

ASTROSİTOMALARIN DAUMAS-DUPORT SİSTEMİNE GÖRE DERECELENDİRİLMESİ 100 OLGULUK RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY*, Uz. Dr. Ahmet BAYER*, Dr. Sibel ALTINOK BAYER*, Prof. Dr. Oktan EROL*

ÖZET: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1986-1993 yılları arasında tanı alan fibriller, gemistositik, protoplazmik astrositoma, glioblastoma olguları histopatolojik olarak yeniden incelenerek, yeterli materyali bulunan 100 olgu Daumas-Duport yöntemine göre iki ayrı gözlemci tarafından çift kör olarak değerlendirildi ve sonuçlar Kernohan yöntemi ile kıyaslandı. Daumas-Duport yöntemi dört morfolojik kriter (nükleer atipi, mitoz, endotel proliferasyonu, nekroz) in varlığı ya da yokluğunun saptanması temeline dayanmaktadır. Kolayca uygulanabildiği ve hastaların yaşam süreleri ile son derece uyumlu olduğu ileri sürülen bu değerlendirme yönteminde 0 kriter=grad I, 1 kriter=grad II, 2 kriter=grad III, 3 ve 4 kriter=grad IV olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle olgularımızın % 3'ü grad I, % 12'si grad II, % 16'sı grad III ve % 69'u IV grubunda yer aldı. Kernohan yöntemi ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında, Kernohan'a göre grad III kabul edilen 10 olgunun grad IV'e, grad II kabul edilen 3 olgunun grad III'e, grad I kabul edilen 1 olgunun grad II'ye yükseldiği görüldü. İki ayrı gözlemcinin çift körleme ile yaptığı değerlendirmede yüksek grad (III-IV) olguların % 90,6'sı düşük grad olguların % 73,3'ünde uyumlu sonuç elde edildi.

ANAHTAR KELİMELELER: Astrositoma, gradlama, Daumas-Duport, Kernohan.

SUMMARY: GRADING OF ASTROCYTOMAS ACCORDING TO DAUMAS-DUPORT SYSTEM: 100 CASES RETROSPECTIVE STUDY: Fibrillary, protoplasmic, gemistocytic, anaplastic astrocytomas and glioblastomas diagnosed at Uludağ University Medical Faculty Pathology Department between 1986-1992 were reevaluated histopathologically. 100 cases including adequate material were graded according to Daumas-Duport system by two observers. Results were compared to Kernohan system. Daumas-Duport grading system depends on presence or absence of four criteria including nuclear atypia, mitosis, endothelial proliferation, necrosis. In this system which is supported for application and corresponds with patients survival is accepted 0 criteria=grade I, 1 criteria=grade II, 2 criteria=grade III, 3 and 4 criteria=grade IV. When we graded our cases according to this system, %3 of cases were grade I, % 12 were grade II, % 16 were grade III and % 69 were grade IV. When the results of two systems were compared to each other, 10 cases Kernohan grade III were grade IV, 3 cases Kernohan grade II were grade III and 1 cases Kernohan grade I was grade II. Two observers correlated % 90.6 of high grade cases and % 73.3 of low grade.

KEY WORDS: Astrocytoma, grading, Daumaus-Duport, Kernohan.

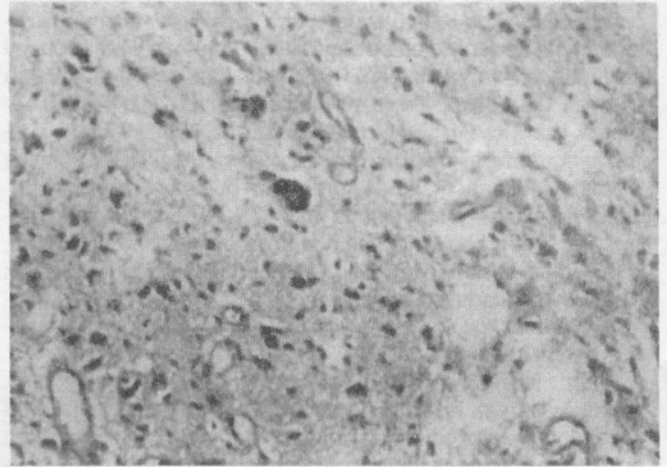
GİRİŞ

Astrositomalar gliomaların en önemli grubudur. Davranışları neoplastik hücrenin tipinden daha çok anaplazi derecesi ile bağlantılıdır. Bazı nöropatolojistler, özellikle cerrahi biyopsi materyaline uygulandığında gradlama sistemlerinin güvensiz olduğuna inansa da, başta Kernohan sistemi olmak üzere çok sayıda gradlama sistemi astrositomaların tedavisi-ni yönlendirmede temel olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

Mevcut gradlama sistemlerinde gradların ayırımı içim kesin patolojik kriterlerin bulunmaması, morfolojik özelliklerin değerlendirilmesinde subjektifliğe, anlamsız subgradların (grad 1-2, grad 2-3 gibi) ortaya çıkmasına yol açmıştır. Daumas Duport bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla, 1981 ve 1982 yıllarında astrositomalar için basit bir gradlama sistemi ileri sürmüştür. Bu sistemin aynı zamanda, seri stereotaktik biyopsilerde kullanılmaya uygun bir sistem olmasını amaçlamıştır (4). Geniş olgu serileriyle yapılan retrospektif çalışmalarla, kolay uygulanabilen, kişisel değerlendirme farklılıklarını azaltan, hastaların yaşam süreleri ile son derece uyumlu sonuçlar veren bir sistem olduğu savunulmaktadır (4,5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1986-1992 yılları arasında tanı alan astrositoma (fibriller, gemistositik, protoplazmik), anaplastik astrositoma, glioblastoma olgularının parafin bloklarından hazırlanan ve Hema-



Resim 1. Tümör hücrelerinde belirgin nükleer atipi (HE x 100)

toksilen-Eosin ile boyanan preparatları histopatolojik olarak yeniden incelendi. Yeterli materyali bulunan 100 olgu Daumas-Duport sistemine göre, iki ayrı gözlemci tarafından çift kör olarak değerlendirildi. Sonuçlar Kernohan sistemi ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandı.

Kernohan sistemi esas alınan kriterlerin varlığı ve yokluğunun yanında, azlığı ve çokluğunun belirlenmesi temeline dayanır (Tablo 1) (3).

Daumas-Duport sisteminde ise dört kriterin (Nükleer atipi, Mitoz, Endotel proliferasyonu, Nekroz) varlığı ve yokluğu belirlenerek Tablo 2'de belirtildiği gibi gradlanır.

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D.

TABLO 1: KERNOHAN GRADLAMA SİSTEMİ

Grade	Anaplazi	Hücre zenginliği	Mitozlar	Endotel proliferasyonu	Nekroz	Normal beyine geçiş bölgesi
I	Yok	Hafif	Yok	Minimal	Yok	Geniş
II	Minimal	Hafif	Yok	Minimal	Yok	Daha az geniş
III	>% 50 hücre	Artmış	Var	Daha sık	Sık	Daralmış
IV	Belirgin	Belirgin	Çok	Belirgin	Yaygın	Keskin sınırlı olabilir

Bu çalışmada olgularımızı Daumas-Duport sistemine göre gradlandırırken, araştırmacıların belirttiği esaslar göz önünde bulunduruldu (4). Hücrelerde belirgin hiperkromazi, şekil ve boyut farklılıkları görüldüğünde "nükleer atipi" olarak değerlendirildi. Minimal şekil ve boyut farklılıkları atipi olarak kabul edilmedi. Nükleol sayı ve büyüklükleri, kromatin paterni değerlendirilmeye alınmadı (Resim 1).

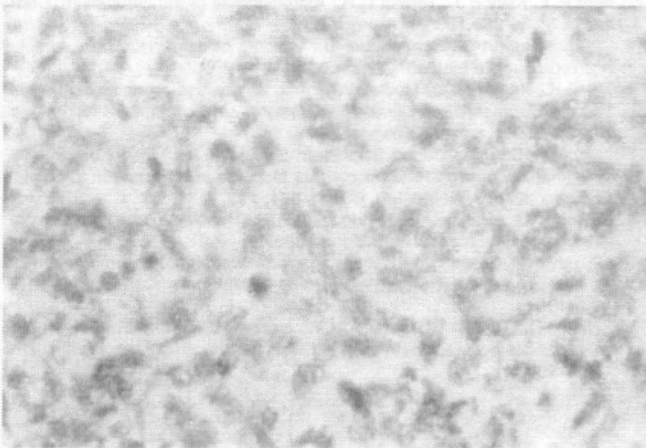
TABLO 2: DAUMAS-DUPORT GRADLAMA SİSTEMİ.

Grad	Bulunan kriter* sayısı
1	0
2	1
3	2
4	3-4

*Nükleer atipi, mitoz, nekroz, endotel proliferasyonu.

Mitozlar, normal ya da atipik olduğuna bakılmaksızın kaydedildi. Karyoreksis, piknoz ve artefaktların mitoz ile karıştırılmamasına dikkat edildi (Resim 2).

Endotel proliferasyonu, damar lümenleri düzensiz dizilmiş, kümeler oluşturmuş ve sıklıkla sitolojik atipi gösteren endotel hücreleri ile döşeli olduğunda kaydedildi. Yeni kapiller oluşumları sonucu damar sayısının artışı ve tek katlı en-



Resim 2. Tümör hücrelerinde mitotik figürler (HE x 200)

dotel hücreleriyle döşeli damar yapıları değerlendirilmeye alınmadı (Resim 3).

Nekroz, sadece belirgin olduğunda kaydedildi. Tek hücre nekrozları değerlendirmeye alınmadı (Resim 4).

Açıklanan bu kriterlerden herbirinin varlığı konusunda şüpheye düşüldüğünde o kriter yok kabul edildi.

BULGULAR

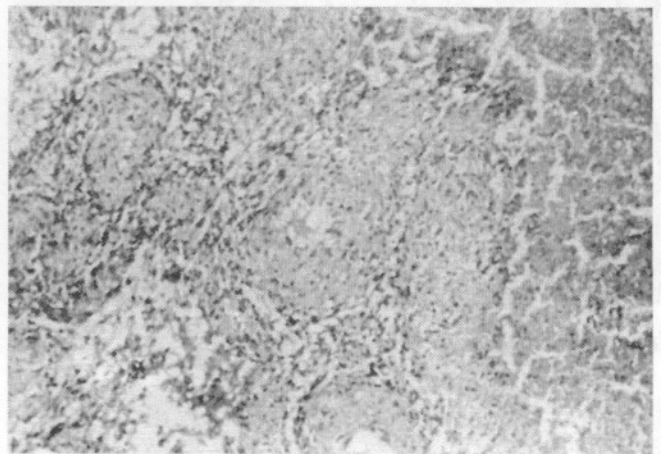
Daumas-Duport sistemine göre değerlendirdiğimizde 3 olgu 0 kriter ile grad I, 12 olgu 1 kriter ile grad II, 16 olgu 2 kriter ile grad III, 28 olgu 3 kriter ile grad IV ve 41 olgu 4 kriter ile grad IV grubunda yer aldı (Tablo 3).

Kernohan sistemi ile elde edilen sonuçlarla kıyaslandığında Kernohan'a göre grad III kabul edilen 10 olgunun grad IV'e, grad II kabul edilen 3 olgunun grad III'e grad I kabul edilen 1 olgunun grad II'ye yükseldiği görüldü.

Daumas-Duport yöntemine göre iki gözlemcinin çift kör olarak yaptıkları değerlendirmeler kıyaslandığında toplam 13 olguda uyumsuzluk görüldü. Yüksek grad (III-IV) olguların 8 tanesinde uyumsuzluk oldu. Geri kalan olgularda yani olguların % 90,6'sında ise uyumlu sonuç elde edildi. Düşük grad (I-II) olguların 5 tanesinde sonuçlar farklı idi. Bu olgularında %73,3'ünde uyumlu sonuç elde edildi. Olguların 4 tanesinde grad II-III uyumsuzluğu görüldü.

TARTIŞMA

Astrositomaların gradlanması prognozu belirlemede önemlidir. Fakat bu konuda bazı sorunlar bulunmaktadır. Önemli bir sorun yanlış örneklemedir. Özellikle küçük biyopsilerin değerlendirilmesinde eğer doku lezyonun periferinde veya sınırdan alınmış ise daha düşük gradla tanımlanabilir.



Resim 3. Damar duvarında belirgin endotel proliferasyonu ve geniş nekroz alanı (HE x 100)

TABLO 3. DAUMAS-DAUPORT SİSTEMİNE UYGUN OLARAK GRADLANDIRILDIĞINDA 100 OLGUDA KRİTERLERİN DAĞILIMI

	0 kriter 3 hasta	1 kriter 12 hasta	2 kriter 16 hasta	3 kriter 28 hasta	4 kriter 41 hasta
Nükleer atipi	0	12	16	28	41
Mitozlar	0	0	11	21	41
Nekroz	0	0	4	27	41
Endotelial atipi	0	0	1	18	41
			8		

Doğru gradlamanın yapılabilmesi için görüntüleme yöntemlerinin yardımı ile uygun doku örneklerinin alınması gerekir (6,7). Bir diğer sorun tümörün yerleşimidir. Derin beyin dokularında yerleşen, eksizyonu güç olan tümörlerde prognoz histolojik graddan bağımsızdır ve kötüdür (1,4,6). Ayrıca tümörleri histolojik olarak gradlandırırken kesin patolojik kriterlerin bulunmaması subjektifliğe neden olmaktadır. Daumas-Duport gradlama sistemi bu sorunu çözmek amacıyla oluşturulmuş IV gradlı bir sistemdir (4). Nükleer atipi mitoz nekroz endotel proliferasyonu gibi varlığı ve yokluğu kolaylıkla ayırd edilebilen, subjektifliği çok az olan kriterlere dayanmaktadır (4,5,8,9). Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre fibriller, protoplazmik, gemistositik astrositoma, anaplastik astrositoma ve glioblastomalarda kullanılabilir, spesifik astrositomalar ve pilositik astrositomalarda uygulanmaz (4).

Daumas Duport 287 olguluk çalışmasında bu sistemle olguların % 0,7'sini grad I, % 17'sini grad II, % 18'ini grad III ve % 65,3'ünü grad IV olarak değerlendirdi. İki gözlemci tarafından çift kör olarak yapılan bu değerlendirmede sonuçlar, yüksek grad (III-IV) olgularda % 96, düşük grad (I-II) olgularda % 81 oranında uyumludur. En büyük uyumsuzluk grad II olgularda ve mitozun saptanmasında görülmüştür. Daha

yüksek gradlarda mitozlar çok sayıda bulunduğundan uyumsuzluk olmamıştır. Nükleer atipi subjektif bir kriter gibi görünüyorsa da gözlemciler arasında görüş birliği oranı yüksek bulunmuştur (4).

Kernohan gradlama sistemi de IV gradlı bir sistemdir. Ancak bu sistem grad I ile II ve grad III ile IV arasında ayırımı sağlayacak kesin kriterler içermemektedir (1,4,5). Bu nedenle Kernohan'a

göre grad I ile II grad III ile IV olan olguların yaşam süreleri de benzerlik göstermektedir.

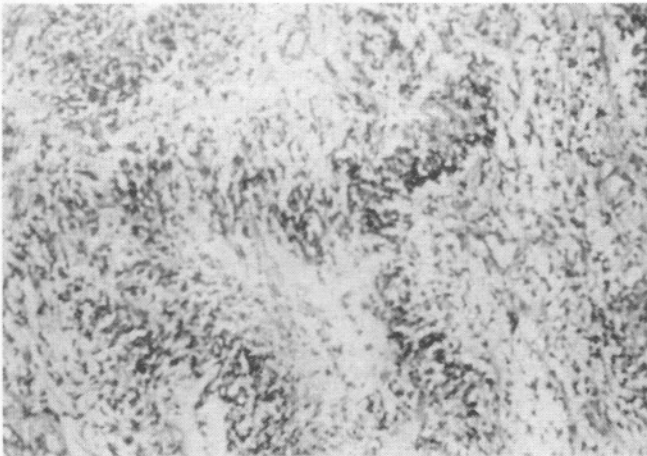
Daumas-Duport sistemi bu eksikliği gidermekte ve grad I ile II ve III ile IV olguların birbirinden ayırımını sağlamaktadır. Daumas-Duport'un ve Scheithauer 287, Tai ve ark. 251 olguluk çalışmalarında bu sistem ile elde edilen gradların olguların yaşam süreleri ile uyumlu olduğunu saptamıştır (4,5).

Bizim çalışmalarımızda da Daumas Duport' a göre grad IV olarak kabul edilen olgular Kernohan'a göre III ve IV, grad II kabul edilen olgularda Kernohan'a göre grad I ve II olguları içeriyordu. İki gözlemci arasında 13 olguda farklı sonuç elde edildi. Yüksek grad olgularda % 90,6, düşük grad olgularda % 73,3 oranında, uyumlu sonuç elde edildi. Uyumsuzluk en fazla mitoz saptanmasında ve en az nükleer atipi konusunda oldu. Hastaların sürveleri konusunda bilgi edinemediğimiz için gradları ile kıyaslama olanağımız olmadı.

Sonuç olarak, kendi bulgularımız ve literatür bilgileri ışığında, Daumas Duport sisteminin astrositomalar gradlanmasında bütün sorunları ortadan kaldırmamakla birlikte basit ve subjektifliği azaltan bir sistem olduğu gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Russell D.S., Rubinstein L.J.: Pathology of tumors of the nervous system. Fifth Ed. Edward Arnold, London, Melbourne, Auckland. 1989.
2. Silverberg S.G.: Principles and practice of surgical pathology. Second Ed. Vol II. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne. 1990.
3. Hayostek C., Shaw E., Scheithauer B., O'Fallon J., Weiland T.L., Schomberg P.J., Kelly P.J., Teresa C.H.: Astrocytomas of the cerebellum. Cancer 72:3:856-869,1993.
4. Daumas-Duport C., Scheithauer B.: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer 62:2152-2165, 1988.
5. Tai S. K., Halliday A.L., Hedley-Whyte T., Kovey K.: Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. J Neurosurg 74:27-37;1991.
6. Kelly P.J., Daumas-Duport C., Kispert D., Kall B.A., Scheithauer B., Illig J.J.: Imaging based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasm. J. Neurosurg, 66:865-874, 1987.
7. Nelson J.S., Parisi J.E., Schochet S.S.: Principles and practice of neuropathology. Mosby, New York, 1993.
8. Burger P.C., Green S.B.: Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 56:1617-1625,1987.
9. Schiffer D., Chio A., Giordana M.T., Leone M., Sofietti R., Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astrocytoma. Cancer 61:1386-1393,1988.



Resim 4. Nekroz ve nekroz çevresi psödopalizad oluşumu (HE x 100)