



# Dev Hücreli Glioblastoma Multiforme: Çok Erken Dönem Konus Medullaris Metastazı

## *Giant Cell Glioblastoma Multiforme: Rapid Conus Medullaris Metastasis*

Ahmet Fatih ATİK<sup>1</sup>, Aşkın ŞEKER<sup>2</sup>, Türker KILIÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Ahmet Fatih ATİK / E-posta: afa@afatihatik.com

### ÖZ

Glioblastoma Multiforme hızlı ve agresif seyir gösteren ve tüm beyin tümörleri arasında en sık saptanan beyin tümörüdür ancak ekstrakranial yayılımı ender görülmektedir. Modern cerrahi ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri uygulansa bile hastalığın yaşam süresi ortalama 14 aydır. Hastalığın seyrini belirleyen faktörler arasında histolojik alt tipi ve immünohistokimyasal markerlar da vardır. Glioblastoma Multiforme'nin alt tiplerinden dev hücreli varyant'ta hastalığın seyrinin diğer alt tiplere göre daha yavaş olmasına ve Glioblastoma'nın spinal metastaz yaptığı olgularda büyük oranda bu yayılım geç dönemde ortaya çıkmasına karşın, bu olguda dev hücreli glioblastoma multiforme tanısı konulmasından sekiz hafta sonra tamamlayıcı tedavilerin alınması esnasında ortaya çıkan konus medullaris yayılımı bildirilmiştir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Glioblastoma multiforme, Spinal metastaz, Dev hücreli varyant, Ki-67

### ABSTRACT

Glioblastoma Multiforme is very aggressive and rapidly progressing tumor which presents extracranial dissemination rarely. Glioblastoma is the most common seen brain tumor among all intracranial tumors. Despite modern surgical and adjuvant treatment methods, median survival is no longer than 14 months. Factors determining patient survival depend on either histological subtypes and immunohistochemical markers as well. Eventhough giant cell variant of glioblastoma suggests less invasive nature than the others and spinal metastasis of glioblastoma usually occurs in late times of disease, here we present very fast occurrence of conus medullaris metastasis, eight weeks after initial diagnosis while patient was having post operative adjuvant treatment.

**KEYWORDS:** Glioblastoma multiforme, Spinal metastasis, Giant cell variant, Ki-67

### GİRİŞ

Glioblastoma Multiforme (GBM) en yaygın görülen primer beyin tümörüdür ve beklenen yaşam süresi ortalama 12.2-18.2 ay arasında değişmektedir (9, 16). İnsidansı Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.2/100000 olarak gösterilmiştir (7). GBM genel olarak intrakranial bölgede sınırlıdır ve nöks ya lokaldır ya da yine beyin içerisinde başka bir alandadır. Ancak nadir de olsa hastalığın geç dönemlerinde metastaz yaptığı da görülmüştür. Bunlar arasında servikotorakal intramedüller(3), konus medullaris (5), spinal leptomeningeal (1), Kemik (6) viseral organ tutulumu (12) vardır. Ayrıca spinal GBM olarak başlayan ilerleyen dönemde intrakranial bölgeye yayılım gösteren yaygınlar da bulunmaktadır (2, 11).

Bu sunumda, kliniğimizde temporoparietal GBM nedeni ile opere edilen ve ardından radyoterapi, kemoterapi tedavisi alan ancak postop çok erken dönemde agresif seyir gösteren ve spinal metastazı ortaya çıkan olgu literatür ışığında tartışılmıştır.

### OLGU SUNUMU

35 yaşında erkek hasta kliniğimize 3 hafta önce başlayan nöbet geçirme şikayeti ile başvurdu. Radyolojik incelemeleri

sonucu sol temporoparietal yüksek dereceli glial tümör saptanan hasta opere edildi (Şekil 1A: Preoperatif, Şekil 1B: Postoperatif).

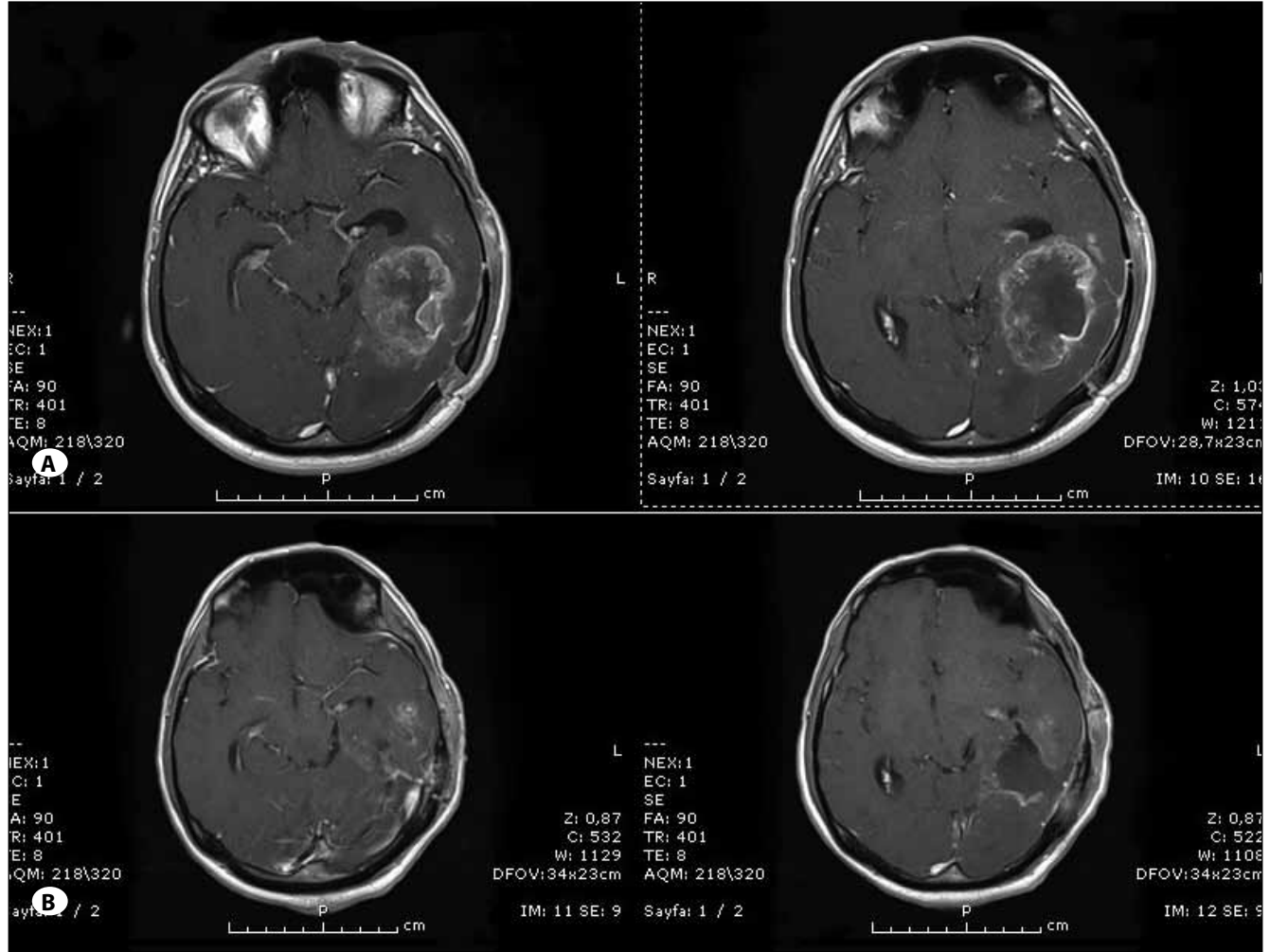
Patoloji incelemesinde sonucu "Dev Hücreli Glioblastoma" olarak bildirildi.

Hastaneden postop 4.günde taburcu olan hastaya ayaktan kemoterapi (Temozolamid) ve tüm beyin radyoterapi (WBRT) uygulandı. 42 günlük WBRT + Temozolamid (TMZ) tedavisinin tamamlanmasından bir hafta sonra hastanın sağ vücut yarısında hemiparezi (3/5 kuvvet kaybı), sol alt ekstremitede 1/5 kuvvet kaybı, şiddetli bel ağrısı gelişti. Yapılan kranial görüntülemesinde tümörde radyoterapi ve kemoterapiye rağmen erken dönem progresyon saptandı (Şekil 2). Mevcut radyolojik bulgular sağ tarafındaki nörolojik defisit ile uyumlu idi. Fakat sol taraftaki kuvvet kaybı ve şiddetli bel ağrısı mevcut radyolojik bulgular ile uyumlu değildi. Hastanın Karnofsky Performans Skorunun 70'in altında olması ve lezyon progresyonunun motor korteksi içermesi nedeniyle hastaya yeni bir cerrahi girişim düşünülmüdü. Steroid (deksametazon) başlanan hastanın 48 saat içinde alt ekstremitedeki şikayetlerinde belirgin düzelme görülmedi, sağ üst ekstremitesindeki hemiparezi kısmi düzelme

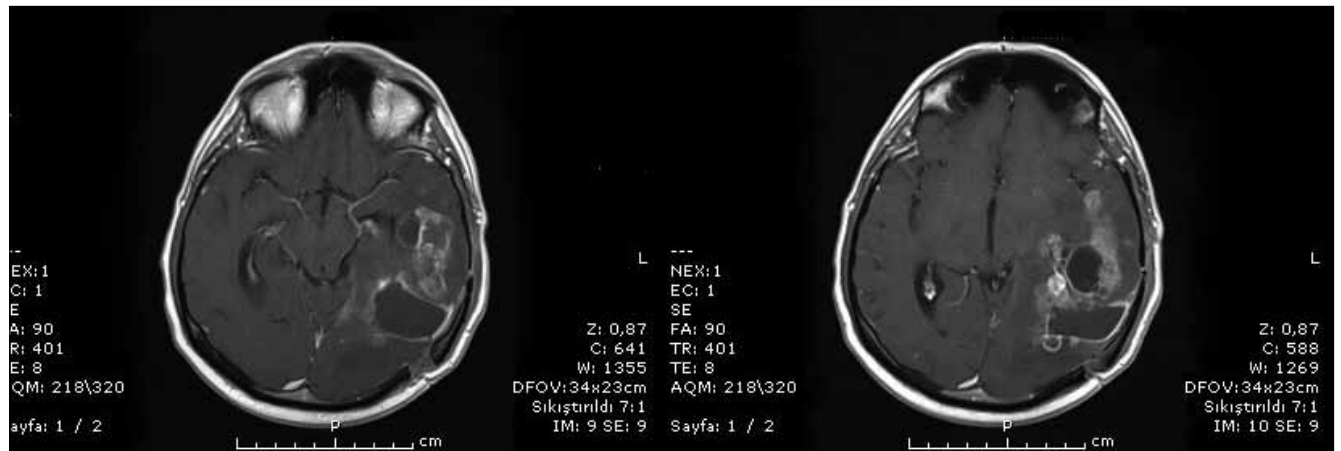
görüldü ancak bel ağrısında artış görüldü. Hastaya yapılan spinal MR incelemesinde kauda equina yerleşimli düzensiz kontrast tutan glial tumor metastazi ile uyumlu lezyon saptandı (Şekil 3) ve hastaya spinal radyoterapi verilmesi planlandı.

## TARTIŞMA

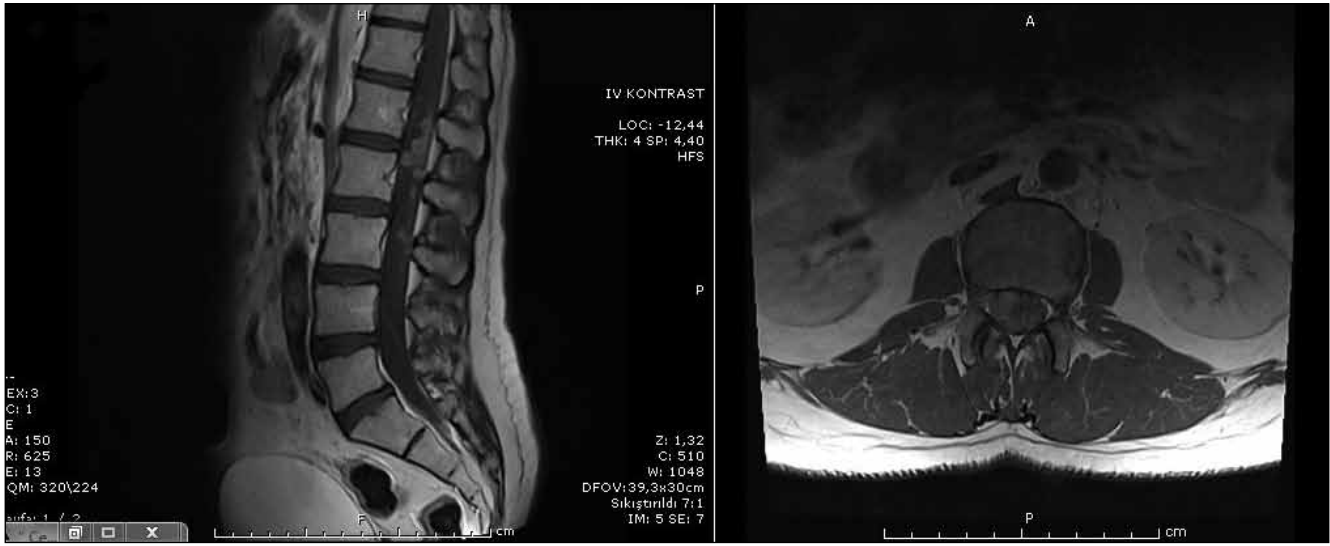
GBM li hastalarda beklenen yaşam süresi tüm güncel tedavilere rağmen 2 yılı aşmamaktadır, mikrocerrahi rezeksiyon hastalığın tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır (4, 17). Hastaların adjuvant kemoterapi ve konvansiyonel radyote-



Şekil 1: A) Preoperatif kontrastlı axial kranial görüntüler. B) Postoperatif kontrastlı axial kranial görüntüler.



Şekil 2: Post radyoterapi kontrastlı axial kranial görüntüler.



**Şekil 3:** Post radyoterapi kontrastlı sagittal ve axial spinal görüntüler.

rapiden fayda gördükleri bildirilmiştir (16). Bugüne kadar bildirilen olgularda spinal yayılım en erken ameliyat sonrası 10. ayda saptanmıştır (8). En geç dönem bildirim ise 38 aydır takip edilen ve düzenli adjuvant tedavi alan bir olguda bildirilmiştir (3). Glioblastoma ön tanısı ile interne edilen olgulara rutin spinal görüntüleme yapılmadığı düşünülecek olursa bu durumun metastaz mı yoksa eşzamanlı mevcut tümör hücrelerin ilerlemesi olması sonucu mu ortaya çıktığı tartışılabilir. Glioblastome Multiforme'nin merkezi sinir sisteminin lokal bir tümörü olmayıp immün sistem supresyonu ile giden sinir sisteminin yaygın bir hastalığı olduğu hipotezi gün geçtikçe kuvvetlenmektedir (14). Nitekim yapılan bir çalışmada GBM li hastaların eşzamanlı olarak beyin karşı yarımküresinde tümör hücrelerinin bulunduğu saptanmıştır (10). Bu literatür bilgileri ışığı altında spinal GBM olgularının hastalığın başlangıcında eşzamanlı bulunuyor olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. GBM olgularının davranış paterninin belli genetik mutasyonlarla ilişkisi de göz önüne alındığında preoperatif genetik incelemelerin ilerleyen dönemde GBM davranışı tahmin etmede ve buna uygun adjuvant tedavi vermede daha belirleyici olabileceği öngörülebilir.

Mevcut olguda sağ vücut yarısında kuvvet kaybı sola göre daha fazla saptansa da, sol tarafındaki kuvvet kaybı ve bel ağrısı nedeni ile mevcut tablonun kranial tumor yayılımına ek olarak spinal lezyondan kaynaklanabileceği düşünülerek spinal görüntülemeler yapılmıştır. Hastanın derin tendon reflekslerinde canlılık olmaması, klonus görülmemesi nedeniyle nörolojik muayene bulgularına uygun olarak tüm spinal MR çekilmesi tedavi-harcama dengesinin kurulması adına eleştirilebilir ancak mevcut güncel bilgiler ışığında bu durumun bir spinal yayılımdan kaynaklanabileceği bilgisine dayanılarak spinal korddaki diğer bir lezyonu atlama için tüm spinal görüntüleme yapılmıştır.

Ağrı mevcut olguda ana şikayet olarak dile getirilmiştir. Şiddetli bel ve sağ bacak ağrısından muzdarip olan hastaya ilk planda parasetamol, ardından tramadol HCL uygulanmış ancak hasta ağrısının geçmediğini ifade etmiştir, Monitorizasyon altında uygulanan 1 mg /kg Aldolan sonrasında ise kısa süreli (30-60 dk) ağrıların kesildiğini ifade etmiştir. Bu sonuç üzerine Duragesic bant kullanılan hasta bu ilaçtan fayda görmüş ve ağrı şikayetinin gerilediğini belirtmiştir.

GBM histolojik alt tiplerinden Dev hücreli varyant en son WHO sınıflandırılmasında düşük invazyon kapasitesi ile değerlendirilmiş olmasına karşın olgumuzda erken dönem nüks ve uzak metastaz ile kendini göstermiştir. Bu durumun oluşmasında etkin olan faktörlerden en önemli ikisinin p53 mutasyonu ve ki-67 oranı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda Montine ve ark. ki-67'nin kötü prognoza etkisini göstermiştir (13). Ayrıca Onda ve ark.nın GFAP negatif olgularda BOS yoluyla yayılım ihtimalinin yüksek olduğunu belirtmiş olmasına karşın bizim olgumuzda GFAP (++) bulunmuştur (15).

Bu olgudaki zayıf nokta ise hastanın spinal lezyonlarından patolojik doku örneği alınamamış olmasıdır. Hastanın KPS puanının düşük olması ve hasta yakınlarının herhangi bir girişimsel müdahaleyi kabul etmemesi sebebiyle tanısız invazif bir işlem yapılamamıştır.

## SONUÇ

Glioblastome Multiforme olgularında spinal metastaz genelde geç dönemde görülebilen bir komplikasyondur ancak bu olguda olduğu gibi agresif seyreden tümörlerde erken dönemde ortaya çıkabilir. Patolojik incelemesinde ki-67 proliferatif indeksi yüksek bulunan hastalarda çok erken dönemde uzak metastazların görülebileceği göz önüne alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Alatakis S, Malham GM, Thien C: Spinal leptomeningeal metastasis from cerebral glioblastoma multiforme presenting with radicular pain: Case report and literature review. *Surgical Neurology* 56(1):33-37; discussion 37-38, 2001
2. Andrews AA, Enriques L, Renaudin J, Tomiyasu U: Spinal intramedullary glioblastoma with intracranial seeding. Report of a case. *Archives of Neurology* 35(4):244-245, 1978
3. Birbilis TA, Matis GK, Eleftheriadis SG, Theodoropoulou EN, Sivridis E: Spinal metastasis of glioblastoma multiforme: An uncommon suspect? *Spine* 35(7):E264-269, 2010
4. Black P: Management of malignant glioma: Role of surgery in relation to multimodality therapy. *J Neurovirol* 4(2): 227-236, 1998
5. Boissonnot L, Simmat G, Babin P, Bruneteau F, Gil R, Lefevre JP, Salles M: Spinal cord metastasis of a glioblastoma. *Acta Neurologica Belgica* 85(1):5-12, 1985
6. Chelly I, Mekni A, Ferchichi L, Houissa S, Kchir N, Haouet S, Khaldi M, Zitouna M: Bone metastasis from a glioblastoma: An unusual course!. *Neuro-Chirurgie* 52(4):367-370, 2006
7. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL: Epidemiology of brain tumors. *Neurologic Clinics* 25(4): 867-890, 2007
8. Hamilton MG, Tranmer BI, Hagen NA: Supratentorial glioblastoma with spinal cord intramedullary metastasis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 20(1):65-68, 1993
9. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352(10):997-1003, 2005
10. Kageji T, Nagahiro S, Uyama S, Mizobuchi Y, Toi H, Nakamura M, Nakagawa Y: Histopathological findings in autopsied glioblastoma patients treated by mixed neutron beam BNCT. *J Neurooncol* 68(1):25-32, 2004
11. 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. *Surgical Neurology* 63(6):576-582; discussion 582-573, 2005
12. 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. *Annales de pathologie* 24(3):268-270, 2004
13. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, Burger PC: Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. *Neurosurgery* 34(4):674-678; discussion 678-679, 1994
14. Okada H, Kohanbash G, Zhu X, Kastenhuber ER, Hoji A, Ueda R, Fujita M: Immunotherapeutic approaches for glioma. *Crit Rev Immunol* 29(1):1-42, 2009
15. 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* 25(4):533-540, 1989
16. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A: Chemoradiotherapy in malignant glioma: Standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 25(26):4127-4136, 2007
17. Yasargil MG, Kadri PA, Yasargil DC: Microsurgery for malignant gliomas. *J Neurooncol* 69(1-3):67-81, 2004