

OLİGODENDROGLİOMLAR HISTOPATOLOJİK VE İMMUNDOKUKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Dr. M. Şerafettin CANDA (*), Dr. Nagihan YALÇIN (*), Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU (*), Dr. E. Metin GÜNER (*), Dr. D. Ümit ACAR (*), Dr. Serhat ERBAYRAKTAR (*)

ÖZET: AMAÇ: Oligodendrogliomların histopatolojik özellikleri ile prognoz ilişkisinin yetersiz kaldığını gösteren bir çok çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı, modifiye Kernohan ile Smith derecelendirme yöntemlerinin karşılaştırılması, GFAP ve S100 immundokukimyasal boyanma özellikleri ve GFAP olumluluğu (+) ile prognoz arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 1985 ve 1994 yılları arasında DÜT Patoloji ABD'da yalın oligodendrogliom tanısı almış olan 9 olguya ait 14 operasyon materyalinin HE kesitleri yeniden ışık mikroskopi düzeyinde değerlendirildi ve parafin kesitlerine GFAP ve S100 immundokukimyasal boyaları uygulandı.

BULGULAR VE SONUÇ: Smith'e göre dizideki olguların % 7'si derece A, % 22 derece B, % 64'ü derece C, % 7'si derece D'dir. Olguların tümünde S100 ile olumlu boyanma saptanmıştır. GFAP gliofibriller oligodendrositlerde, minigemistositlerde ve gemistositik astrositlerde olumlu (+) göstermiştir. İlk operasyondaki immunreaktif tümör gözeleri ortalama % 61 iken ikinci operasyona ait biopsilerde % 67'dir. GFAP olumluluğu modifiye Kernohan yöntemine göre derece 1 olgularda % 60, derece II olgularda % 56, derece IV olgularda % 70'dir. Henüz yaşamını sürdüren 6 olgunun ortalama yaşam süresi 3.6 yıldır. GFAP olumluluğu ile kötü prognoz arasında ilişki saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Oligodendrogliom, GFAP

SUMMARY: PURPOSE: There are many studies which failed to correlate the histopathologic features of oligodendrogliomas with prognosis. The purpose of this study are to compare the grading system of Smith and modified Kernohan, and to investigate the correlation of GFAP, S100 Immunohistochemical staining properties and GFAP positivity with prognosis.

MATERIAL AND METHOD: This study comprises 14 operation materials of 9 patients histologically proven as pure oligodendrogliomas treated during the 9 year period from 1985-1994 in pathology department of University of Dokuz Eylül. The H+E sections are reexamined with light microscopy and the parafin sections are stained with GFAP and S100.

RESULTS AND DISCUSSION: According to Smith, 7% of cases were grade A, 22% with grade B, 64 % grade C and 7 % grade D. All cases were stained positively with S100. GFAP has shown positive staining in gliofibrillar oligodendrocytes, minigemistocytes and large gemistocytes. While there were immunoreactive cases with ratio of 61% in first operation, the ratio was 67% in second operation. GFAP positivity was 60 % in grade I cases, in 65% grade II cases, 56% in grade III and 70% in grade IV according to modified Kernohan system. The prognosis of 6 cases still in life is 3.6 years. As a result GFAP positivity indicates poor prognosis.

KEY WORDS: Oligodendrogliomas, GFAP.

GİRİŞ

Oligodendrogliomlardan gelişen beyin tümörleri, tüm gliomların % 15'ini oluşturur [1]. En sık 35-40 yaşlarında ayrıca çocuklarda da görülür. Her iki cinste de eşit olarak izlenir. Lokalizasyon açısından çoğunlukla supratentorialdir ve

frontotemporal bölgede yerleşim gösterir (2).

Oligodendrogliomların ilk olarak Penfield (1921), tarafından tanımlanmasından sonra bunların tümörlerine ilişkin tanımlamalar 1924 de Balley ve Hiller tarafından yapılmıştır (3). Daha sonra Bailey ve Cushing (1926), Balley ve Bucy (1929), Martin (1931) Greenfield ve Robertson (1993), Kernohan ve arkadaşları (1938, 1952) konuyu değişik açılardan ele alan çalışmaları yapmışlardır (3).

Histopatolojik bulgular ile prognoz arasındaki ilişki ise günümüze dek sürmektedir. Bu bakımdan Smith

* Patoloji ve Nöroşirürji Anabilim Dalları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnciraltı-izmir

**TABLO 1 : MODİFİYE KERNOHAN'A GÖRE
DERCELENDİRME ŞEMASI**

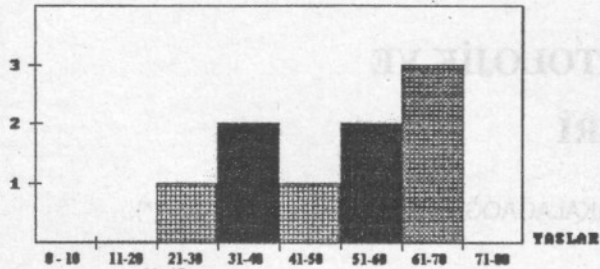
ÖZELLİKLER	1	2	3	4
Nekroz	-	-	-	+
Hücre yoğunluğu	+	++	+++	+++
Pleomorfizm	-	-	+	++
Mikrokist	-	-	+	+
Mitoz	1-3	1-3	2-5	5-...
Subpial infiltrasyon	-	-	-	+

**TABLO 2 : SMİTH'E GÖRE
DERCELENDİRME ŞEMASI.**

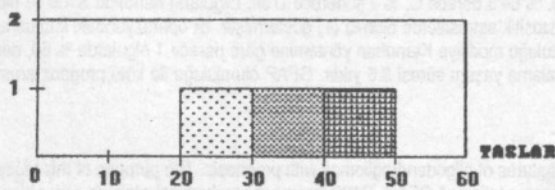
ÖZELLİKLER	A	B	C	D
Endotel proliferasyonu	++	--- --- +++	+	+
Nekroz	-	--- ++++	-	+
Nükleus/Sitoplazma	-	++ - + - - + -	-	+
Hücre yoğunluğu	-	++ ++ + + + + +	+	+
Pleomorfizm	-	++ ++ - - + + +	+	+

TABLO 3 : İLK OPERASYON YAŞLARI

OLGU SAYISI

**TABLO 4 : ERKEK HASTALARIN YAŞ DAĞILIMI**

OLGU SAYISI



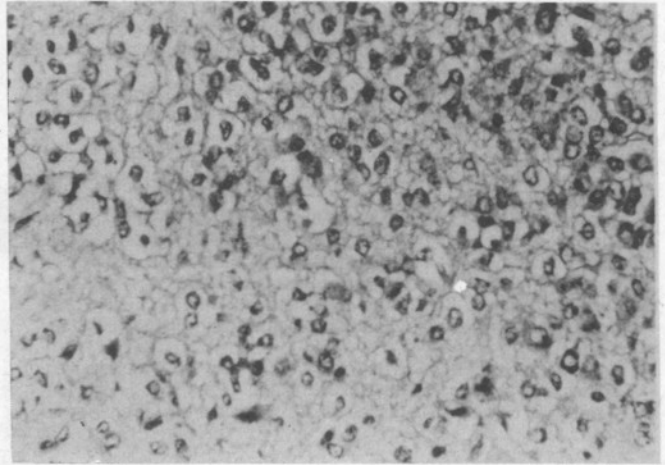
MT 1983'teki yayınında oligodendrogliomları histopatolojik bulgularına göre derecelendirmiştir (3). Ayrıca GFAP boyanma özelliklerine göre mikroskopik bulgular ile prognoz ilişkisini araştıran çalışmalar da vardır (4).

Bu çalışmanın amacı oligodendrogliomlarda histopatolojik ve immundokimyasal bulgular ile prognoz ilişkisini araştırmaktır.

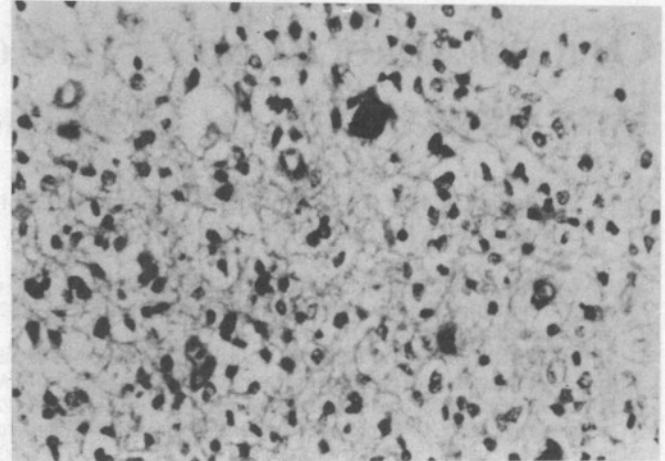
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaların gereğini oluşturan 9 olgu DEÜTF Patoloji Anabilim dalında 1994 öncesi saptanmıştır. Bu olguların HE kesitleri yeniden incelenmiş ayrıca yeni parafin kesitlere immunperoksidaz yöntemi ile GFAP, S100 (DAKO) uygulanmıştır.

GFAP 1/50, S100 1/300 dillüsyonlarda kullanılmıştır. Olgular Modifiye Kernohan ve Smith derecelendirme yöntemlerine göre derecelendirilmiştir (5-5) (Tablo 1 ve 2).



Resim 1: Oligodendrogliomda (Derece III) atipik tümör gözeleri ve kalsifiye psammom cisim (DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı, H+E X200 1240/93)



Resim 2: Oligodendrogliomda (Derece IV) atipik tümör gözeleri. (DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı, H+E X200 2694/91).

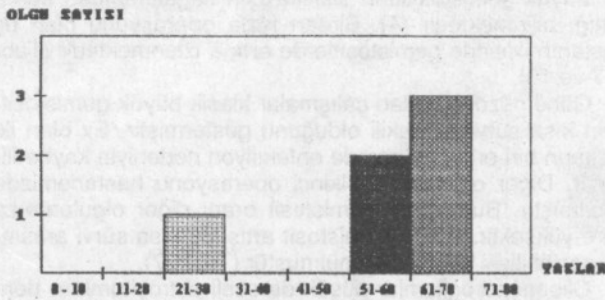
BULGULAR

Dizide yer alan 9 olgunun 3'ü erkek, 6'sı kadındır. Ortak yaş dizide 49.3'tür. Ortak yaş erkeklerde 34.6 kadınlarda 56.6'dır. Bunların yaş dağılımları Tablo 3, 4, 5'de gösterilmiştir.

Lokalizasyon açısından 3 olgu frontal bölgede, 2 olgu parietal, 1 olgu frontotemporal, 1 olgu parietookspital, 1 olgu bilateral frontoparietal, 1 olgu serebellar hemisferde lokalizedir (Tablo 6).

Pür oligodendrogliom tanısı alan 9 olguya ait 14 operasyon materyalinin preparatları değerlendirilmiştir. Olgulardan 1 tanesinin 4,2 tanesinin 2, diğerlerinin 1'er operasyon materyallerinin preparatları bulunmaktadır. Bunlar modifiye Kernohan ve Smith derecelendirme yöntemlerine göre (Resim 1,2) derecelendirilmiştir. Modifiye Kernohan yöntemine göre 1 tane derece 1 (%7), 4 tane derece 2 (%28), 8 tane derece 3 (%56), ve 1 tane derece 4 (%7), bulunmaktadır. Smith'e göre bir tane derece A (%7), 3 tane derece B (%21), 9 tane derece C (%63), ve bir tane derece D (%7) (Tablo 7).

TABLO 5 : KADIN HASTALARIN YAŞ DAĞILIMI



TABLO 6 : OLİGODENDROGLİOMLARIN LOKALİZASYONLARI.

	SOL	SAĞ	SOL ve SAĞ	TOPLAM OLGU
FRONTAL	1	2		
PARİYETAL	2			
FRONTOTEMPORAL		1		
PARİETOOKSİPİTAL	1		1	
FRONTOPARİYETAL				
SEREBELLAR	1			
TOPLAM	5	3	1	9

TABLO 7

OLGU SAYISI	OPERASYON SAYISI	M.KERNOHAN YÖNTEMİ	SMITH YÖNT.	GFAP (+) %	GFOC %	MINİ	GEMİ
1	I	II	B	60	30	60	10
	II	III	C	60	40	55	5
	III	III	C	40	30	60	20
	IV	III	C	50	35	60	15
2	I	III	C	80	38	50	20
	II	III	C	80	80	35	5
3	I	III	B	10	85	10	5
	II	III	C	60	78	20	10
4	I	II	C	80	65	30	5
5	I	I	B	60	50	30	20
6	II	IV	D	70	30	50	20
7	I	III	C	70	55	45	0
8	I	II	A	70	70	28	2
9	I	II	C	50	30	50	20

TABLO 8 : MODİFİYE KERNOHAN'A GÖRE DERECELENDİRİLMİŞ OLGULARDA GFAP OLUMLU (+) BOYANAN HÜCRELERİN ORANLARI.

GRADE	YÜZDELERİ	GFAP (+) %	GFOC %	MINİ %	GEMİ %
I	7	60	50	30	20
II	29	65	49	42	9
III	57	56	51	39	10
IV	7	70	30	50	20

Parafin kesitlere S100 ve GFAP uygulanmıştır, tüm olgularda S100 ile olumlu boyanma saptanmıştır. GFAP, morfolojik olarak farklı hücrelerde gliofibriler oligodendrositler (GFOC), mini gemistositler ve gemistositik astrositlerde olumlu (+) boyanma saptanmıştır. İlk operasyondaki biopsilerde GFAP immün reaktif tümör hücreleri ortalama % 61 ikinci operasyondaki biopsilerde % 67 olarak izlenmiştir. Bir olgunun 3 ve 4. operasyon biopsileri bulunmaktadır. Bunlarda GFAP olumluluğu (+) sırasıyla % 40 ve % 50 olarak izlenmiştir.

Modifiye Kernohan'a göre derece 1 olgularda GFAP olumlu boyanma oranı ortalama % 60, derece 2'de % 65, derece 3'te % 56, derece 4'te % 70'tir (Tablo 8). Smith'in derecelendirme yöntemine göre ise derece A'da % 75 derece B'de % 43, derece C'de % 63, derece D'de % 70 oranında olumlu boyanma saptanmıştır (Tablo 9).

Olguların 5 tanesine total, 4 tanesine subtotal eksizyon uygulanmıştır. Olgulardan 1 tanesi postoperatif ilk hafta içinde eksitus olmuştur. Diğer olguların tümüne ışın uygulanmıştır. Olguların 1 tanesine hem ışın hem de kemoterapi verilmiştir. Olguların yaşam süreleri 1 ve 8 yıl arasında değişmektedir. Ortalama 3.6 yıldır. Olguların 2 tanesi post operatif 3 ve 4. yıllarda eksitus olmuştur (Tablo 11).

TARTIŞMA

Oligodendrogliomlar astrositom ve glioblastomdan sonra üçüncü sıklıkta görülen gliomlardır (2). Büyük çoğunluğu supratentoryaldır ve ak maddeden kaynaklanırlar (1). Büyük oranda fronto-temporal lopta lokalizedir (2). Olgularımızın sadece 1 tanesi frontotemporal, lopta lokalizedir. Diğerleri, 3'ü frontal bölgede 2'si parietal, 1'i parietooksipital, 1'i bilateral frontoparietal, 1'i serbeller bölgede lokalizedir (Tablo 6).

Pek çok çalışmalar oligodendrogliomların derecelendirme yöntemlerinin histopatolojik özellikler ve prognoz korelasyonunda yetersiz kaldığını göstermiştir (5-6). Modifiye Kernohan derecelendirme yöntemi oligodendrogliomlar için 1949'da kullanılmaya başlanmıştır. Prognozu değerlendirmede Smith derecelendirme yöntemi uygundur. Smith'e göre pleomorfizm prognozun tanımlanmasında önemli bir özelliktir. 2 nöropatolog arasındaki uyumsuzluk Smith derecelendirme yöntemine göre % 5'ten az. Kernohan'a göre %

8'den çoktur. Histopatolojik özelliklerin azaltılmış olması Smith derecelendirme yönteminin bir avantajıdır. Mark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hücre dansitesi, nekroz, mikrokist, subpial infiltrasyonun prognozla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (2-5). Olgularımızın % 7'si Smith'e göre derece A, % 22'si derece B, % 64'ü derece C ve % 7'si derece D'dir (Tablo 9). Derece D ve C tümörlerinin birbirinden ayrımı oldukça güçtür. Daha sonra yapılan çalışmalar bunların yaşam süreleri arasında ayırım olmadığını göstermiştir. Bu nedenle derece B ve C'nin tek kombinasyon olarak kullanılabileceği savunulmuştur (2-5). Olgularımızdan birinin 1. operasyon materyalinde Kernohan'a göre derece 3, Smith'e göre derece B olarak sınıflandırılmıştır. 2. operasyon materyalinde de Kernohan'a göre derece 3, Smith'e göre derece C olarak sınıflandırılmıştır.

Yaş ve tümör derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Tümörün lokalizasyonu sağlığı etkilememektedir (4-9). Mitoz oranı, nekroz, sitolojik atipi, damar proliferasyonu yaşam süresi ile ilişkilidir. Mitoz ve nekroz regresyonda prognoztik bilgi amacı ile kullanılmaz (8).

**TABLO 9 : SMİTH'E GÖRE DERECELENDİRİLMİŞ
OLGULARDA GFAP (+)
BOYANAN HÜCRELERİN ORANLARI**

GRADE	YÜZDELERİ	GFAP (+) %	GFOC %	MINİ %	GEMİ %
A	7	70	70	28	2
B	22	43	55	33	12
C	64	63	46	40	11
D	7	70	30	50	20

**TABLO 10 : BİR VE
İKİNCİ BİOPSİLERDE
ORTALAMA GFAP
OLUMLULUĞUNUN (+)
ORANLARI**

OPERASYON	GFAP
1. OPERASYON	60
2. OPERASYON	67

TABLO 11

SMİTH DERECE	M.KERNOHAN DERECE	SÜRE (YIL)
C	III	4 (ex)
C	III	8
C	III	4
C	II	3
B	I	3
D	IV	3 (ex)
C	III	1
C	II	3

Oligodendrogliomlar S100 proteinine immunreaktifdir, Leu7 ile boyanabilir ve klasik formunda GFAP reaksiyonu yoktur (1-8). Oligodendrositlerin S100 ile nükleer ve sitoplazmik reaktivite göstermesi beyindeki berrak hücreli tümörlerden ayırmada yardımcıdır (9). Olgularımızın tümünde S100 ile olumlu (+) boyanma saptanmıştır. GFAP ile olumlu boyanma gösteren oligodendrogliomların morfolojik karakteristikleri gliofibriler oligodendrositler (GFC) ve minigemistositler olarak bilinir (4). Elektron mikroskopik çalışmalar pek çok oligodendrogliyal tümör hücrelerinin intermediate filament içerdiklerini göstermiştir (9).

Van der Meulen ve arkadaşlarının çalışmasında GFAP olumluluğunu (+) derece 3 oligodendrogliomlarda saptamışlardır. Bu nedenle anaplastik değişikliklerle GFAP olumluluğunun gösterilmesini önemli bir faktör olarak vurgulamışlardır (5-9). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu desteklenmiştir.

GFAP olumluluğu ile tümör derecesi ve histopatolojik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır (4). Olgularımızda GFAP olumluluğu ortalama derece 1 olgularda % 60, derece 2 olgularda % 65, derece 3 olgularda % 56, derece 4'de

% 70 olarak bulunmuştur.

Büyük gemistositlerin sıklıkla ışın sağaltımından sonra arttığı bilinmektedir (4). Birden fazla operasyonu olan üç hastanın ikisinde gemistositlerde artma izlenmektedir (Tablo 7 ve 10).

Günümüzde yapılan çalışmalar klasik büyük gemistositlerin kısa sürvi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ex olan iki olgunun biri erken dönemde enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer olgunun ise ikinci operasyonu hastanemizde yapılmıştır. Bu olguda gemistosit oranı diğer olgularımıza göre yüksektir. Bu da gemistosit artışı ile kısa sürvi arasında pozitif ilişki lehine düşünülmüştür (Tablo 7).

Oligodendrogliomlar düşük dereceli astrositomlara benzer ve infiltratif büyüme özelliği gösterir. Bu yüzden, seyrek olarak, tam eksizyon yapılabilir. On yıllık sürvi % 10-30'dur (10). Olgularımızın 5 tanesine total, 4 tanesine subtotal eksizyon uygulanmıştır. Olgulardan bir tanesi postoperatif bir hafta içerisinde eksizyon olmuştur. Diğer olguların tümüne cerrahi girişimine ek olarak ışın (RT) uygulanmıştır. Ayrıca olgulardan bir tanesine ek olarak kemoterapi verilmiştir.

Dizideki henüz yaşayan 6 olgunun ortalama yaşam süresi 3.6 yıldır. 2 olguda postoperatif 3. ve 4. yılda yitirilmiştir (Tablo 11). Sonuç olarak, dizideki olgu sayısı az olduğu için istatistiksel analiz yapılamamış olmakla birlikte, GFAP olumlu (+) boyanma hem mix oligoastrositlerin hem de oligodendrogliomlarda olabilir. Olgu sayısı az olmakla birlikte, diğer olgular da izlem halinde olup bunların gemistosit oranına göre önceden tahmin yürütülebilir.

KAYNAKLAR

1. Paris: JE, Scheithauer BW, Glial Tumors. Principles and Practice of Neuropathology. Eds, Nelson JS, Parisi JE, Schothet SS. St Louis, Mosby 1993, 123.
2. Chin HW, Hazel JJ., Kim TH, Webster JH. Oligodendrogliomas. Cancer 1980; 45:1458-1466.
3. Smith MT, Col LT, Usaf MC et al. Grading of oligodendrogliomas. Cancer 1983, 52:2107-2114.
4. Kross JM, Eden CGV, Stefanko SZ et al. Prognostic implications of glial fibriler asidic protein containing cell types in Oligodendrogliomas. Cancer 1990, 66:1204-1212.
5. Kros JM, Troost D, Van Eden CG et al. Oligodendroglioma, a comparison of two grading systems. Cancer 1988, 61:2251-2259.
6. Coons SW, Johnson PC, Peari DK et al. Prognostic significance of flow-cytometry deoxyribonucleic acid analysis of human oligodendrogliomas. Neurosurgery 1994, 34:680-687.
7. Burger PC, Rawlings CE, Cox EB et al. Clinicopathologic correlations in the oligodendroglioma. Cancer 1987, 59:1345-1352.
8. Sarker C, Roy S, Tanden PN et al. Oligodendroglioma tumors. cancer 1988, 61:1862-1866.
9. Brunner J.M., Neuropathology of malignant gliomas. Seminars in oncology 1994:21,126-138.
10. Wallner KE, Gonzales M, Shelire GE. Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation J. neurosurg. 1988, 68:684-688.