





## Glioblastoma multiforme'nin ölüm sarkıtları: metastaz

### *Brinicles of glioblastoma multiforme: metastasis*

Aleyna Gezen<sup>1</sup>  Emine Yazıcı<sup>1</sup>  Ece Oylumlu<sup>1</sup>  Gamze Tanrıöver<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi, Tıbbi Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

### ÖZ

Glioblastoma multiforme (GBM), beyin tümörleri arasında en sık görülen ve en agresif malign tümör olarak bilinir. Yüksek dereceli malign glial hücrelerden kaynaklanan bu tümör, beyin içinde lokalize olma eğilimindedir. Bununla birlikte, GBM'nin ekstrakraniyal metastazları son derece nadir görülmektedir. Genellikle hastalığın ileri evrelerinde, tedaviye dirençli vakalarda akciğerler, karaciğer ve lenf nodülleri gibi organlarda ortaya çıkabilmektedir. Ancak metastazlar, nadiren de olsa kemik, deri ve diğer organlarda da ortaya çıkabilir. Ekstrakraniyal metastazların varlığı, hastalığın biyolojik olarak daha agresif bir hal aldığını gösteren önemli bir prognostik faktördür. Ekstrakraniyal metastazlar beynin dışında bazı organlarda semptomlarla ortaya çıkmaktadır ki bu metastazın tedavisi ve sürecini oldukça zorlaştırır. Kan beyin bariyerinin varlığı nedeniyle ekstrakraniyal metastazların gerçekleşme ihtimali mümkün görünmezken, günümüzde bazı klinik vakalarda ekstrakraniyal metastazlarının görülme oranının %0.5-2 arasında olduğu değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmalar, ekstrakraniyal metastazları olan GBM hastalarının daha kısa yaşam sürelerine sahip olduğunu ve tedaviye daha az yanıt verdiklerini ortaya koymaktadır. Bu durum, metastazların tedaviye karşı dirençli doğası, hasta sağkalımının kısa olmasından dolayı metastazların fark edilemeyişi ve hastalığın kontrol altına alınmasının zorluğundan kaynaklanmaktadır.

Tanı ve tedavi süreçlerinde, ileri görüntüleme teknikleri ve sistemik tedavi yöntemleri önemlidir. Ancak günümüzde GBM metastaz tedavisi için standart bir protokolü bulunmamaktadır. Bununla birlikte, GBM'nin ekstrakraniyal metastazları üzerine daha fazla klinik araştırma yapılması, tedaviye yönelik daha etkili stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Glioblastoma multiforme, beyin tümörü, ekstrakraniyal metastaz.

### ABSTRACT

*Glioblastoma multiforme (GBM) is know as most common and aggressive malignant tumor among brain tumors. Originating from high-grade malignant glial cells, this tumor tends to be localized within the brain. However, extracranial metastases of GBM are extremely rare. Extracranial metastases are generally observed in organs such as lungs, liver and lymph nodes in treatment-resistant cases, usually in advanced stages of the disease. However, metastases may rarely occur in bone, skin and other organs. The presence of extracranial metastases is an important prognostic factor, indicating that the disease has become more biologically aggressive. Extracranial metastases occur with symptoms in some organs other than the brain, making the metastasis treatment and process very difficult. While the possibility of extracranial metastases seems unlikely due to the presence of the blood-brain barrier, it has been evaluated that the the incidence of extracranial metastases is between 0.5-2% in some clinical cases.*

Sorumlu yazar: Aleyna Gezen  
Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji  
Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye  
E-posta: a.sisaneci@gmail.com  
Başvuru tarihi: 15.01.2025      Kabul tarihi: 03.02.2025

*Clinical trials have demonstrated that GBM patients with extracranial metastases have reduced survival and are less responsive to treatment. This is attributable to the refractory nature of metastases and the potential for metastases to go undetected due to the limited survival of patients, which complicates effective disease management.*

*The utilization of advanced imaging techniques and systemic treatment modalities are of paramount importance in the diagnosis and treatment processes. However, there is currently a paucity of standardised protocols for the treatment of GBM metastases. Further clinical research on extracranial metastases of GBM will facilitate the development of more effective treatment strategies.*

**Keywords:** Glioblastoma multiforme, brain tumors, extracranial metastasis.

## GİRİŞ

Ölüm sarkıtları (brinicles) çok nadir olarak görülen ve dokunduğu her canlıyı hızlı bir şekilde öldüren doğa olayıdır. Denizin yüzeyindeki buz kütesinden ayrılan aşırı soğuk tuzlu su, etrafındaki suyu dondurarak deniz tabanına ulaşırken sualtında devasa buz sarkıtları oluşur (1). Bu nadir doğa olayında deniz suyundan çok daha yoğun olan aşırı soğuk su, buz kütesinin içinden kaçabilecek bir yol bulduğunda yoğunluğu nedeniyle aşağı doğru hareket eder ve denizin dibine doğru iner. Dipte bulunan deniz canlıları ile temas etmesi halinde, temasta bulunduğu tüm canlıları hızlı bir şekilde öldürür ve yayılmaya devam eder (2).

Glioblastoma Multiforme (GBM) da diğer tüm gliomalar arasında en yüksek ölüm oranına sahip olan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi standart tedavilere direnç gösteren en agresif ve en sık tekrarlayan glioma türlerinden biridir (3). Primer beyin tümörleri arasında yaygın görülmesine rağmen, GBM'nin ekstrakraniyal metastazları oldukça nadirdir ve yalnızca %0,4-%2 oranındadır (4, 5). Bu düşük oranlarla beraber metastatik glioblastoma için prognoz, tanıdan sonra 6 aylık sağkalım oranı ile ilişkilendirilmiştir (5). Beyindeki kan-beyin bariyerinin varlığı ve genel olarak düşük medyan sağ kalım nedeniyle GBM'lerin MSS dışında metastaz yapmadığı düşünülmekteydi ancak Davis L., 1928 yılında ekstrakraniyal GBM metastazının ilk tanımını yaparak GBM dünyasında yeni bir kapıyı aralamıştır (6).

Bu nadir gözlenen metastaz, hastaların kısalmış yaşam süreleri nedeniyle glioblastoma hücrelerinin ekstrakraniyal organlarda yerleşmesi için yeterli zamanın olmadığı düşüncesiyle hep yüzeysel olarak yorumlanmıştır. Ayrıca tümör hücrelerinin buldukları nöral ortamın dışına sızmasını ve hayatta kalmasını engelleyen bazı içsel biyolojik engellerin de olduğu bilinmektedir. Bunlar;

- (i) Beyin ve omurilik içinde sistemik yayılmaya izin veren lenfatik sistemin olmaması,

- (ii) İntrakraniyal venler etrafında bulunan ve tümör hücrelerinin penetrasyonunu engelleyen yoğun dura materin varlığı,
- (iii) Glioblastoma hücrelerinin sağkalımını ve proliferasyonunu kolaylaştıran besleyici bir stromanın diğer organlarda olmaması şeklinde sıralanabilir.

Bununla birlikte, bu engellere rağmen, literatürde ekstrakraniyal glioblastomalara nadiren de olsa rastlanmış ve klinik veriler bildirilmiştir (7).

Ekstrakraniyal metastazlar ile ilgili 1958-2024 yılları arasında 102 klinik vaka bildirilmiş ve bu vakalarla ilgili cinsiyet, yaş grubu gibi bazı demografik özelliklerin seçici olduğu yorumlanmıştır. Bu vakalardan 40 tanesi kadın bireylere aitken, 71 tanesinin de erkek bireylere ait olduğu rapor edilmektedir. Bu vakalardan yalnızca 10 tanesi 18 yaşından küçük bireylerde tanımlanırken, 90 tanesi yetişkin bireylerde rastlanan GBM metastaz vakasıdır (8, 9).

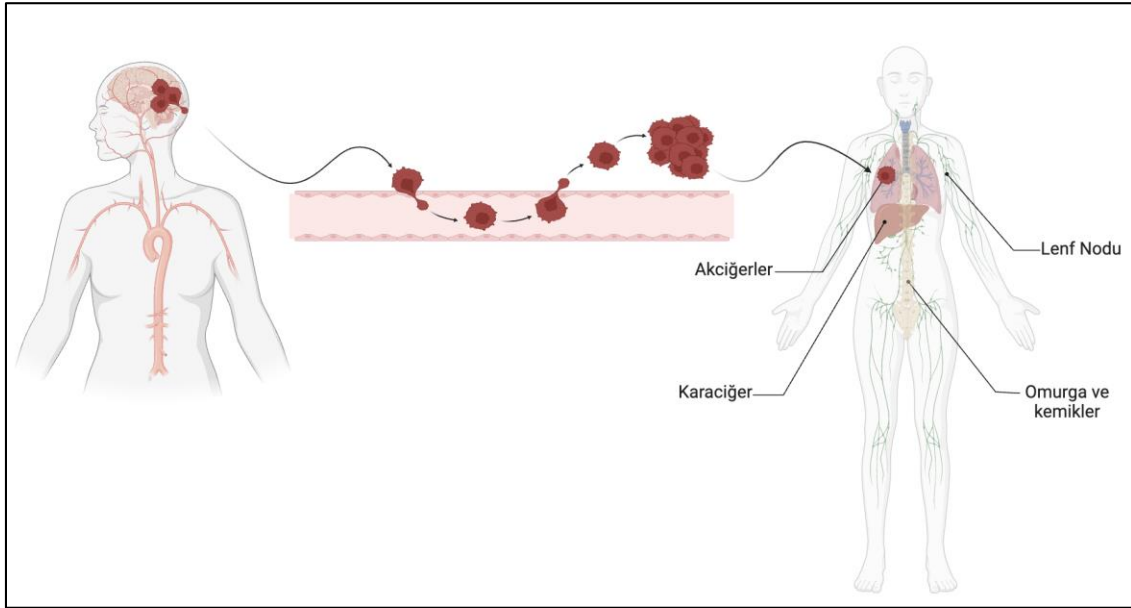
GBM'deki bu metastaz mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, birkaç hipotez öne sürülmektedir. Bunlar arasındaki en olası yol; tümörün dural damarlar yoluyla doğrudan ekstrameningeal dokuya erişimidir (10). Bu hipotezi destekler nitelikteki kanıtlar, metastazdan en sık etkilenen organlar olan akciğerler ve lenf düğümlerindeki tohumlanma paternine dayanmakta ve tümörün hematolojik veya lenfatik yolları tercih ettiğini düşündürmektedir. Paget'in önerdiği gibi, "tohum" bir tümör hücresinin ana tümörden yeni ve uzak bir yere göç etme ve kolonileşip büyümek için uygun bir ortamda (toprak) yeniden var olma yeteneğini temsil etmektedir (11) ve bu "Tohum ve Toprak" hipotezi, metastatik yayılma için bir mekanizma olarak bugün hala geçerliliğini korumaktadır. Son zamanlarda GBM hastalarının %20-39'unda kanda dolaşan tümör hücrelerine (CTCs) rastlanmıştır. Bu durum tümör hücrelerinin kan-beyin bariyerini aşma ve sonrasında immün sistemden de kaçarak kan dolaşımında hayatta kalma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (10).

Şu anda ekstrakraniyal GBM metastazları için standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Bununla birlikte, Lun ve arkadaşları, farklı tedavi yöntemlerinin ardışık olarak eklenmesiyle metastatik hastalarda sağ kalımın artmasına yönelik bir eğilim gözlemlemiştir (7). Ameliyat + radyasyon + kemoterapi + beyin omurilik sıvısı (BOS) şanti uygulanan hastalar, yalnızca ameliyat, yalnızca radyasyon, ameliyat + radyasyon ve ameliyat + radyasyon + kemoterapi uygulananlarla karşılaştırıldığında metastazdan ölüme kadar en uzun ortalama sağ kalım süresine sahip olduğu bildirilmektedir (7).

Ekstrakraniyal metastazların tanısı, genellikle ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak yapılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve

bilgisayarlı tomografi (BT), beyin içi lezyonların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılırken, ekstrakraniyal metastazların tespiti için genellikle PET-CT gibi daha hassas yöntemler tercih edilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri, metastatik lezyonların erken tespitine ve hastalığın yayılma düzeyinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır (12).

Bu bilgilerin yanı sıra klinikten gelen verilere göre ekstrakraniyal metastazların en yaygın bölgeleri; lenf düğümleri, akciğerler, plevra, yumuşak dokular, bezler, karaciğer ve kemik dokuları olarak görülmektedir (4). Ancak daha sıra dışı metastatik glioblastoma örnekleri kalp, adrenal bez, böbrek, diyafram, mediasten ve pankreasta da bildirilmektedir (13).



**Şekil-1.** Glioblastoma Multiform metastazlarının yaygın olarak gerçekleştiği organlar gösterilmektedir. BioRender ile çizilmiştir.

### Akciğer Metastazı

Metastazların primer odak bölgesinin hastalığın prognozunu etkilediği görülmektedir ve bu bağlamda akciğer metastazı diğer metastazlar arasında en olumsuz olup; hastalar 2,7 aylık bir sağkalım süresine sahiptir (7,14). Epidemiyolojik olarak, daha genç hastalar ekstrakraniyal metastaz geliştirmeye daha yatkındır ve vakaların yaklaşık %0,2 ila %1'inde bu metastazlar görülmektedir (15). 2015 yılında Ray ve arkadaşları tarafından üç farklı vaka üzerinde yapılan çalışmada, 29 yaşındaki kadın hastanın beyininde bulunan 7 cm boyutundaki kitlenin total rezeksiyon ile beraber adjuvan ve ışın tedavisi

uygulanmasından yaklaşık 17 ay sonra tümörün tekrar nüksettiğini görülmüştür. Ardından ameliyat öncesi yapılan göğüs röntgeninde, akciğerde asemptomatik bilateral, çoklu yuvarlak hiperdansite alanlarının yapılan biyopsiyle birlikte hastanın metastatik GBM'e sahip olduğu bildirilmiştir (14).

Ayrıca primer tümöre sahip olmayan ancak GBM'li bir donörden yapılan bilateral akciğer nakli sonrasında metastatik GBM'in geliştiğine dair iki rapor bulunmaktadır. Bu da ölüm anında fark edilmeyen GBM mikrometastazlarının olabileceğinin kanıtı olabilir-(16).

Yapılan kraniyotomiler, MSS'nin doğuştan gelen savunma mekanizmasını değiştirmekte ve tümör hücrelerinin hematojen olarak kan damarlarına girmesini kolaylaştırmaktadır. Bu olay, diğer organlara metastazın yolunu da açabilmektedir (17).

### **Lenf Dğümleri Metastazı**

Ekstrakraniyal GBM'nin; hematojen yol ile dağılımının yanı sıra lenfojen veya serebrospinal sıvı aracılı ventriküler şant yoluyla yayılımı da söz konusudur (18). Embriyolojik gelişim sırasında, lenf dğümleri ve lenfojen doku parotis bezinin içine dahil olmaktadır. Parotis bezine gerçekleşen metastazlar en sık lenfojen yayılımla ve nadiren hematojen yayılım ile gelişirken, parotis ve servikal lenf nodu metastazları ağrı ve bezlerdeki şişme ile karakterize olarak meydana gelmektedir (19).

Literatürde lenf nodu metastazı olan hastaların çoğu birden fazla sayıda kraniyotomi geçirmekte ve lenf nodu metastazının, beyin anatomik yapılarının cerrahi olarak tahrip edilmesi nedeniyle meydana geldiği ve tümör hücrelerinin meningeal ve/veya kafa derisi lenf damarlarına erişmesine izin verdiği için yayılıma olanak sağladığı düşünülmektedir (20). Ancak, ameliyat öncesi lenf nodu veya uzak metastazların olduğu bazı vakalarda da bildirilmektedir (21). Literatürdeki bir vaka raporunda hastanın, 2 yıldan uzun süredir adjuvan temozolomid tedavisi almış ve yüksek interlökin-2 reseptörü sergilediği belirtilmiştir. Bu nedenle başlangıçta mediastinal lenf dğümlerindeki metastatik GBM'den ziyade uzun vadeli temozolomid tedavisiyle ilişkili sekonder lösemiden şüphelenilmiştir (22). Yapılan son takip MRI'sında intrakraniyal tümör tekrarlamamış ve bu durum meydana gelen GBM lenf nodu metastazlarının tespitini geciktirmiştir. Ek olarak buradan da metastaz yaparak akciğerlere ilerleyerek hastanın yaşam kaybına neden olmuştur (20).

### **Kemik Metastazı**

Omurgada meydana gelen GBM metastazları en sık torasik omurlarda görülürken, lomber, servikal ve sakral bölgelerde de görülebilmektedir (23). Omurga içinde ortaya çıkan GBM metastazları litik veya sklerotik olabilmektedir (24). Kemik metastazları bulunan hastaların %70'inde ilk semptom şiddetli sırt ağrısıdır (25). Bazı durumlarda tümör infiltrasyonu segmental instabiliteye, patolojik kırıklara ve kifotik deformitelere neden olabilmekte ve bu durumlar da ağrıyı dayanılmaz hale getirebilmektedir. Diğer

semptomlar arasında radiküler ağrı, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, uyuşma, karıncalanma, güç kaybı, felç ve kilo kaybı gibi durumlara da rastlanmaktadır (4).

10 yaşında bir kız çocuğunun ekstrakraniyal metastazını sunan bir klinik vakada, 2 aydır süren baş ağrısı ve baş dönmesi şikâyeti ile hastaneye başvurmuş ve tümörün çıkarılması için kraniyotomi yapılmıştır. Pediatrik yüksek dereceli GBM hastalarında adjuvan kemoterapi için standart tedavi olmadığından, tedavi kararları pediatrik nöro-onkoloji ekibi tarafından sınırlı literatüre dayanarak verilmiştir. İlk ameliyattan 4 ay sonra bel ağrısı gelişen hastada omurganın MRI'sında L1 seviyesinde gelişmiş bir lezyonla birlikte bir kompresyon kırığı olduğu görülmüş ve tüm vücut kemik taramasıyla GBM'nin osteolitik kemik metastazı olduğu doğrulanmıştır. İlk kraniyotomiden 5 ay sonra yeniden nüks eden GBM ile birlikte 11. ayda ikincil metastazlar akciğer ve lenf nodlarında gelişmiştir-(15).

### **Karaciğer Metastazı**

Karaciğer metastazları diğer metastazlara göre nispeten daha nadirdir. Karaciğer metastazlı GBM ile ilgili tüm mevcut literatür incelendiğinde, karaciğer metastazlarının neredeyse tamamı primer GBM'yi çıkarmak için yapılan ilk cerrahiden sonra görülmüştür. Karaciğer metastazları olan tanımlanmış vakaların çoğunda da tek veya birkaç metastatik tümör olduğu belirtilmiştir (13).

Literatürde yer alan bir diğer vakada GBM tanısı konulan ve ilk rezeksiyon sonrası tümör nüksü gerçekleşen hasta, şiddetli karın ağrısı şikâyetiyle hastaneye başvurduğu karın ve pelvisin BT taraması sonucunda, çeşitli boyutlarda çok sayıda karaciğer lezyonu gözlenmiş ve bu karaciğer lezyonlarından birinin biyopsisi sonucunda histopatolojik olarak, GBM metastazlarıyla uyumlu karaciğer dokusu olduğu doğrulanmıştır—(23). Laboratuvar histopatoloji sonuçları ve görüntüleme bulgularına dayanarak bu hastaya beyinde yaygın karaciğer ve kemik metastazları bulunan GBM tanısı konulduğundan bahsedilmektedir (22).

### **TARTIŞMA**

GBM, beyin parankiminde hızla büyüyen, heterojen yapıya sahip, yüksek dereceli bir malign tümördür. Bu tümör, beyin içinde lokalize olma eğilimindedir, ancak nadiren ekstrakraniyal organlara metastaz yapabilmektedir. Ekstrakraniyal metastazlar, GBM'nin ileri evrelerinde ortaya çıkar ve genellikle hastalığın

kötü prognozuna işaret eder. Metastatik yayılımın mekanizmaları ve bu metastazların hedef organları konusu hâlâ çok sayıda belirsizlik içermektedir.

GBM hücrelerinin periferik kan yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılma mekanizması, özellikle bu tümörlerin diğer ekstrakraniyal organlara metastaz yapma süreci hâlâ tam olarak anlaşılabilmiş değildir. "Tohum ve toprak" hipotezi, bazı tümör hücrelerinin belirli organlarda veya organ bölümlerinde seçici olarak metastaz yapma eğiliminde olduğunu ileri sürmektedir. Bu hipotez, tümör hücrelerinin yalnızca o organın mikro çevresine uygun bir ortamda büyüme gereksiniminden ya da tümör hücrelerinde, organlara özgü endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanan belirli yüzey belirteçlerinin bulunmasından kaynaklanabileceğini öne sürmektedir (26).

Bir çalışmada, farklı kanser türleri taranarak, GBM'nin; akciğer (26 gen) ve karaciğer kanseri (18 gen) ile benzer genlerde aşırı ekspresyon gösterdiği belirlenmiştir. Bu bulgular, GBM hücrelerinin bu organlara metastaz yapmayı tercih edebileceğini ve bu organlara özgü doku seçici genlerin aşırı ekspresyonunun metastazda rol oynayabileceğini göstermektedir. Ayrıca, dolaşımdaki GBM hücrelerinin mezenkimal bir ekspresyon profili sergilediği de belirtilmektedir. Bazı araştırmacılar, bu hücrelerin kan dolaşımına geçiş kabiliyetinin mezenkimal özelliklerinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (27).

Glioblastomaların yaklaşık %40'ında EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) gen amplifikasyonu gözlemlenmiştir. Dolaşımdaki GBM hücrelerinin bazılarında EGFR amplifikasyonu belirlenmiş ve bu durumun da EGFR sinyal yollarının GBM'nin ekstrakraniyal yayılımını destekleyebileceği fikri ortaya çıkmıştır (28).

Bağışıklık sistemi de GBM'nin ekstrakraniyal metastazlarında rol oynayabilmektedir. Glioblastomalı organlardan alınan nakillerin alıcılarında ekstrakraniyal metastazların görülmesi bu durumu desteklemektedir.

Glioblastomalı organların %12,5 ile %25 oranında tümörü alıcıya aktardığı bildirilmiştir (27). Bu bağlamda yapılan bir çalışmada, GBM'li hastalardan organ nakli yapılan 11 hastanın 3'ünde karaciğer metastazı, 3'ünde böbrek metastazı ve 5'inde akciğer metastazı geliştiği bildirilmektedir (29).

GBM'nin ekstrakraniyal metastazlarının tedavisiyle ilgili mevcut bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte, tedavi seçenekleri arasında temozolomid, karboplatinli bevacizumab (Avastin) ve karboplatinli docetaxel gibi tedavi kombinasyonları yer almaktadır. Ancak, bu tedavi seçeneklerinin etkinliği sınırlıdır. GBM metastazının tedavisinin araştırılmasındaki zorluk, ideal hayvan modellerinin eksikliğidir. Mevcut fare modelleri, insan kan-beyin bariyerini ve bağışıklık sistemlerini doğru bir şekilde taklit etmemektedir (13). İnsan beyninin karmaşık yapısı, yoğun hücre popülasyonu ve bağışıklık yanıtları ile şekillenen mikro çevrenin varlığı gibi nedenler, mevcut hastalığın taklit edilmesi ve seyrinin tahminini oldukça zorlaşmaktadır.

## SONUÇ

GBM'nin ekstrakraniyal metastazları nadir görülmeyle birlikte, hastaların prognozunu olumsuz yönde etkileyen önemli bir klinik durumdur. Ölümcül beyin herniasyonundan önce klinik olarak bu metastazları tanımaya vakit kalmamaktadır. GBM'nin metastatik potansiyeli, genetik ve biyolojik faktörlerle şekillenmekte ve metastazların varlığı, hastalığın daha agresif hale geldiğini göstermektedir. Tanı ve tedavi süreçlerinde ileri görüntüleme teknikleri ve sistemik tedavi seçenekleri önemini korumaktadır ancak tedaviye karşı gelişen direnç ve metastaza yönelik sistemik bir tedavi planının olmayışı hala büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Ekstrakraniyal metastazların yönetimi ve tedaviye yönelik daha etkili yaklaşımların geliştirilmesi için daha fazla araştırma yapılması; bu tümörle savaşmak için büyük önem arz etmektedir.

**Çıkar çatışması:** Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Cartwright JHE, Escribano B, González DL, Sainz-Díaz CI, Tuval I. Brinicles as a case of inverse chemical gardens. *Langmuir*. 2013;29(25): 7655-60.
2. Gómez-Lozada F, del Valle CA, Jiménez-Paz JD, Lazarov BS, Galvis J. Modelling and simulation of brinicle formation. *R Soc Open Sci*. 2023;10(10).
3. Deshmukh V, Pathan NS, Haldar N, Nalawade S, Narwade M, Gajbhiye KR, et al. Exploring intranasal drug delivery via nanocarriers: A promising glioblastoma therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2025 Jan;245:114285.
4. Strong MJ, Koduri S, Allison JA, Pesavento CM, Ogunsola S, Ogunsola O, et al. Bone metastasis from glioblastoma: a systematic review. Vol. 158, *Journal of Neuro-Oncology*. 2022: 379-392.
5. Kurdi M, Baeesa S, Okal F, Bamaga AK, Faizo E, Fathaddin AA, et al. Extracranial metastasis of brain glioblastoma outside CNS: Pathogenesis revisited. Vol. 6, *Cancer Reports*. 2023: e1905.
6. Davis L. Spongioblastoma multiforme of the brain. *Ann Surg*. 1928 Jan;87(1):8-14.
7. Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET. The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2011;105(2): 361-73.
8. Garret R. Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastases. *Cancer*. 1958;11(5): 888-94.
9. Huang WZ, Chen HC, Chang TK, You WC, Jan YJ, Chou YC. Extracranial metastasis of pediatric glioblastoma: case report and literature review. *Child's Nervous System*. 2024;40(3): 933-937.
10. Goodwin CR, Liang L, Abu-Bonsrah N, Hdeib A, Elder BD, Kosztowski T, et al. Extraneural Glioblastoma Multiforme Vertebral Metastasis. Vol. 89, *World Neurosurgery*. 2016: 578-582.e3.
11. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *The Lancet*. 1889;133(3421): 98-101.
12. Zidan MA, Hassan RS, El-Noueam KI, Zakaria YM. Brain metastases assessment by FDG-PET/CT: can it eliminate the necessity for dedicated brain imaging? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1): 1-11.
13. Ghaus G, Miller D, Doll D, Tuncer T. A rare case of glioblastoma with extensive liver metastases. *ONCOLOGY (United States)*. 2021;(3511): 733-740.
14. Ray A, Manjila S, Hdeib AM, Radhakrishnan A, Nock CJ, Cohen ML, et al. Extracranial metastasis of glioblastoma: Three illustrative cases and current review of the molecular pathology and management strategies. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3): 479-486.
15. Briones-Claudett KH, Briones-Claudett MH, Garcia FV, Almeida CO, Escudero-Requena A, Solís JB, et al. Early pulmonary metastasis after a surgical resection of glioblastoma multiforme. A case report. *American Journal of Case Reports*. 2020;21: e922976-1-e922976-5.
16. Armanios MY, Grossman SA, Yang SC, White B, Perry A, Burger PC, et al. Transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: Case study and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2004;6(3): 259-263.
17. Frank S, Kuhn SA, Brodhun M, Mueller U, Romeike B, Kosmehl H, et al. Metastatic glioblastoma cells use common pathways via blood and lymphatic vessels. *Neurol Neurochir Pol*. 2009;43(2):183-90.
18. Piccirilli M, Brunetto GMF, Rocchi G, Giangaspero F, Salvati M. Extra central nervous system metastases from cerebral glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinico-pathological remarks on our series of seven cases and critical review of the literature. *Tumori*. 2008;94(1): 40-51.
19. Swinnen J, Gelin G, Fransis S, Vandevenne J, Van Cauter S. Glioblastoma with extracranial parotid, lymph node, and pulmonary metastases: a case report. *Radiol Case Rep*. 2019;14(11): 1334-1347.
20. Kanemitsu T, Furuse M, Kuwabara H, Yagi R, Hiramatsu R, Kameda M, et al. Increasing C-reactive protein levels in a patient with glioblastoma with lymph node metastasis: a case report. *BMC Neurol*. 2023;23(1): 354.
21. López F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M, Bishop JA, Strojjan P, et al. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites. Vol. 38, *Head and Neck*. 2016: E2374-85.
22. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, Shibui S. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol*. 2013;15(10): 1445-50.
23. Robert MC, Wastie ME. Glioblastoma multiforme: A rare manifestation of extensive liver and bone metastases. *Biomed Imaging Interv J*. 2008;4(1): e3.

24. Mihara F, Ikeda M, Rothman MI, Numaguchi Y, Kristt D. Vertebral body metastasis of glioblastoma multiforme with epidural mass formation contrast enhanced MRI study. *Clin Imaging*. 1994;18(4): 386-9.
25. Hsu E, Keene D, Ventureyra E, Matzinger MA, Jimenez C, Wang HS, et al. Bone marrow metastasis in astrocytic gliomata. *J Neurooncol*. 1998;37(3): 285-93.
26. Ramakrishna R, Rostomily R. Seed, soil, and beyond: The basic biology of brain metastasis. *Surg Neurol Int*. 2013;4(SUPPL4): S256-S364.
27. Holdhoff M, Yovino SG, Boadu O, Grossman SA. Blood-based biomarkers for malignant gliomas. Vol. 113, *Journal of Neuro-Oncology*. 2013: 345-352.
28. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. Vol. 129, *Acta Neuropathologica*. 2015: 829-48
29. Greenhall GHB, Rous BA, Robb ML, Brown C, Hardman G, Hilton RM, et al. Organ Transplants from Deceased Donors with Primary Brain Tumors and Risk of Cancer Transmission. *JAMA Surg*. 2023;158(5): 504-513.