal glioblastoma multiforme. Acta Oncologica 45(1):87-90, 2006
6. Andrews AA, Enriques L, Renaudin J, Tomiyasu U: Spinal intramedullary glioblastoma with intracranial seeding. Arch Neurol 35(4):244-245, 1978
7. Caroli E, Salvati M, Ferranate L: Spinal glioblastoma with brain relapse in child: Clinical considerations. Spinal Cord 43(9): 565-567, 2005
8. Kim WH, Yoon SH, Kim CY, Kim KJ, Lee MM, Choe G: Temozolomide for malignant primary spinal cord glioma: An experience of six cases and a literature review. J Neurooncol 101(2):247-254, 2011
9. Tseng HM, Kuo LT, Lien HC, Liu KL, Huang CY: Prolonged survival of a patient with cervical intramedullary glioblastoma multiforme treated with total resection, radiation therapy, and temozolomide. Anticancer Drugs 21(10):963-967, 2010
10. Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, Schütze M, Koll S, Ketter R: First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: A multicenter experience. Neurosurg Rev 33(4):441-449, 2010
11. Chamberlain MC, Johnston SK: Recurrent spinal cord glioblastoma: Salvage therapy with bevacizumab. J Neurooncol 102(3):427-432, 2011
12. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van den Bent MJ, Taphoom MJ, Janzer RC: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol 10(5):459-466, 2009