

ASTROSİTOMLARDA HISTOPATOLOJİK BULGULAR VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ (92 OLGU)

Prof Dr. M. Şerefettin CANDA (*), Uzm Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU (*), Dr. Nagihan YALÇIN (*),
Prof Dr. E. Metin GÜNER (**), Prof Dr. D. Ümit ACAR (**), Doç. Dr. Tansu MERTOL (**), Dr. Kemal YÜCESOY (**)

ÖZET: Günümüzde, geçmişteki çalışmaların ışığında, histolojik bulgular ile prognoz arasında ilişki kurmaya çalışan araştırmacılar, astrositomları başlıca iki türde sınıflandırmaktadırlar. Daumas-Duport (1988) yöntemi ve Dünya Sağlık Örgütü (1993)'ün son sınıflamasında, histopatolojik bulgular ile diğer prognostik faktörler olarak bildirilen yaş, tümör lokalizasyonu, Scherer oluşumları arasında anlamlı ilişkiler bildirilmektedir. 1979-1994 yılları arasında astrositom tanısı almış olgulardan 92 si ışık mikroskobu ile yeniden değerlendirilmiş, gerekli görülen olgulara immüdüdü boyaları (GFAP, LCA) uygulanmıştır. Daumas-Duport'a göre olguların % 13'ü derece I, % 7 si derece II, % 38'i derece III % 42 si derece IV olarak; Dünya Sağlık Örgütü'nün en son sınıflamasına göre ise olguların % 19 u diferansiye astrositom, % 39 u anaplastik astrositom, % 42 si glioblastoma multiforme olarak değerlendirilmiştir. Glioblastoma multiforme düşünülen 5 olguya tanıyı doğrulamak amacıyla yapılan, immüdüdü boyamalarında GFAP (+), LCA (-) dir.

ANAHTAR KELİMELEER: Astrositom, anaplastik astrositom, glioblastoma multiforme.

SUMMARY: The authors who showed the relationship between histopathologic features and prognosis in astrocytomas classified mainly two system. In the last WHO classification's and Daumas-Duport classifications the positive correlation was found between histopathologic features and the other prognostic factors that were age, tumour localisations, Scherer secondary structures. Between 1979-1994, 92 patients with astrocytoma were reviewed and some of them were performed immunoperoxidase staining for GFAP and LCA. By the Daumas Duport all the patients were reviewed as follows; 13% grade I or, % 7 grade II, % 38 grade III and % 42 grade IV.

KEY WORDS: Astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma multiforme.

GİRİŞ

Intrakraniyal tümörlerin % 45 ini gliomlar, bunların da % 60-70 ini astrositomlar oluşturur (1-3). Astrositomlar çoğunlukla ileri yaşlarda (6-7 ci dekadda) izlenir. Ayrıca yaşamın ilk iki dekadında da göreceli olarak daha sıktır (2, 4). Erişkin ve çocukluk döneminde izlenen astrositomlar lokalizasyon ve histolojik tür açısından kimi ayrımlar gösterir. Örneğin, erişkinde olguların çoğunluğu supratentoriyal ve yüksek dereceli astrositomlar olması karşın, çocukta infratentoriyal ve düşük derecelidir (2-4). Astrositomlar erkeklerde daha çok görülür. Erkek: kadın oranı 3:2 dir (5, 6).

Etiyopatogeneze açısından en öneml risk etkeni travma ve mesleksele kimyasal maddelerden etkileşimdir. Ayrıca X ışını ve radyasyon uygulananlarda glioblastoma multiforme (GM) geliştiği bildirilmiştir (7).

Astrositomların histopatolojisi ve prognoz ilişkisi yüzyılımız başından bu yana patoloji uzmanlarının üzerinde çalıştığı bir konudur (8-14). Bailey ve Cushing (1926), Ringentz (1950), Kernohan (1952), Daumas-Duport (DD) (1988) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (1993) bu konudaki çalışmaların temelini oluşturur (8-14). DSÖ, son olarak astrositomları; diferansiye astrositom (DA), anaplastik astrositom (AA) ve glioblastoma multiforme (GM) olarak başlıca üç kümeye ayırmıştır (Tablo 1) (5,6,14). Yine bu sınıflamada astrositomların diffüz ya da sınırlı oluşu da önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki olgularımızı yeni bilgiler ışığında inceleyerek, histopatolojik bulgular ile prognoz ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1979-1994 yılları arasında incelenmiş yaklaşık 140 astrositom olgusunun 92'si bu çalışmanın gerecini oluşturmaktadır.

Olgular yeniden ışık mikroskobu düzeyinde incelenmiştir. Gerekli görülenlerde dokükimya ve immüdüdükimya işlemleri yapılmıştır. Olgular DSÖ'nün son sınıflamasına ve DD derecelendirilmesine göre değerlendirilmiştir (13-14). Ayrıca, klinik olarak prognoz incelenmiş ve histolojik sonuçlarla korele edilmiştir.

BULGULAR

Bu dizide yer alan, 92 astrositom olgusunun yaşı 1 ile 72 yaş arasında olup, ortalama yaş 41 dir. Olguların % 56 (52 olgu) sı erkek, % 44 (40 olgu) ü kadındır. Ortalama yaş kadınlarda 41, erkeklerde 30 dur (Tablo 2-3). Dizideki toplam 92 olgunun % 14 (11 olgu)'ü 20 yaşın altında, % 25 (20 olgu)'i 30 yaşın altında, % 75'i 30 yaş üzerindedir (Tablo 3).

Olguların yerleşimi, çoğunlukla parietal lobtadır (22) olgu, % 21). Bunun yanısıra diğer yerleşim yerleri sırasıyla şöyledir: 16 olgu frontal lopta, 12 olgu temporal lopta, 8 olgu oksipital lopta, 6 olgu beyincik lokalizasyonludur. Olguların % 11'i infratentoriyal, % 88'i supratentoriyal yerleşimlidir.

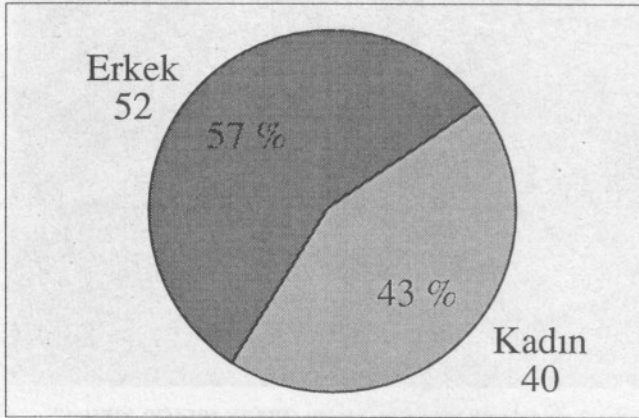
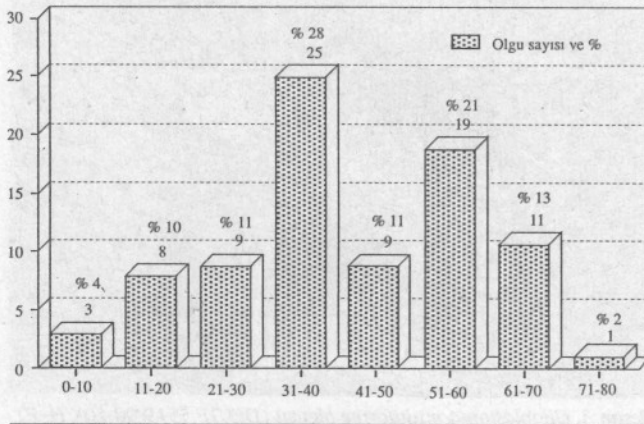
Daumas-Duport derecelendirme ile incelendiğinde toplam 92 olgunun % 13'i derece I, % 7'si derece II, % 38'i derece III ve % 42'si derece IV olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4).

TABLO 1 : ASTROSİTOMLARIN DSÖ (1993) SINIFLAMASI

A- DİFFÜZ ASTROSİTOMLAR (DERECE I-IV) İyi diferansiye astrositom (DA)-derece I-II (fibriller, protoplasmik, gemistositik) Anaplastik astrositom (AA)-derece III Glioblastoma multiforme (GM) - derece IV	B- SINIRLI ASTROSİTOMLAR (DERECE I-II) Pilositik astrositomlar-derece I Pleomorfik ksantoastrositomlar-derece I-II Subependimal dev gözele astrositom-derece I-II
---	--

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı.

TABLO 2 : DİZİDEKİ 92 OLGUNUN CİNS DURUM.
ASTROSİTOM : HİSTOPATOLOJİ-PROGNOZ.TABLO 3 : DİZİDE YAŞ KÜMELERİNE DAĞILIM
ASTROSİTOMLAR : 92 OLGU

Derece I deki olgularda ortalama yaş 17, derece II de 30, derece III de 46 ve derece IV de 48 dir. Bir başka deyişle derecelere koşut olarak ortalama yaş da yükselmektedir. Ayrıca, olgularımızı DSÖ sınıflamasına göre değerlendirdiğimizde % 19'u DA (Resim 1), % 39'u AA (Resim 2) ve % 42'si GM (Resim 3) olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5). Yine bu sınıflamaya göre % 9'u lokalize yerleşimli, % 91'i ise diffüz yerleşimlidir.

Dizide ışık mikroskopik olarak GM ya da derece IV düşünülen 5 olguya tanıyı doğrulamak amacıyla GFAP ve LCA yapılmış ve GFAP (+), LCA (-) immün reaktivite görülmüştür. Bu olgular GM küçük gözeli tür olarak değerlendirilmiştir. Diğer 33 GM olgusu büyük gözeli türdür. Dizide scherer ikincil oluşumları (perinöral satelitozis, periventriküler invazyon, subpial invazyon) 31 olguda olumlu bulunmuştur. Bu olgulardan derece III ya da AA, % 71 ise derece IV ya da GM dir.

Son 15 yılda operasyon uygulanan ve izlenebilen olgu sayısı 59 dur. Bu olgulardan 21'i ex olmuştur ve bunlardan % 14 (3 olgu)'ü post-op erken dönemde, % 86 (18 olgu)'sı post-op geç dönemdedir. Bu olguların histopatolojik dereceleri ise şöyledir: % 66'sı (14 olgu) GM ya da derece IV astrositom iken % 33'ü (7 olgu) AA ya da derece III astrositomdur.

TABLO 4 : 92 OLGUNUN DD GÖRE
DERECELENDİRİLMESİ

Derece	Olgu sayısı	% Oranı
I	12	13
II	7	7
III	35	38
IV	38	42
Toplam	92	100

TABLO 5 : DİZİDEKİ 92 OLGUNUN DSÖ
(1993) E GÖRE DERECELENDİRİLMESİ

Tür	Olgu sayısı	% Oranı
Diferansiye astrositom	19	19
Anaplastik astrositom	35	39
Glioblastoma multiforme	38	42
Toplam	92	100

TABLO 6 : DİZİDE İZLENEBİLEN
59 OLGUDA PROGNOZ

Histolojik Tür	AA	GM	Prognoz
III			18 ay
IV			6,5 ay
Küçük gözeli tür			4,8 ay
Büyük gözeli tür			8,2 ay

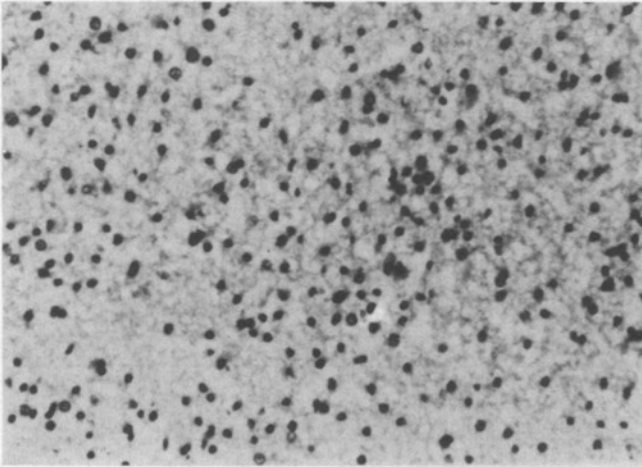
Sonuç olarak postoperatif ışın ya da ışın + kemoterapi uygulanan ve izlenebilen 59 olguda derece III ya da AA tümörler için 5 yıllık yaşam süresi 18 ay, derece IV ya da GM tümörler için 6,5 aydır. Küçük gözeli tür GM lerde ortalama yaşam süresi 4,8 ay iken; büyük gözeli türde 8,2 aydır (Tablo 6).

TARTIŞMA VE SONUÇ

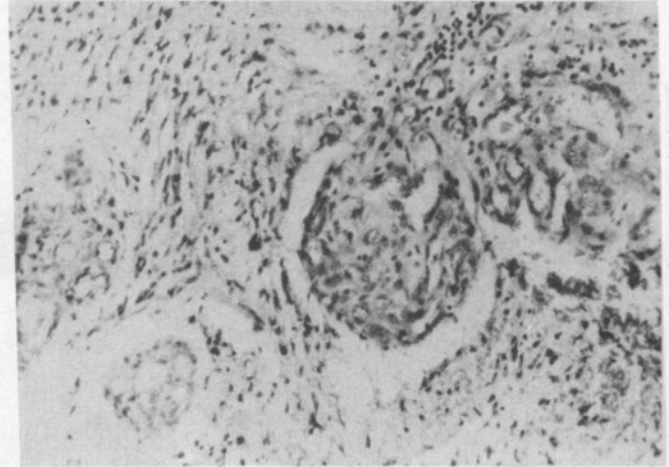
Beyin tümörlerinin en önemli bölümünü oluşturan astrositomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesi konusunda çalışmalar 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından başlamış ve günümüze dek güncelliğini korumaktadır (1-4). 1952 yılında Kernohan ve arkadaşları bu tümörleri dört dereceye ayırarak değerlendirmişlerdir (9). Özellikle Kernohan'ın astrositomları histopatolojik düzeylerine göre 1-4 olarak derecelendirdiği yöntem uzun yıllar kullanılmıştır. Bu yöntemde düşük dereceli astrositomlar ile yüksek dereceli astrositomlar arasında yer alan orta dereceli astrositomların ayrımı güçlük yaratmıştır (3-5). Bu nedenle 1988'de Daumas-Duport derece III astrositomlarda prognostik belirlemede yetersiz kaldığını belirterek, mitoz, nükleer atipi, endotelial proliferasyon ve nekroz bulgularını dikkate alarak sonradan St Anne Mayo diye adlandırılan modifiye Kernohan yöntemini önermişlerdir (13).

Günümüzde geçmişteki çalışmaların ışığında, histolojik bulgular ile prognostik arasındaki ilişkiyi kurmaya çalışan araştırmacılar, astrositomları başlıca iki türde sınıflandırmaktadırlar. Daumas-Duport ve Dünya Sağlık örgütü'nün son sınıflandırılması (13-14).

Astrositomlarda prognostik bulgular olarak mikroskopik derecelendirme ve sınıflandırma, olgunun yaşı, tümör lokalizasyonu, tümörün makroskopik özellikleri (tümör boyutu, uniformitesi-heterojenitesi), cerrahi rezeksiyon düzeyi, Scherer ikincil oluşumları ve proliferatif aktivite göstergeleri bildirilmektedir (15-22). Ayrıca AgNOR sonuçlarının reaktif ve neoplastik durumların ayrımı ve tümörlerin derecelendi-



Resim 1. Diferansiye astrositom olgusu (DEÜTF 8824/94 20X H+E)



Resim 2. Anaplastik astrositom olgusu (DEÜTF 4854/90 10XH+E)

rilmesinde yararlı bilgiler verdiği belirtilmektedir (19). Kromozom değişiklikleri sonucu onkogen aktivasyonu, supresör gen deaktivasyonu olur. Böylece anormal gen ürünleri açığa çıkar. Gözsel proliferasyon uyarılır (20). Chozick ve ark 44 olgu içeren astrositom dizisinde p53 geni ile histolojik tümör derecesi arasında anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (23).

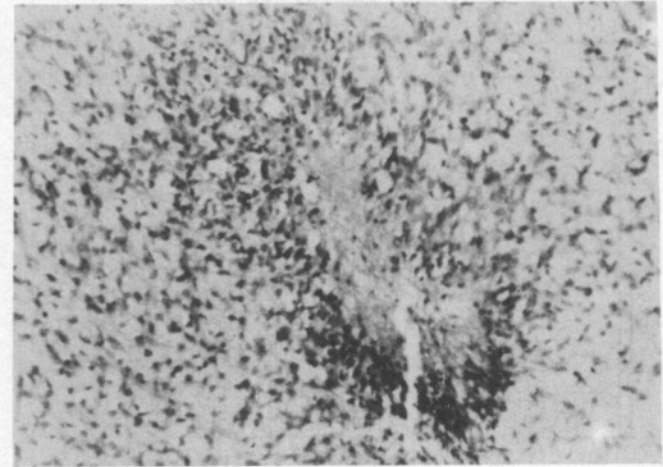
Bu ölçütlere göre bu dizide yer alan 92 olgu yeniden ışık mikroskopunda incelendiğinde, olguların % 19 u'DA, % 39'AA, % 42'si GM olarak değerlendirilmiştir. Bunların % 81'i diffüz, % 19'u lokalize tümörlü olgulardır. Daumas-Duport'a göre 12 olgu derece I, 7 olgu derece II, 35 olgu derece III ve 38 olgu derece IV olarak değerlendirilmiştir.

Olguların çoğunluğu ve % 21'i (22 olgu) parietal lób yerleşimi göstermektedir. % 88'i supratentorial lokalizasyonludur. Bu bulgular ilgili kaynaklar ile uyumludur (9-13). Erkek: kadın oranı yaklaşık 3:2 dir. Bunun yanı sıra ileri yaş kümelerinde tümörün histopatolojik derecesi, yani malignitesi de yükselmektedir. 5 yaşından küçük 2 olguda DA ya da derece I tümörlüdür. Bu bulgularla ilgili kaynaklarla uyumludur.

Yaşama süreci açısından izlenebilen 59 olguda, postoperatif yaşam süresi ortalama 24,5 aydır. Erken dönemde eksitus olan olguların % 66'sı GM ya da derece IV astrositomlu olgulardır.

Prognostik faktör olarak gösterilen Scherer ikincil oluşumları 31 olguda saptanmıştır. Scherer pozitif olguların % 29 u AA veya derece III, % 71'i GM veya derece IV astrositomludur. Böylece Scherer bulgusu ile derece ve sınıflandırma arasında kötü bir ilişki saptanmış olup, ilgili kaynaklar ile uyum göstermektedir (18).

GM'lü olguların kimi histopatolojik özellikleri prognozda önemlidir. Bunlar homojen veya heterojen olması ile küçük veya büyük gözeli olmasıdır. Küçük gözeli homojen tür lenfoid doku tümörleri ya da metastatik tümörlerle karışabilir. Ayrıca tanıda GFAP, LCA gibi immün doku belirleyicileri yararlıdır (17). Dizide GM tanısı olan 38 olgunun 5 i küçük gözeli homojen tür, 33 ü büyük gözeli heterojen türdür. İzlenebilen 15 GM küçük gözeli tür 5 olgu, lenfomadan ayırmak ve tanıyı doğrulamak amacıyla GFAP ve LCA immün doku belirleyicileri uygulanmış ve GFAP (+), LCA (-) olarak değerlendirilmiştir. GM olgusunda ortalama yaşam süresi 6,5 ay iken, büyük gözeli türde 8,2 ay, küçük gözeli türde 4,8 aydır. Bu bulgularla ilgili kaynaklarla uyum göstermektedir (1-9).



Resim 3. Glioblastoma multiforme olgusu (DEÜTF 5519/90 10X H+E)

Sonuç olarak astrositomların derecelendirilmesi ve sınıflandırılması konusu günümüzde güncelliğini korumaktadır. Olgunun yaşı, cinsi, lezyonun yerleşim yeri, tümör boyutu yanı sıra mikroskopik bulgular prognoz açısından birlikte değerlendirilmelidir. Histopatolojik son sınıflamalar ve Scherer bulgularının prognoz ile daha anlamlı ilişkiler gösterdiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Percy AK, El ve bach LR, Okazaki H, Kurland LT. Neoplasm of central nervous system: Epidemiologic considerations. Neurology 1972;22:40-48.
2. Codd MB, Kurland LT. Descriptive epidemiologic of primary intracranial neoplasm. Pro Exp. Tumor Res 1985;29:1-11.
3. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of Tumours of the Nervous System, 5 th Edition. Londo: Edard Arnold. - 1989.
4. Fogelholm R, Untela T, Murros K. Epidemiology of central nervous system neoplasm: Aregional survey in central Finland. Acta Neuro Scan 1984;69:129-136.
5. Parisi JE, Scheithauer BW. Glial tumours. In: Nelson JS, Parisi JE, Schochet SS. Jr Editors. Principles and Practice of neuropathology, St Luis. Mosby 1993:123-183.
6. McKeever PE, Burger PC, Nelson J Introduction to Neuroncolgoy. In: NelsonJS, Parisi JE, Schochet SS Jr Editors. Principles and practice of Neuropathology. St Louis. Mosby 1993;109-122.

7. Salavati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando E and Nucci F. Report on radiation-induced gliomas. *Cancer* 1991;67:392-397.
8. Bailey P, Cushing HA A classification of the tumors of the gliom group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Philadelphia : JB Lippincott Co. 1926.
9. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HS, Adson AW. Symposium on a new and simplified concept of glioms. A simplified classification of gliomas. *Proc. Staff mett Mayo Clin* 1949;24:71-75.
10. Zülch KI Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System. International histological Classification of Tumors. No:21, Genova:WHO 1979;17-57.
11. Burger PC, Vogel FS. Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings, 2 nd Edition. Ne york: John Wiley and sons , 1982:226-266.
12. Burger PC. Malignant astrocytic neplasms: Classification, pathologic anatomy and response to treatment *Sem Oncol* 1986; 13:16-26.
13. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon JL, Kelly P. Grading of astrocytoma. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-2165.
14. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-268.
15. Canda MŞ. Nuclear DNA content of astrocytoma and grading. *Aegian Med. J.* 1983;12:55,74.
16. Canda MŞ. Astrositomların patolojisi ve derecelendirilmesindeki yeni görüşler. *İzmir Dev Hast Derg.* 1989;27:592-597.
17. Canda MŞ, Canda T, Kabadayı T, Güner EM, Acar DÜ, Mertol T. Anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme histopatolojik ayırıcı tanısı ve prognostik önemi (33 olgu). *Nöro Bil. Derg.* 1991;8 (1-2):24-27.
18. Scherer HJ. Structural development in gliomas. *Am. J. Cancer* 1983;34:333.
19. Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59:1617-1625.
20. Bigner SH, et al. Relationship between gen amplification and chromosomal devitions in malignant human gliomas. *Cancer Genet Cytogneet* 1987;29:165-170.
21. Forsyth PA, Sha EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Layton DD and Katzmarin JA. Supratentorial pilocytic astrocytoms. *Cancer* 1993;72:1335-1342.
22. Sasaki K et al Relationship between labeling indices of Ki-67 and Brd Urd in human malignant tumors. *Cancer* 1988;62:989-993.
23. Chozik BC, et al. Pattern of mutant p53 expression in human astrocytoma. *Cancer* 1994;73:406-415.