

Nüks Glioblastoma Multiforme: Bir Olgu Sunumu

Recurrent Glioblastoma Multiforme: A Case Report

Celalettin Eroğlu,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
ceroglu@erciyes.edu.tr

Oğuz Galip Yıldız,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
yildizog@erciyes.edu.tr

Serdar Soyuer,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
soyuers@erciyes.edu.tr

Okan Orhan,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
orhano@erciyes.edu.tr

Mete Gündoğ,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
mgundog@erciyes.edu.tr

Bünyamin Kaplan,

MD.,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
bkaplan@erciyes.edu.tr

Ali Kurtsoy,

MD.,
Department of Neurosurgery,
Erciyes University Medical Faculty
kurtsoya@erciyes.edu.tr

Ahmet Candan Durak,

MD.,
Department of radiology,
Erciyes University Medical Faculty
adurak@erciyes.edu.tr

This manuscript can be downloaded from the webpage:

[http://nipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29\(5\)428-432.pdf](http://nipdergisi.erciyes.edu.tr/project6/2007;29(5)428-432.pdf)

Submitted : December 05, 2006
Revised : May 03, 2007
Accepted : June 05, 2007

Corresponding Author:

Celalettin Eroğlu,
Department of Radiation Oncology,
Erciyes University Medical Faculty
Kayseri, Turkey

Telephone : +90 - 352 - 4374911 27086
E-mail : ceroglu@erciyes.edu.tr

Özet

Glioblastoma multiforme erişkinde en sık görülen malign primer beyin tümörüdür. Standart tedavi yaklaşımı mümkün olduğu kadar cerrahi rezeksiyon sonrası RT uygulamasıdır. Glioblastoma multiformenin tedavi sonrası izlemede en sık karşılaşılan problem lokal kontrolün sağlanamamasıdır. Bu makalede opere grade II astrositoma iken 3 ayda nüks ederek grade IV astrositomaya (Glioblastoma multiforme) malign transformasyon gösteren, postoperatif temozolomide kemoradyoterapi uygulandıktan kısa süre sonra nüks eden, temozolomide tedavisine devam edilen, 31 yaşında erkek olgunun uzun sağkalımı ile nüks ve radyasyon nekrozu arasındaki görüntüleme yöntemleri benzerlikleri ve ayırıcı tanıdaki güçlükler literatür eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: **Nüks glioblastoma multiforme; Radyasyon nekrozu; Temozolomide.**

Abstract

Glioblastoma multiforme is the most frequent primary malignant brain tumor in adults. Standard therapy consists of surgical resection to the extent that is safely feasible, followed by radiotherapy. Major problem after therapy is local failure.

In this case report, we present a patient with grade II astrocytoma that recurred as grade IV astrocytoma (Glioblastoma multiforme) 3 months after first resection. Postoperative chemoradiotherapy with temozolomide was administered to the patient. After progression of disease, temozolomide was given to the patient. Imaging studies for differentiation of recurrence and brain necrosis was discussed in this article.

Key Word: **Recurrent glioblastoma multiforme; Radiation necrosis; Temozolomide.**

Giriş

Glioblastoma multiforme (GBM) tanıli hastaların ortalama sağkalım süresi 6-12 ay arasında değişmektedir (1). Hastaların standart tedavisi cerrahi ve postoperatif radyoterapi (RT)'dir (2). Sağkalım süresini uzatmak için farklı multimodalite tedaviler geliştirilmiştir. Yüksek doz RT, adjuvant kemoterapi (KT), alternatif fraksiyon rejimleri, ağır partikül tedavi, RT ile radyoduyarlastırıcı kullanımı, intertisyel brakiterapi, radyocerrahi, sterotaktik fraksiyone RT ve yoğunluk ayarlı RT tedavi şekilleridir(1).

Radyasyon nekrozu RT'nin santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile ortaya çıkan ve nadir görülen bir problemdir (3,4). Radyasyon nekrozunun klinik özellikleri ve doğal hikayesi tümör nüksüne çok benzer, bu bakımdan bu iki durumun ayırımı oldukça önemlidir ve genellikle de zordur. Bu iki durumu ayırt etmek için gelişen teknoloji ile birlikte, çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmasına rağmen günümüzde ayırıcı tanı halen histolojik değerlendirmeye dayanmaktadır (5).

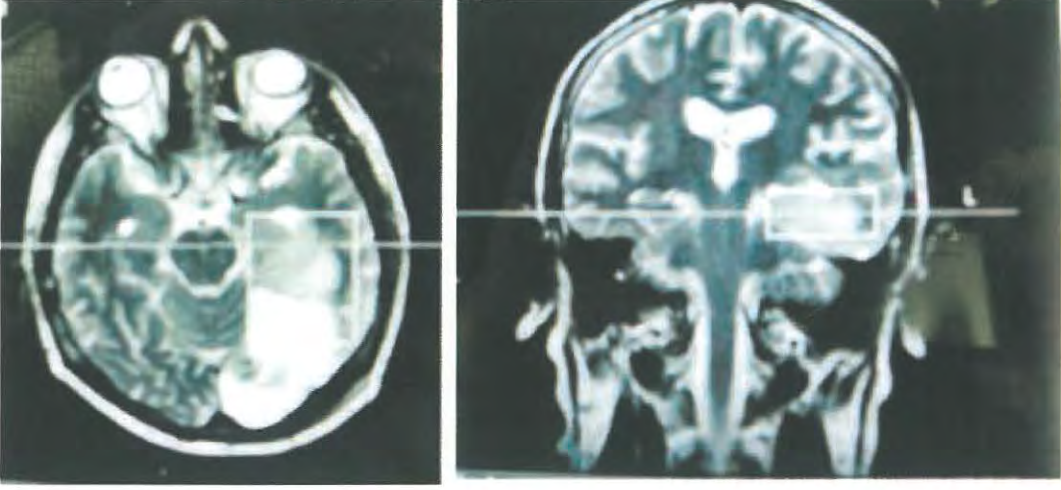
Temozolomide, rekürren gliomalarda aktivitesi kanıtlanmış yeni bir alkilleyici ajandır (2). Temozolomide, oral alınımı sonrası hızla emilir ve biyoyararlanımı %100 dür (6). Kanbeyin bariyerini geçerek plazma ve serebrospinal sıvıda %30-40 oranlarına çıkıp santral sinir sisteminde etkili konsantrasyonlara ulaşır (7). Bir faz II çalışmada rekürren GBM'li hastalarda objektif cevap sadece %8 olmakla beraber temozolomide tedavisi ile hastaların %45'inde hastalık stabilize edilmiş ve %53'ünde klinik olarak yarar elde edilmiştir. Temozolomide ile tedavi edilenlerde 6 aylık progresyonsuz sağkalım %18 ve 6 aylık sağkalım %46 bulunmuştur. Temozolomide her 28 günde bir 5 gün süreyle 150-200 mg/m²'ye günlük olarak uygulanılıp genellikle iyi tolere edilmiş, grade 3-4 trombositopeni ve nötropeni hastaların %10'undan daha azında meydana gelmiştir (8).

Olgu Sunumu

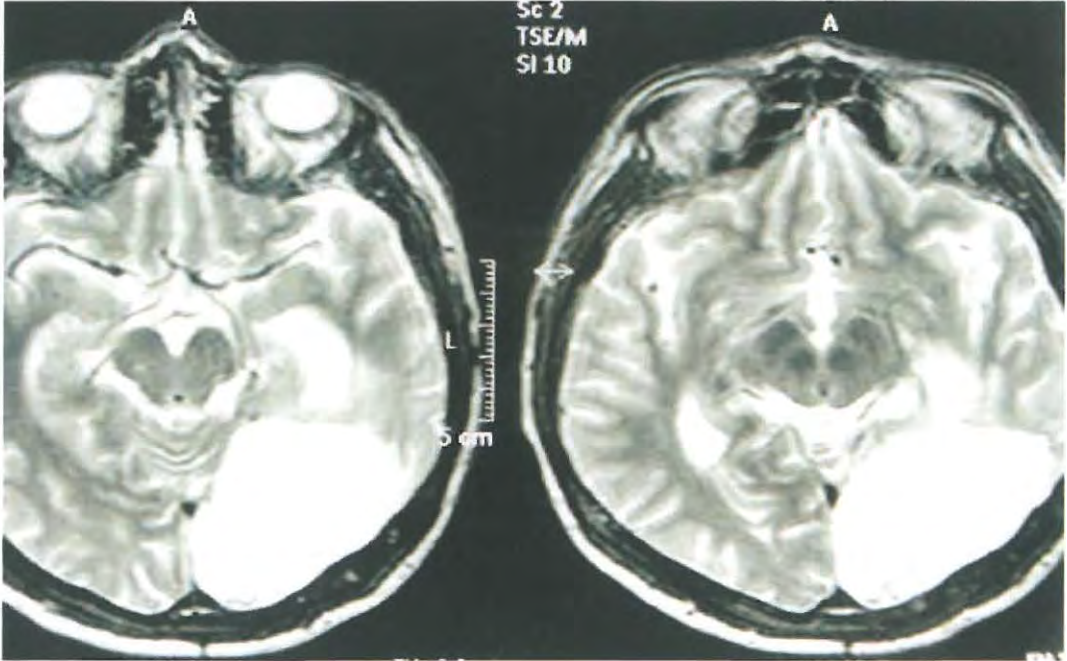
Otuzbir yaşında erkek hasta, başağrısı, baş dönmesi ve denge bozukluğu şikayetleriyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji polikliniğine başvurmuş ve yapılan kranial magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol oksipitalde kitle lezyonu tesbit edilerek 20.08.2004 tarihinde gross kitle eksizyonu yapılmış. Patolojik inceleme sonucunda kitle grade II astrositom olarak rapor edilmiş ve hastaya adjuvant tedavi düşünülmemiştir. Hastanın takibinde 02.11.2004 tarihli kranial MRG'sinde sol oksipitotemporal lobda nüks kitle lezyonu ile uyumlu görünüm ve bulantı-kusma şikayeti olması nedeni ile 9.11.2004'de gross total kitle eksizyonu yapılmış. Patolojik inceleme sonucu GBM olarak rapor edilmesi üzerine bölümümüze refere edilmiştir.

Hastaya 30.11.2004-10.01.2005 tarihleri arasında 2 cm marjla gros tümör volümü lineer akselatorde 6 MV foton ışınları kullanılarak 30 fraksiyonda 6000 cGy radyoterapi ile eşzamanlı olarak 75 mg/m²/gün temozolomide (Temodal) kemoterapisi uygulandı. Hastanın kemoradyoterapiden 2 ay sonra yapılan kranial MRG'sinde sol oksipitotemporal lob lokalizasyonunda 4,5 cm çaplı post-operatif tümör kavitesi ve kavitenin anteriomedial kesiminde kontrast tutan yer kaplayıcı lezyon, nüks veya radyoterapiye bağlı değişiklik olarak yorumlandı. Kitlenin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için hastaya kranial MR spektroskopisi yapıldı. MR spektroskopisi, kolin düzeyinin yüksek olması ve kolin/N-asetil aspartat (NNA) oranının belirgin artması ile rezidü veya nüks tümörü düşündürmektedir olarak rapor edildi (Resim 1). Hasta nüks GBM olarak değerlendirilip operasyon düşünülmeyi ve 28 günde bir 200 mg/m²/gün/5 gün temozolomide başlandı.

Hastanın takiplerinde yapılan kontrol kranial MRG'sinde nüks kitle lezyonun alan boyutunda ve kontrastlanma miktarında gerileme izlenmesi ve bunun kemoterapiye bağlı iyileşme lehine yorumlanması üzerine temozolomide tedavisine progresyona kadar devam edilmesine karar verildi. Hastanın 15.11.2006 tarihli son kranial MRG'sinde oksipitoparietal lobda geçirilmiş operasyona sekonder ensefalomalazik alan ve gliotik değişiklikler gözlemlendi, yer kaplayıcı kitle lezyon tesbit edilmedi (Resim 2). Hasta GBM tanısının 24. ayında (nüks sonrası 20. ayında) hala hastaliksız sağ olup idame temozolomide kemoterapisi almaktadır.



Resim 1. Olgunun postoperatif kemoradyoterapiden 2 ay sonra sol oksipitotemporal lobda nñks kitle lezyonu gösteren MR spektroskopisi



Resim 2. Olgunun temozolomide kullanımı sonrası oksipitoparietal lobda geçirilmiş operasyona sekonder ensefalomalazik alan ve gliotik değişiklikleri gösteren son MRG görünümü

Tartışma

GBM erişkinde en sık görülen malign primer beyin tümörü olup ortalama sağkalım yaklaşık 1 yıldır. Genellikle çoğu hasta 2 yıl içerisinde kaybedilmektedir. Standart tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon sonrası RT uygulamasıdır (2). GBM'in tedavi sonrası izlemede en sık karşılaşılan problem lokal kontrolün sağlanamamasıdır ve çoğu rekürrens yüksek doz RT alan bölge içinde gelişmektedir (9). Kemoterapötik ajanlar nüks tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Nüks tümör için yapılan reoperasyon ile tümörün yaptığı KİBAS geçici olarak düzeltilmekte, yeniden KİBAS oluşuncaya kadar hasta yaşamına devam etmektedir. Bazı serilerde nüks tümörler yeniden opere edilerek yaşam süresi ortalama 5-9 ay kadar daha uzatılmaktadır (10).

Düşük grade'li (grade I ve II) astrositomalarda ortalama sağkalım yaklaşık 5 yıldır. Düşük grade'li astrositomalar nüks ettikleri zaman (grade I astrositomaların %80'i, grade II astrositomaların %60'ı) daha yüksek grade'li (grade III ve IV) astrositomalara transforme olurlar (11). Olgumuz 3 ay gibi kısa bir sürede nüks ederek grade II astrositomadan transformasyon göstererek grade IV (GBM) olması agresif gidişli olarak değerlendirildi. Ayrıca postoperatif uygulanan eşzamanlı kemoradyoterapiye rağmen 2 ay gibi kısa bir süre sonra kontrast tutan yer kaplayıcı lezyonun gelişmesi de olgunun agresifliğini desteklemektedir.

Radyasyon nekrozu tipik olarak bilgisayarlı tomografi (BT)'de yaygın, düşük dansiteli, kontrast tutan, etrafında yoğun ödem alanı ile birlikte kitle etkisi gösteren veya göstermeyen bir lezyon olarak izlenir. Nüks eden tümörlerin hepsi de, orijinal tümör tutmasa dahi kontrast madde tutulumu gösterdiği için BT'nin ayırıcı tanıda yeri yoktur (3). MRG, BT'ye üstün olmakla birlikte kesin tanı için yeterli olamamaktadır (12). MR spektroskopisi spesifik biyokimyasal ve patofizyolojik farklılıkları göstermekte yararlı olmakta fakat bölgesel lokalizasyonda yeterli olamamaktadır (5,13). MR spektroskopide primer ve tekrarlayan tümörler genellikle artan kolin ve azalmış NAA oranları ve artan laktat ve lipid pikleri gösterir (14). Radyasyon nekrozunda, kolin oranları azalmış olarak beklenirken, demiyelinizasyon fazında bu oran artacağından ayırıcı tanı için kullanımda engel gibi düşünülür (13). [18 F] 2-fluoron-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve T1-single foton emisyon komputere tomografi (SPECT), BT ve MRG'ye eklenerek ayırıcı tanıda özellikle son yıllarda artan oranda

kullanım alanına girmeye başlamıştır (15). SPECT ve PET ile beyin tümörlerinin metabolik aktivitesi araştırılarak bu yolla hipermetabolik tekrarlayıcı beyin tümörleri hipometabolik radyasyon nekrozundan ayırılabilir (16). Olgumuzda SPECT ve PET yapılamadığından MR spektroskopisinde kolin düzeyinin yüksek, kolin/NAA oranında belirgin artış ve RT'den sonra geçen sürenin çok kısa olmasından dolayı RT'ye bağlı erken dönemde gelişen değişiklikler kabul edilmeyip nüks olarak değerlendirildi.

Malign beyin tümörlerinde cerrahi sonrası uygulanan RT'ye eklenen adjuvan kemoterapi, tedavi etkinliğini arttırmakta ancak aynı zamanda radyasyon nekrozu riskini de çoğaltmaktadır (5). RT sonrası erken nekroz, eşzamanlı temozolomide kullanımını takiben tek başına RT'ye göre daha erken dönemde ve daha yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (sırasıyla; 6 aya karşın 12-14 ay ve %13,7'e karşın %1). Eşzamanlı RT+temozolomide sonrası erken nekroz (psödoprogresyon), progresyonu taklit edebilir (17). Chamberlain'in çalışmasında (17) durumları klinik ve radyolojik kötüye giden ve progresyon şüphesi ile 2. cerrahiye gönderilen hastaların yaklaşık yarısında aslında progresyon değil, tedaviye verilen güçlü yanıtı gösteren erken nekroz varlığı saptanmış, bunun temozolomide tedavisinden maksimum yarar gören bu hasta grubunun tedaviden yoksun kalmasına neden olabileceği bildirilmiştir. Erken nekroz gelişen hastalar, eşzamanlı temozolomide+RT tedavisi alanlarda anlamlı bir kemoradyoduyarlayıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir, bu etkinin, GBM tedavisinde uzun süreli yanıtlara neden olabileceği ve yeni tanı almış GBM hastalarında temozolomide+RT tedavisi ile gözlenen yarara büyük katkısı olduğu bildirilmiştir (18).

Olgumuzda eşzamanlı temozolamid kullanıldığından dolayı radyoterapiye bağlı erken nekroz daha erken dönemde ortaya çıkmış olabilir. Çalışmalar bu durumda temozolomide kesilmeden devam edilmesi önerildiğinden temozolomide uygulamasına devam edilmesi bu veri ile de uyumludur. Olgumuzun düzenli yapılan izlemlerinde kontrast tutan kitlenin boyutunda ve kontrast tutma miktarında gerileme oldu. İzlemin 20. ayında yapılan görüntülemelerde ise kontrast tutan kitle tespit edilmedi. Olgumuzda tedaviye bağlı grade III ve IV toksisite görülmedi. Olgumuz hastaliksız sağ olarak yaşamını sürdürmektedir. Nüks beyin tümörlerinde ortalama sağkalımın yaklaşık 6 ay olduğundan 20 ay uzun bir sağkalım süresi olarak değerlendirildi ve bu temozolomidin etkili kemoterapötik olmasına bağlandı.

GBM nedeniyle postopratif kemoradyoterapi sonrası izlemde nüks veya radyasyon nekrozu şüphesi olan ve histopatolojik tanıya gidilemediği durumlarda ileri görüntüleme yöntemleriyle tedaviye karar vermek uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. Abacıoğlu U, Çetin İ, Akgün Z, ve ark. Erişkin glioblastoma multiforme tanılı hastalarda radyoterapi sonuçları ve prognostik faktörler. *Türk Onkoloji Dergisi* 2004;19:112-118.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;10:987-996.
3. Bıkmaz K, İplikçioğlu AC, Gökdoğan C, ve ark. Serebral radyasyon nekrozu. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2004;14:77-83.
4. Hu JQ, Guan YH, Zhao LZ, et al. Delayed radiation encephalopathy after radiotherapy for nasopharyngeal cancer; A CT study of 45 cases. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:181-187.
5. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, et al. Differentiation of cerebral adiation necrosis from tumor recurrence by 18f FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:563-570.
6. Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, et al: Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045: M&B 39831: NSC 362856). *Br J Cancer* 1992;65: 287-291.
7. Stupp R, Ostermann S, Leyvraz S, et al: Cerebrospinal fluid levels of temozolomide as a surrogate marker for brain penetration. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:59a.
8. Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol* 2001;12:259-266.
9. Tunç E, Ünsal, Öztürk AS, ve ark. Yüksek grade'li beyin tümörü tanısıyla radyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sonuçları: retrospektif değerlendirme. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2005;15:18-28.
10. Salcman M. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER, editors. *Brain Tumors: An encyclopedic approach.* 2nd ed. London; Churchill Livingstone; 2001. p. 493-523.
11. Topuz E, Aydınar A, Karadeniz AN. Klinik Onkoloji. Karadeniz AN: Santral Sinir Sistemi ve Hipofiz Tümörleri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları:06, İstanbul; 2000;201-226.
12. Lee AWM, Cheng LOC. Magnetic Resonance Imaging in the clinical diagnosis of late temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clinical Radiology* 1990;42:24-31.
13. Chang VFH, Rumpel H, AW YS, et al. Temporal lobe necrosis following radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma; H MR Spectroscopic Findings. *Int. J Radiation Oncology Biol. Phys* 1999;45:699-705.
14. Ott D, Hennig J, Enst T. Human Brain Tumors; assesment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;186:745-752.
15. Lorberboym M, Mandell LR, Mosesson RE. The role of thallium-201-uptake and retention in intracranial tumors after radioterapy. *J Nucl Med* 1997;38:223-226.
16. Tashima T, Morioka T, Nishio S, et al: Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of CMethionine on positron emission tomography and 201 Tl -choride on single -photon emission computed tomography. *Neuroradiology* 1998;40:435-438.
17. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2006 Aug 31.
18. RO Mirimanof, T Gorlia, W Mason, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:2563-2569.