

# Primer intramedüller primitif nöroendokrin tümör: Olgu sunumu

## Primary intrameduller primitive neuroendocrine tumor: case report

Naciye ÖZŞEKER,<sup>1</sup> Kemal EKİCİ,<sup>1</sup> Alpaslan MAYADAĞLI,<sup>1</sup> Mihriban KOÇAK,<sup>1</sup> Dilek YAVUZER<sup>2</sup>

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Kliniği, <sup>2</sup>Patoloji Bölümü, İstanbul

Primer intramedüller nöroendokrin tümör (PNET) oldukça ender görülür; bu tümörler genellikle çocuklarda görülür ve ender olarak merkezi sinir sistemine metastaz yapabilirler. Bu bölgeden çıkan tümörler intramedüller, ekstrapredüller, intra-ekstrapredüller ve ekstradural kaynaklı olabilir. Araştırmamıza göre literatürde bugüne kadar 25 tane intramedüller PNET olgusu bildirilmiştir. Bu yazıda, intramedüller bir olgu sunuldu. PNET hastalarında başlangıç tedavisi cerrahi olup, mümkünse tümör tamamen çıkarılmalıdır. Radyoterapi ve kemoterapinin eklenmesi hastalarda avantaj sağladığı düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Intramedüller primitif nöroendokrin tümör; kemoterapi; radyoterapi.

Primitive neuroendocrine tumors (PNETs) are rare neoplasms that are usually seen in children and frequently metastasis in the central nervous system. At this setting, intramedullary, extramedullary, intra-extramedullary and extradural have been described. To our knowledge, only 25 cases of purely intramedullary PNETs (IPNETs) have been previously reported. We present a case of primary intrameduller PNET. The initial treatment of the PNET is surgery and, if possible, the radical extirpation of the tumour. Administration of radiotherapy and chemotherapy appears to increase survival.

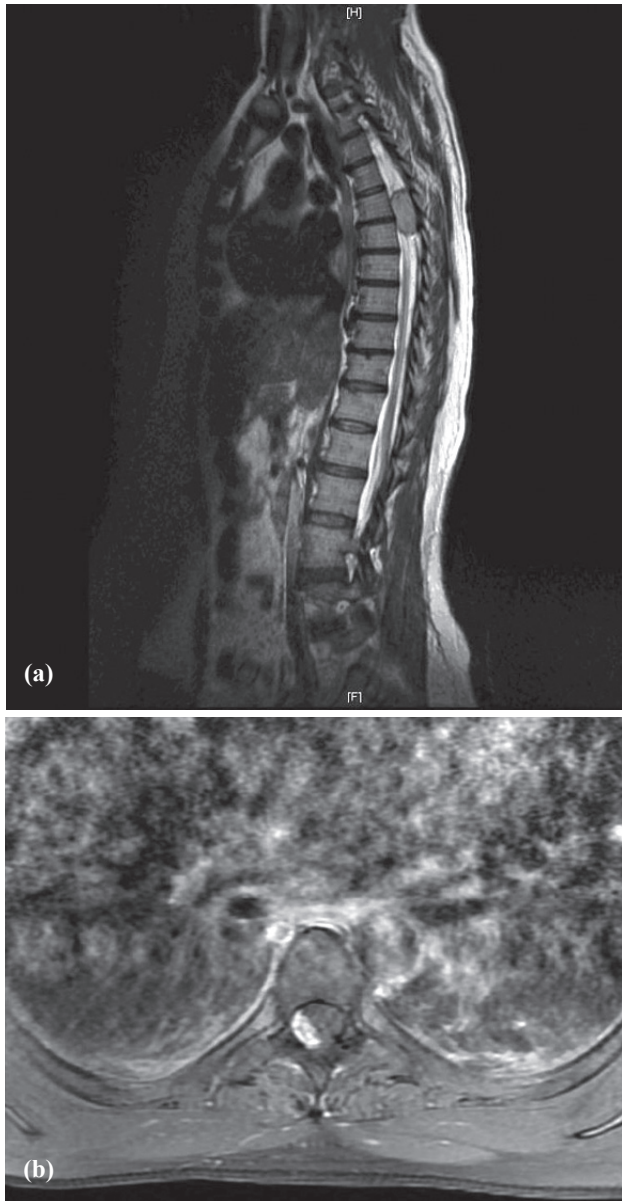
**Key words:** Intrameduller primitive neuroendocrine tumor; chemotherapy; radiotherapy.

Primitif nöroektodermal tümörler ilk olarak 1973 yılında Hart ve Earle tarafından tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Bu tümörler malign küçük neoplazm hücrelerinden oluşmuş olup genelde çocuklarda görülmelerine rağmen her yaşta görülebilirler. Bu tümörler genellikle serebellumdan kaynaklanmasına rağmen serebral hemisfer, pineal gland, beyin sapı, spinal kord ve periferik sinir gibi beynin diğer bölümlerinden de çıkabilirler.<sup>[2]</sup> Bu tümörlerin spinal kordu tutması oldukça enderdir. Spinal kord içerisinde tutulum değişik lokalizasyonlarda olabilir. Primer spinal yerle-

şimli periferik histolojili primer intramedüller nöroendokrin tümör (PNET) genellikle epi/ekstadural alanda yerleşmekte ve paravertebral yumuşak dokuya uzanımı sıklıkla bildirilmekle beraber intramedüller yerleşimli tümörlerde de rastlanmaktadır.<sup>[3-5]</sup> PNET için multidisipliner tedavi standart tedavi olarak tanımlanmıştır. Tedavinin ilk basamağı mümkün olan en fazla tümör rezeksiyonudur.<sup>[6]</sup> Supratentoriyal ve serebellar PNET'in subaraknoid yayılım sıklığı nedeni ile postoperatif kraniyospinal radyoterapi konusunda genel konsensüs bulunmaktadır.<sup>[7-9]</sup> Multimodel tedavinin bir diğer ba-

samağı olarak kemoterapinin etkinliği ise randomize çalışmalar ile gösterilmiştir.<sup>[8-10]</sup> Ancak spinal PNET için günümüzde standart bir öneri bulunmamaktadır. Literatürde pür intramedüller tutulumu olan primitive nöroendokrin tümör olguları şimdiye kadar 25 tanedir.

Bu yazıda, primer intramedüller periferik PNET hastamızın epidemiyolojik, radyolojik, histolojik ve klinik özellikleri sunuldu, literatür ışığında tedavi seçenekleri tartışıldı.

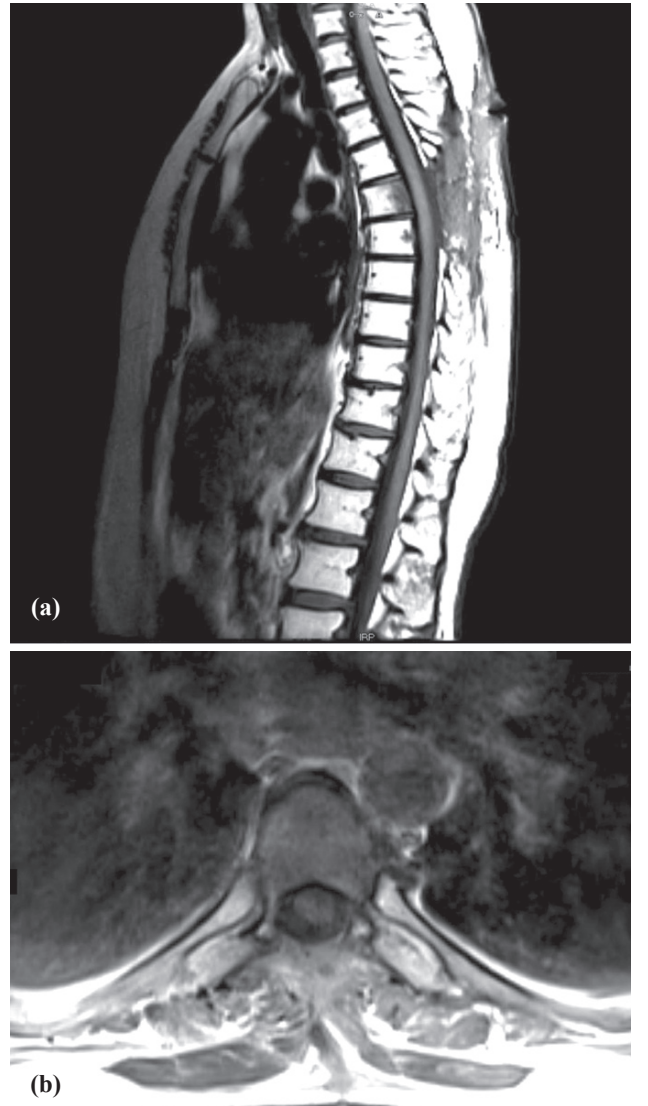


Şekil 1. (a, b) Hastanın tedavi öncesi spinal MR görüntülemesi.

## OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta 2 aydır devam eden sırt ağrısı ve son 10 günde artan bacaklarda güçsüzlük şikayetiyle hastaneye başvurmuştur. Her iki alt ekstremitede motor kayıp saptanan hastada kas gücü 2/5 olarak raporlanmıştır. Spinal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) torakal 6 seviyesinde intramedüller kitle saptanmıştır (Şekil 1a, b).

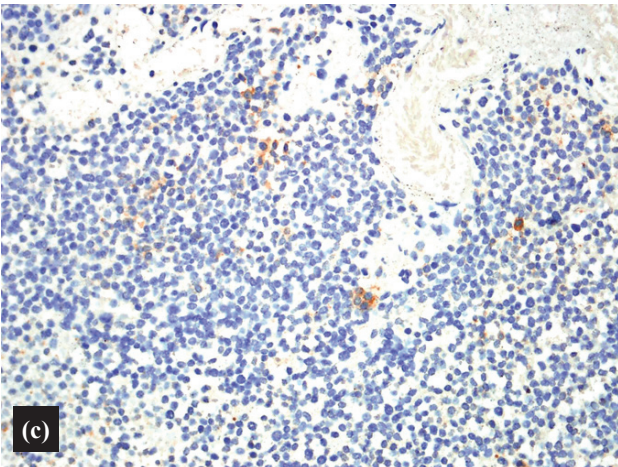
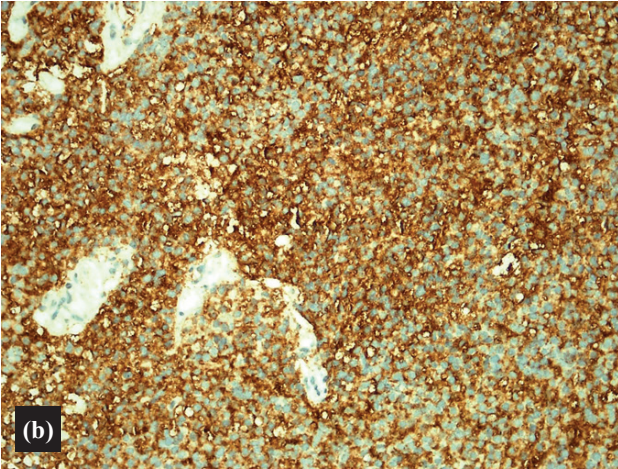
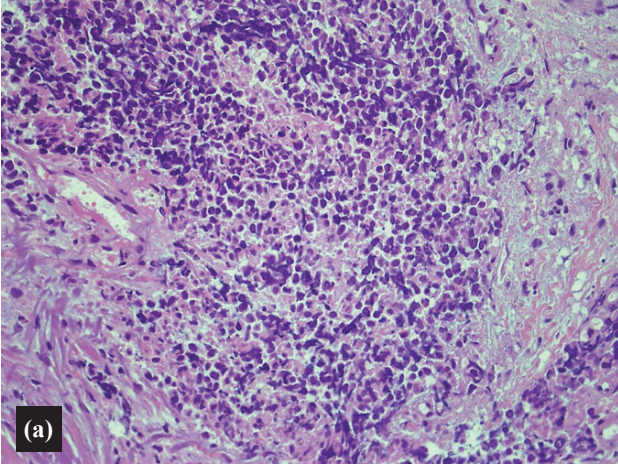
Hastaya torakal bölgeye yönelik laminektomi ile birlikte mikroskopik total kitle eksizyonu ve duraplasti uygulanmıştır. Mikroskopik total re-



Şekil 2. (a, b) Mikroskopik total rezeksiyon ile tümörün çıkartılması sonrası MR görüntülemesi.



zeksiyon ile tümör tamamen çıkarılır (Şekil 2 a, b). Operasyon sonrası bilateral alt ekstremitelerde 1/5 kas gücü saptandı. Olgunun histopatolojik ola-



**Şekil 3. (a-c)** Tümör hücrelerinde CD99 ile yaygın, sinaptofizin ve NSE ile fokal tek tek hücreler şeklinde boyanma saptandı.

Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir ([www.onkder.org](http://www.onkder.org))

rak incelenmesinde yağ ve bağ dokusunu tabakalar ya da tek tek hücreler şeklinde infiltre eden, küçük yuvarlak nükleuslu, dar stoplazmalı, ince kromatin paternine sahip ve nükleolusları seçilemeyen hücrelerden oluşan tümör görüldü. Tümörde yaygın olarak nekroz ve nekrobiyoz izlendi, küçük yuvarlak hücreli tümörler ayırıcı tanıya alındı, immünohistokimyasal pattern uygulandı. İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde CD99 ile yaygın, sinaptofizin ve NSE ile fokal tek tek hücreler şeklinde boyanma saptanırken; desmin, S-100, CK, LCA, CD34, kappa, lambda, EMA, TTF-1 ve GFAP-1 ile boyanma saptanmadı. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgularla birlikte tümör Ewing sarkom/primitif nöroendokrin tümör (ES/PNET) olarak değerlendirildi (Şekil 3a-c).

Postoperatif 3. haftada çekilen spinal MRG ile rest lezyon saptanmadı. Kranial ve spinal MRG ile santral sinir sistemi tarandı ve primer olabilecek herhangi bir lezyona rastlanmadı. Hastaya yapılan sistemik tarama sonucunda, toraks ve abdomen BT ve tüm vücut kemik sintigrafisi normal olarak geldi. Hastaya adjuvan tedavi olarak ameliyat sonrası radyoterapi ve kemoterapi uygulanmasına karar verildi. Kraniospinal bölgeye 6 MV foton ile 180 cGy/fr/gün, toplam 36 Gy, tümör lojuna 40 Gy konformal radyoterapi uygulandı. Radyoterapi ve sonrasında herhangi bir toksisiteye rastlanmadı. Radyoterapi sonrası sistemik kemoterapi (etoposid + ifosfamid + vinkistrin) uygulanan hasta ilk kür sonrası grade 4 nötropeniye girdi. Enfeksiyon, hospitalizasyon öyküsü nedeniyle kemoterapisi sonlandırıldı. Hasta 10 aydır paraplejik olarak takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Spinal tümörlerin sadece %1'ini primer spinal PNET oluşturmaktadır. Oldukça nadir görülen bu tümörlerde olgu sunumları ve bu verilerin derlenmesinden oluşan raporlar ile bilgi sahibi olabilmekteyiz. Ancak primer spinal PNET'nin düşünüldenden daha sık olabileceği bildirilmiştir.<sup>[11]</sup> Bildirilen olguların çoğu son yıllara aittir. Bu hastalığa dikkatin yoğunlaşmış olması tanı sıklığını arttırmaktadır. Primer spinal PNET erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha sık ve genç erişkinlerde daha fazla görülmektedir.<sup>[12]</sup> Sadece intramedüller

tümörlerin değerlendirildiği seride ise daha genç yaşlarda (3 ay - 29 yıl, ortalama 12.9 yıl) görülmüş ve cinsiyet farkı saptanmamıştır.<sup>[2]</sup>

Primer spinal PNET'li hastaların klinik prezentasyonu oldukça farklıdır. Nonspesifik olmakla birlikte sıklıkla ağrı, parestezi, motor kayıp, inkontinans gibi nöral basıya bağlı semptomlarla hastalar başvurmaktadır.<sup>[1-12]</sup> Leptomeninjeal yayılım ise daha çok santral PNET ile ilişkilendirilmektedir. Periferik tip PNET'te ise sadece 1 olguda leptomeninjeal yayılım raporlanmıştır. Spinal PNET'e, spinal kanalın her seviyesinde rastlanabilir. Ancak üst spinal bölgeye oranla alt spinal bölgede daha sık rastlanır.<sup>[12]</sup> Raporlanan hastaların %90'ı ekstramedüller yerleşimlidir.<sup>[12]</sup> Yan ve ark.nın<sup>[12]</sup> analizinde 9 (%2.9), Otero-Rodríguez ve ark.<sup>[2]</sup> ise 11 intramedüller yerleşimli PNET raporunu analiz etmiştir.

Radyolojik olarak ependimom, astrositom gibi spinal tümörlerden spinal PNET'in ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek özellik bulunmamaktadır. Tipik olarak T1'de hipo-izointens, T2 isohiperintens oldukları raporlanmıştır.<sup>[12]</sup> Sıklıkla minimal kontrast tutan solid lezyonlardır. Nadiren kistik yapı bildirilmiştir.

Primer spinal PNET için standart tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bütün spinal tümörlerde olduğu gibi cerrahi ilk tedavi basamağıdır. Temel olarak nörolojik semptom progresyonundan kaçınmak amacı ile nöral dekompresyon yapılır iken, patoloji için doku örneği elde edilir. Güvenle maksimum rezeksiyon amaçlanmalıdır. Fakat tümörün yerleşimine bağlı olarak total rezeksiyon (%35) çoğunlukla elde edilememektedir.<sup>[13]</sup> Kalıntı tümör volümünün ya da cerrahi rezeksiyon genişliğinin klinik önemi açık değildir. Tümör rezeksiyonu ya da biyopsi yapılan hastalarda da relaps gelişmektedir. Ewing sarkomlu hastalarda cerrahi sonrası radyoterapinin sadece radyoterapiye oranla daha iyi kontrol sağladığı bilinmektedir.<sup>[14,15]</sup> Benzer şekilde medülloblastom için de cerrahi rezeksiyon genişliği prognostiktir ve maksimal güvenli cerrahi önerilmektedir. Spinal PNET ağır nörolojik defisit neden olmayacak en fazla tümör rezeksiyonu uygulanması önerilebilir.<sup>[2,16]</sup> Hastamızda intraspinal tümöre gros total tümör rezeksiyonu uygulan-

mıştır. Ancak nörolojik defisitte progresyon saptanarak hasta paraplejik hale gelmiştir.

Hemen hemen raporlanan hastaların tümünde radyoterapi primer tedavinin parçası olarak uygulanmıştır. Ellis ve ark.nın<sup>[13]</sup> analiz ettiği hastaların %83'ü radyoterapi almıştır (30-60 Gy). Primer lokalize tümörler olsa da, intraspinal subaraknoid yayılım riski nedeni ile tüm nöral aksın radyoterapi kabul edilebilir bir tedavi yöntemi olarak görülebilir. Ancak kraniyospinal radyoterapinin lokal radyoterapiye üstünlüğüne dair bilgi yoktur. Bazı yazarlar ekstradural bölgeye sınırlı, kraniyospinal yayılımı olmayan olgularda lokal radyoterapinin yeterli olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>[17]</sup> Radyoterapi sahası ile birlikte radyoterapi dozu da tartışmalıdır. Albrecht ve ark.<sup>[16]</sup> tümör kontrolünde doz cevap ilişkisinin olabileceğini ve 6 aydan fazla tümör kontrolü sağlanan hastaların 38.5 Gy üstünde doz kullanılan hastalar olduğunu bildirmişlerdir. Spinal tümörler için doz genellikle spinal kordun toleransı ile belirlenir. Hiperfraksiyasyon ile spinal kord toleransı içinde radyoterapi dozu artırılması amaçlanarak bir hastada lokal 49 Gy kullanılmıştır.<sup>[18]</sup> Ancak hiperfraksiyone radyoterapinin önerilebilmesi için yeterli bilginin bulunmadığı düşünülmektedir.<sup>[16]</sup>

Kemoterapi çocukluk çağı infratentorial PNET protokollerinde standart olarak yer almaktadır.<sup>[8]</sup> Radyoterapiye benzer şekilde kemoterapinin spinal PNET'lerde kullanımında genel fikir birliği olmakla beraber ilaç seçimi ve şema konusunda bilgi bulunmamaktadır.<sup>[16]</sup> Vinkistrin + lamustin (CCNU), sisplatin + adriamisin + etoposid, siklofosfamid + nitrozüre + vinkistrin; sisplatin + etoposid; karboplatin + ifosfamid yüksek doz metotreksat rejimleri seçilmiştir.<sup>[13,16,19,20]</sup> Cerrahi sonrası yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği desteği ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[21,22]</sup> Hastamızda 1 kür IE-VAC protokolü ile kemoterapi uygulandı. İlk kür sonrası grade 4 hematolojik toksisite sonrası kemoterapi sonlandırıldı.

Spinal PNET hastalarının çoğunda prognoz ortalama 1-2 yıllık sağkalım ile oldukça kötüdür.<sup>[3,16,23]</sup> Serebrospinal yayılım ile birlikte kemik, karaciğer, servikal lenf nodu metastazı bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Spinal periferik ve santral PNET'lerin her iki-



si de agresif tümörlerdir. Periferik PNET metastatik ve invaziv özellikleri ön planda iken, santral PNET'in nadiren merkezi sinir sistemi dışına metastaz yaptığı düşünülmektedir. Ancak sağkalım benzerdir.<sup>[23]</sup>

Primer spinal PNET'i kür elde edilebilir bir hastalık olarak kabul etmek güçtür. Bu nedenle uzun dönemli kontrolü amaçlamaktan çok hastanın hayat kalitesini ön plana alarak, tedaviye bağlı toksisiteden kaçınarak tedavi planlamak önerilebilir.<sup>[24]</sup>

Sonuç olarak, daha az agresif tedavi ile toksisiteden kaçınmak bir alternatif olarak değerlendirilmelidir. Hastamızda total rezeksiyon sonrası kraniyospinal radyoterapi uygulanmıştır. İlk kür kemoterapi sonrasında grade 4 hematolojik toksisite ve enfeksiyon ile karşılaşılmış ve adjuvan kemoterapi sonlandırılmıştır. Hasta hastaliksız ve paraplejik olarak takip edilmektedir. Hastalık kontrolü sağlanmış olmakla beraber ağır komplikasyonlara maruz kalmıştır.

#### KAYNAKLAR

- Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973;32(4):890-7.
- Otero-Rodríguez A, Hinojosa J, Esparza J, Muñoz MJ, Iglesias S, Rodríguez-Gil Y, et al. Purely intramedullary spinal cord primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature. *Neurocirugia (Astur)* 2009;20(4):381-7.
- Kumar R, Reddy SJ, Wani AA, Pal L. Primary spinal primitive neuroectodermal tumor: case series and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 2007;43(1):1-6.
- Kim YW, Jin BH, Kim TS, Cho YE. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor at conus medullaris. *Yonsei Med J* 2004;45(3):533-8.
- Ozdemir N, Usta G, Minoglu M, Erbay AM, Bezircioglu H, Tunakan M. Primary primitive neuroectodermal tumor of the lumbar extradural space. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2(3):215-21.
- Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1996;38(2):265-71.
- Carrie C, Alapetite C, Mere P, Aimard L, Pons A, Kolodie H, et al. Quality control of radiotherapeutic treatment of medulloblastoma in a multicentric study: the contribution of radiotherapy technique to tumour relapse. The French Medulloblastoma Group. *Radiother Oncol* 1992;24(2):77-81.
- Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):269-79.
- Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, Perilongo G, Bunin G, Ryan J, et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991;74(3):433-40.
- Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72(4):572-82.
- Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, Stewart AK, Barua M, Barker FG, et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. *J Neurosurg Spine* 2010;13(1):67-77.
- Yan Y, Xu T, Chen J, Hu G, Lu Y. Intraspinal Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumors. *J Clin Neurosci* 2011;18(5):601-6.
- Ellis JA, Rothrock RJ, Moise G, McCormick PC 2nd, Tanji K, Canoll P, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the spine: a comprehensive review with illustrative clinical cases. *Neurosurg Focus* 2011;30(1):E1.
- Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):766-72.
- Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;104(2):367-73.
- Albrecht CF, Weiss E, Schulz-Schaeffer WJ, Albrecht T, Fauser S, Wickboldt J, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor: report of two cases and review of the literature. *J Neurooncol* 2003;61(2):113-20.
- Kiatsoontorn K, Takami T, Ichinose T, Chokyu I, Tsuyuguchi N, Ohsawa M, et al. Primary epidural peripheral primitive neuroectodermal tumor of the thoracic spine. *Neurol Med Chir (Tokyo)*

- 2009;49(11):542-5.
18. Dorfmueller G, Wurtz FG, Umschaden HW, Kleinert R, Ambros PF. Intraspinal primitive neuroectodermal tumour: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141(11):1169-75.
  19. De Tommasi A, De Tommasi C, Occhiogrosso G, Cimmino A, Parisi M, Sanguedolce F, et al. Primary intramedullary primitive neuroectodermal tumor (PNET)--case report and review of the literature. *Eur J Neurol* 2006;13(3):240-3.
  20. Deme S, Ang LC, Skaf G, Rowed DW. Primary intramedullary primitive neuroectodermal tumor of the spinal cord: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1997;41(6):1417-20.
  21. Nutman A, Postovsky S, Zaidman I, Elhasid R, Vlodaysky E, Kreiss Y, et al. Primary intraspinal primitive neuroectodermal tumor treated with autologous stem cell transplantation: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24(1):53-61.
  22. Weil RJ, Zhuang Z, Pack S, Kumar S, Helman L, Fuller BG, et al. Intramedullary Ewing sarcoma of the spinal cord: consequences of molecular diagnostics. Case report. *J Neurosurg* 2001;95(2 Suppl):270-5.
  23. Kampman WA, Kros JM, De Jong TH, Lequin MH. Primitive neuroectodermal tumours (PNETs) located in the spinal canal; the relevance of classification as central or peripheral PNET : case report of a primary spinal PNET occurrence with a critical literature review. *J Neurooncol* 2006;77(1):65-72.
  24. Tsutsumi S, Nonaka Y, Abe Y, Yasumoto Y, Nakazato Y, Ito M. Intramedullary primitive neuroectodermal tumor presenting with rapidly-progressive cauda equina syndrome. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50(11):1031-5.