

Rekürrens Gösteren 45 Supratentorial Astrositom Olgusunun Analizi

Dr. Gülçin Altınok *, Dr. Behsan Önel *, Dr. İsmail Çelik **, Dr. Hakan Oruçkaptan ***

ÖZET

Çalışmamızda 1984-1995 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tanı alan ve takip edilen 45 supratentorial yerleşimli diffüz infiltratif astrositom olgusunda yaş, cinsiyet grade, lokalizasyon, semptomların süresi ve niteliği gibi parametrelerin hayatta kalmaya olan etkileri araştırılmıştır. Ayrıca radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) verilen ve takip edilen vakaların 2. operasyon materyallerinde tümör ve çevre beyin dokusunun gösterdiği morfolojik değişiklikler incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Astrositom, radyasyon, radyoterapi, kemoterapi, prognoz

GİRİŞ

Astrositomlar, astrositik hücrelerden köken alan ve serebral hemisferler, beyin sapı, spinal kord, veya serebellumda yerleşimli olan glial tümörlerdir. Bulundukları yere bağlı olarak fokal nörolojik bulgulara veya kafa içi basınç artışına sebep olabilirler. Klinik davranışları, histolojik karakterlerine olduğu kadar yerleşim yerlerine, diffüz veya sınırlı olmalarına, cerrahi olarak ulaşılabilirliklerine ve intrinsek biyolojik özelliklerine de bağlıdır. Diffüz astrositomlar grade'leri II ile IV arasında değişen, anaplastiye meyilli ve prognozları kötü olan tümörlerdir. İnfiltratif tarzda büyüdükleri için her zaman tam olarak çıkarılmaları mümkün olmamakta ve tedaviye KT ve RT eklenmektedir.

RT uygulanan malign glial tümörler ile ilgili olarak şimdiye kadar çeşitli araştırmalar yapılmış ve birtakım prognostik göstergeler ileri sürülmüşse de bunların çok azı yaş, tümör lokalizasyonu, ve eksize edilen tümör miktarı (total/subtotal/biyopsi) bakımından uniform kriterlere sahiptir (1). Çocukluk çağı ile erişkin yaş grubu astrositomlarının gösterdikleri prognoz oldukça farklıdır. İnfratentorial astrositomlar ve optik gliomlar gibi tümörlerin hayatta kalım süreleri supratentorial diffüz astrositomlara göre daha uzundur. Bu nedenlerle, ayrı gruplar içerisinde incelenmeleri gereklidir. Yapılan araştırmalarda hasta grubunu belirlerken bu gibi hayatta kalımı direkt etkileyen hususlar gözönüne alınmalıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı'nda 1984-1995 yılları arasında ilk operasyonu takiben RT ve KT verilen 45 vakanın ikinci operasyon materyallerinde tümör ve çevre beyin

SUMMARY

Analyses of the 45 recurrent cases of supratentorial astrocytomas

In this study forty-five cases of supratentorial diffuse infiltrative astrocytoma which were diagnosed and followed up in Hacettepe University, Faculty of Medicine between the years of 1984-1995, are reviewed to observe the prognostic significance of age and sex of the patients, the localization and grade of the tumors and the duration of the symptoms. After having received chemotherapy and radiotherapy, the morphological changes within the tumor and the nonneoplastic brain parenchyma is observed.

Key words: Astrocytoma, radiotherapy, chemotherapy, radiation, prognosis.

dokusunun gösterdiği morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Tümü supratentorial yerleşim gösteren ve subtotal rezeksiyon yapılmış erişkin yaş grubu diffüz infiltratif astrositom olgularından oluşan vakalarımız Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) St. Anne/Mayo sistemini esas alan dördü sınıflamasına göre grade'lenmiştir. Nükleer atipi, mitoz, vasküler endotelial proliferasyon ve nekrozdan oluşan 4 morfolojik kriterin varlığı ya da yokluğu ile grade'e karar verilmiştir. Bu dört kriterden yalnızca biri varsa Grade II, iki kriter varsa Grade III, ve üç ya da dört kriter varsa Grade IV olarak kabul edilmiştir (2,3). Bu şekilde sınıflandırılan 45 vakanın 19'su Grade II, 6'sı Grade III, ve 20'si Grade IV astrositomadan oluşmaktadır. Dokular %10'luk formaldehitte tesbit edildikten sonra, hazırlanan parafin bloklardan yapılan 6-8 µm kalınlığındaki kesitlere rutin H+E'nin yanısıra, fibrin için Fraser-Lendrum metodu, myelin için Heidenhain metodu ve fibrozis için Gomori'nin tek kademeli Trichrom metodu uygulanmıştır.

Hastaların hepsine verilen KT protokolü aynı olup, CCNU (120-200 mg/m²) procarbazine (100-150 mg/m²) ve vincristin (1.4-2 mg/m²) kullanılmıştır. Tüm hastalar H.Ü.T.F. Radyasyon Onkolojisi A..D. tarafından konsülte edildikten sonra yurtiçi veya yurtdışı çeşitli merkezlerde toplam 5000-6000 rad RT almışlardır. Genel olarak uygulanan tedavi dozları konvansiyonel olup, 5 veya 6 hafta süreyle fraksiyon başına 180-200 cGy arasında değişmektedir.

Bu çalışmada yaş, cinsiyet, grade, lokalizasyon ve semptomların niteliği gibi hayatta kalımı etkileyebilecek bireysel farklılıkları değerlendirmek için log rank sistemi

* HÜTF Patoloji AD

** HÜTF Medikal Onkoloji AD

*** HÜTF Beyin Cerrahisi AD

ve hayatta kalım süreleri için de Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır (4,5).

BULGULAR

Vakalarımızın % 68'i erkek ve % 32'si kadın olup, radyolojik olarak saptanan tümör; sırasıyla en çok frontal, frontotemporal ve oksipital loblarda yerleşim göstermektedir. Ancak bu bulguların prognoza bir etki si olduğu gösterilememiştir. Elli yaş üzerindeki hastalar da prognozun gençlere oranla daha kötü seyrettiği saptanmıştır ($p<0.05$). Prognoza etki eden ikinci parametre ise grade'dir. En iyi prognoz Grade II'de izlenmektedir. Log-rank testi ile birbiriyle karşılaştırdığımızda Grade II'lerin hem Grade III'lerden ($p=0.028, <0.05$), hem de Grade IV'lerden ($p=0.000, <0.05$) daha uzun yaşadıkları ve Grade III'lerin de Grade IV tümörlere göre daha iyi prognozlu oldukları ($p=0.03, <0.05$) saptanmıştır.

İstatistiksel olarak diffüz infiltratif astrositom olgularında hasta yaşının 50'nin altında olması ve tümörün Grade II olarak tanı alması ile 1 yıllık hayatta kalım % 85.3, yıllık hayatta kalım % 46, ve 5 yıllık hayatta kalım % 24 olarak hesaplanmaktadır (tablo I).

Serimizdeki rekürrens gösteren malign glial tümörlerin 19'u Grade II astrositom vakası olup, bunlardan 5'i Grade III'e, 6'sı grade IV'e dönerken, 8'i ilk operasyonda olduğu gibi Grade II olarak kalmıştır. Grade II olarak kalan grup için median hayatta kalım süresi 54 ay iken, Grade III ve IV'e ilerleme gösteren her iki grup için bu süre 24 ay olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ilk biyopsileri Grade II olarak tanı almış grupta progresyon % 58 olarak bulunmuştur. Gruplar birbiriyle log-rank testi ile karşılaştırıldığında; gerek Grade II olarak kalan, gerekse Grade II'den III'e ilerleme gösteren gruplar; Grade III'den IV'e çıkan veya Grade IV olarak kalan gruplara oranla daha uzun hayatta kalım süresi göstermektedir ($p=0.0455$ ve $p=0.035$).

Literatürde epilepsi ve başağrısı ile başvuran hastaların daha çok düşük grade'li astrositom olguları olduğu ve daha uzun hayatta kalım sürelerine sahip oldukları belirtilmektedir. Grade III ve IV astrositomlar ise başağrısından fokal veya yaygın nörolojik bozukluklara kadar çeşitli klinik tablolar sergileyebilmektedir (2). Yaptığımız çalışmada Grade II olguların % 52'si epilepsi ile başvurmuştur ve bu olguları % 42'sinin 3 yıl veya daha fazla yaşadığı saptanmıştır. Grade III ve IV olguları

ise sırasıyla % 60 ve % 70 oranında nörolojik defisit ve mental bozuklukla başvurmuştur. Bu şekilde başvuran, grade III'lerin % 14'ü için 3 yıllık sağkalımdan sözede bilmek mümkün iken grade IV'lerin hepsi 10 ay içinde eksitus olmuştur.

MİKROSKOPİK BULGULAR

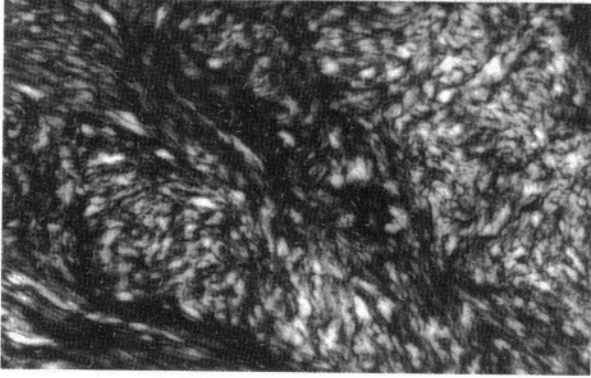
Tüm vakaların RT öncesi ve sonrası biyopsi materyalleri incelenmiş ve WHO'ya göre tekrar grade'lenmiştir. Progresyon gösteren vakaların ikinci operasyon materyallerinde; grade artışının yanı sıra tümör içi ve çevresi beyin dokusunda izlenen morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Biri grade III, ikisi grade IV olmak üzere üç vakanın 5 ve 6 ay sonraki ikinci biyopsilerinde yaygın sarkomatöz değişiklikler saptanmıştır (resim 1). Retikülin boyası ile teyit edilen sarkomatöz alanlarda arada kalan nöronlar dikkati çekmektedir. Bu alanların mononükleer hücre ve makrofajlardan zengin eski biyopsi yerine ait gliomezenkimal skar alanlarından ayırdedilmesi gerekmektedir. RT sonrası tümör içi ve tümör çevresi dokuda perivasküler fibrozis ve hyalinizasyon dikkati çekmektedir. İki operasyon arası süre 3 ay ile 1 yıl arası olan vaka grubunda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, peteşiler, telenjiyektaziler, ve fibrin ekstrasvazasyonu izlenirken, 1 yılın üzerindeki vaka grubunda fibrinoid nekroz, fibrin depolanması, perivasküler fibrozis, telenjiyektaziler (resim 2 ve 3) fokal irregüler kalsifikasyonlar ve endotel dejenerasyon dikkati çekmektedir (tablo II)

Erken dönemde görülen vasküler lezyonların, geç dönemde görülenlerin aksine dejeneratif nitelikte olmadıkları gözlenmiştir. Erken dönemde tümör çevresi kortekste kayda değer bulguya rastlanmaz iken, geç dönemlerde nöronal kaybın yanı sıra nöronlarda yapısal dejenerasyon görülmektedir. Ayrıca beyaz cevherde erken dönemlerde güve yeniği tarzında yerel alanlarda myelinde soluklaşma, ve fokal vakuolizasyon gözlenirken geç dönemlerde diffüz vakuolizasyon, demyelinizasyon ve çarpıcı astrogliosis alanları dikkati çekmektedir. İzlenen morfolojik bulgular literatürdeki yayınlar ile uyum göstermektedir. (6-10).

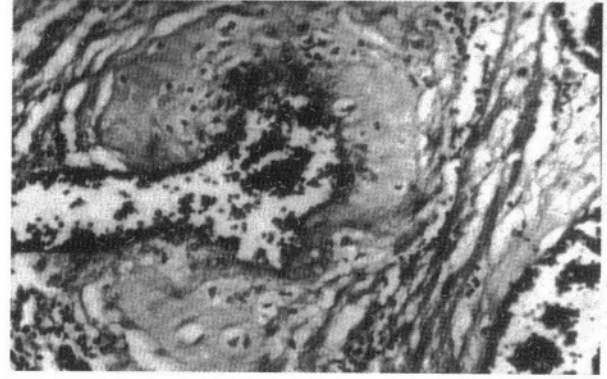
Vakaların hiçbirinde çevre beyin dokusunu tutan bir radyonekroz saptanmamıştır. Ancak 3 vakamızda RT sonrası ilk 6 ay içinde geniş kanama ve yaygın tümör nekrozu alanları bulunmuştur. Bir vakamızda da 1 yıl

Tümör Tipi	Ortalama Yaş	1 yıllık yaşam	3 yıllık yaşam	5 yıllık yaşam	8 yıllık yaşam	Median survival
Grade II	33 yaş	% 85	% 46	% 24	% 14	36 ay
Grade III	42 yaş	% 80	% 34	% 15	% 0	21.6 ay
Grade IV	45 yaş	% 30	% 0	% 0	% 0	12 ay

Tablo I: Tümör grade'i ile hayatta kalım arasındaki ilişki



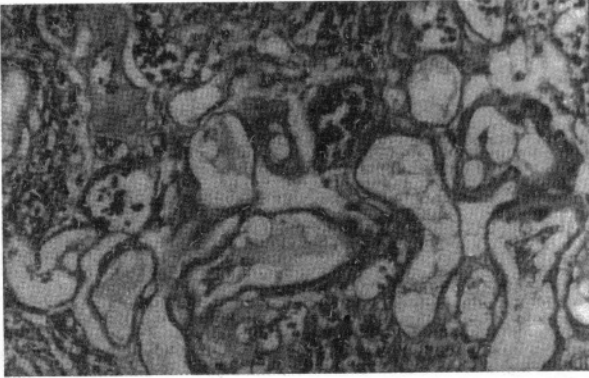
Resim 1: İlk operasyon materyalinde grade III olan vakanın radyoterapiden 6 ay sonraki ikinci operasyon materyalinde yaygın sarkomatöz değişiklik (Retikülin, X115)



Resim 2: Radyoterapi sonrası damar duvarında belirgin fibrozis ve hyalinizasyon (H+E, X230)

RT Sonrası Postop. dönem		Erken Dönem (4 ay - 1 yıl)	Geç Dönem (1 yıl veya daha geç)
Beyaz Cevher	Fokal Demyelinizasyon	% 73	% 90
	Astroglıozis	% 78	% 88
Korteks	Nöron Dejenerasyonu	% 56	% 75
	Nöron Kaybı	% 56	% 75
	Kalsifikasyon	% 5	% 25
Damar Değişiklikleri	Fibrin Ekstravazasyonu	% 60	% 13
	Perivasküler Hücre İnfiltrasyonu	% 80	% 44
	Fibrinoid Nekroz	% 0	% 40
	Hyalin Kalınlaşma	% 48	% 75
	Trombotik Oklüzyon	% 25	% 38
	Kalsifikasyon	% 13	% 22
	Telenjektazi	% 60	% 75
	Vasküler Endotelial Proliferasyon	% 33	% 38
	Perivasküler Fibrozis	% 40	% 38

Tablo II :



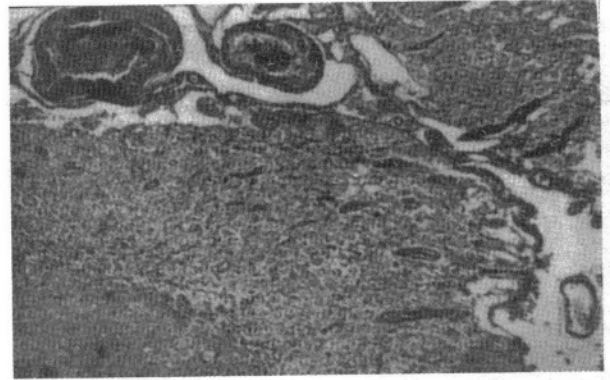
Resim 3: Radyoterapi sonrası izlenen telenjektazilere bir örnek (H+E, X230)

sonra tümör dokusuna komşu kortikal bölgede laminar nekroz ile karakterize görünüm saptanmıştır. (resim 4). Bu lezyonun genel olarak global iskemi sonucu meydana geldiği bilinmekte beraber, bu şekilde RT alanına komşu kortekste ortaya çıkışı ilginç bulunmuştur. Bu beraberliğin aynı vakada izlenen trombotik oklüzyonlar ve hyalin kalınlaşma gibi vasküler lezyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

TARTIŞMA

Diffüz astrositomların zaman içinde progresyon gösterip, Grade II den Grade III veya IV'e dönüşebileceği bilinmektedir. Literatürde progresyon gösteren vakalar Grade II'lerin % 87 sini oluştururken bu sayı bizim vaka grubumuzda % 58 dir. Bu şekilde progresyon yıllar içinde ortaya çıkabileceği gibi daha başlangıçta küçük fokal bir odak halinde de bulunabilir. Bu nedenle tümörden çok sayıda örnek alarak değerlendirme yapılmalıdır. Literatürde Grade II astrositomların postoperatif 5 yıllık hayatta kalım hızı subtotal rezeksiyon sonrası % 38 iken total rezeksiyon ve RT sonrası % 70 lere çıkmaktadır (11). Bizim vaka grubumuzda subtotal rezeksiyon yapılan ve RT uygulanan Grade II lerin 5 yıllık hayatta kalım hızı % 24 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda prognozu etkileyen en önemli parametrelerin yaş ve grade olduğu ortaya çıkmıştır. Teşhis aldığı anda hastanın 50 yaşın altında olması ve tümörün Grade II olması iyi prognoza işaret etmektedir. Ayrıca grade II olgularımızın % 52 sinin epilepsi ile başvurduğu ve bunların % 42 sinin 3 yıl veya daha fazla yaşadığı gözlenmiştir.

Günümüzde yerleşmiş tedavi protokollerinin her hastaya uygulanması nedeniyle kontrol grupları ile karşılaştırarak RT nin tümör ve çevre dokusuna olan etkilerini incelemek mümkün değildir. RT nin etkileri kümülatif olduğu için erken ve geç dönem etkileri olarak ikiye ayrılmaktadır (6,8). RT uygulaması sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar genellikle ödeme bağlı olup kortikosteroidlerle kontrol altına alınmaktadır. RT sonrası ilk birkaç aydan 5-10 yıla kadar uzayan bir süre içerisinde görülen etkiler ise degeneratif nitelikte olup geri dönüşümsüz niteliktedir. Literatürde total doz 5000-



Resim 4: Leptomeningeal damarlardan birinde trombüs ve kortekste lineer tarzda laminar nekroz (H+E, X28)

5500 radı ve günde fraksiyon başına 200 cGy'yi geçmedikçe tümör çevresi beyin dokusunda radyonekroz riski bulunmamaktadır (7).

Bu çalışmanın sonucunda genel olarak günümüzde astrositoma uygulanan RT ve KT nin tümörde yaygın koagülasyon nekrozuna ve kolla jenizasyona neden olduğu ortaya konmuştur. Histolojik kesitler incelenirken karşılaşılan sorunlardan biri izlenen nekrozun, sıklıkla RT uygulanmamış bir glioblastoma multiformede de yaygın olarak görülebilesidir. Literatürde bu iki tip nekrozun en belirgin farkı olarak tümör içi ve çevre beyin dokusunda izlenen çarpıcı vasküler lezyonlar gösterilmektedir (12). Bizim çalışmamızda da ilk operasyon materyalinden farklı olarak yaygın tümör nekrozu gösteren vakaların ikinci operasyon materyallerinde tümör çevresi beyin dokusunda telenjektaziler, perivasküler fibrin ekstrasvazasyonu ve depolanması, hyalen kalınlaşma ve perivasküler nononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çekmektedir.

Vakaların Grade'lerinde artmanın yanısıra 3 vakada sarkomatöz değişiklikler dikkati çekmiştir. Bu vakalarımız ikinci operasyondan sonra 9 ile 12 ay içinde kaybedilmişlerdir. Literatürde RT sonrası sarkomatöz değişiklik gösteren astrositomlar bildirilmiş (6,12,14) ve hayvan deneyleri ile aynı teori ispatlanmaya çalışılmıştır (15). RT olan hastalarda sarkomatöz değişikliklerin ve meningeal sarkomlar gibi tümörlerin sık görülmemesi bu hastaların hayatta kalım sürelerinin kısa olmasına bağlanmıştır (14).

RT sonrası beyaz madde daha sık olmak üzere, hem beyaz hem de gri madde etkilenmektedir. Nöronlarda glial ve endotelial hücrelerde dejenerasyon ile parankimde solukluk ve vakuolizasyon ortaya çıkmaktadır. Vakalarımızda özellikle geç dönemde nöronlarda dejenerasyon ve seyrekleşme şeklinde nonspesifik bulgular izlenmiştir. RT sonrası erken dönemde güve yeniği tarzında myelinde soluklaşma ve vakuolizasyon izlenirken, geç dönemde nöronlarda demyelinizasyon alanları daha yaygın olarak gözlenmiştir. Literatürde selektif diffüz demyelinizasyonun RT nin yanısıra kronik olarak devam eden serebral ödemin sonucu olduğu ileri sürülmektedir. RT sonrası kapiller yapıların ve

sonuçta serebrovasküler permeabilitenin bozulması ile meydana gelen iskeminin ödem halini sürekli indüklediği düşünülmektedir (6,12).

Vakalarımızın hiçbirinde tümör çevresi beyin dokusunda radyonekroz gözlenmemiştir. Yalnız bir vakada, RT den 1 yıl sonra aynı bölgede beyaz cevherde nükseden tümöre komşu ancak tümör içermeyen serebral kortekste laminar nekrozun ortaya çıkışı ilginç bulunmuştur. Literatürde buna ilişkin vaka sunumu bulunamamıştır. Ancak tavşanlarla yapılan bir çalışmada yüzey dozu 7000 rad olacak şekilde deuterium ışınlanması sonucu serebral kortekste laminar nekrozun ortaya çıktığı gösterilmiştir (16). Bu vakamızda laminar nekrozun yanısıra diğer vakalarda izlenen nitelikte vasküler lezyonların ve trombotik oklüzyonların da mevcudiyeti nedeniyle bahsedil meye değer bulunmuştur.

Literatürde ışık mikroskopi ile görülemeyen kapiller düzeydeki değişiklikler elektron mikroskobu ile araştırılmış ve RT sonrası 1-3 ay gibi kısa süreler içinde beyin kapiller bazal laminalarında kalınlaşma ve ayrılmalar saptanmıştır. Glial hücrelerin nükleik asit metabolizmasındaki ve morfolojilerindeki değişikliklerin RT nin direkt etkisinin yanısıra kapiller yetmezliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17). Kapillerler, arterioller ve küçük arterlerden oluşan mikrovasküler çatının arterlere oranla daha radyosensitif olduğu, özellikle küçük damar endotellerinin hasar gördüğü deneysel çalışmalarla desteklenmektedir (18). Bizim vakalarımızda da radyoterapi sonrası tümör içi ve çevre beyin dokusunda değişik şiddetlerde vasküler lezyonların varlığı dikkati çekmiştir. Geç dönemde bu lezyonlar daha şiddetli ve çeşitli olup, hyalin ile fibrin birikimine bağlı olarak damar

duvarlarında dejeneratif değişikliklere ve kalsifikasyonlara rastlanmıştır. Erken dönemde bu tip dejeneratif değişikliklere daha az rastlanmış olup daha çok perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrin ekstrasvazasyonu izlenmiştir.

Yaptığımız çalışmada RT nin tümöre ve çevre beyin dokusuna olan etkileri genel olarak değerlendirildiğinde radyasyonun terapötik dozda çevre beyin dokusundan çok, neoplastik dokuya selektivitesi olduğu ancak tümöre komşu alanlarda özellikle vasküler lezyonların ve demyelinizasyonun değişik şiddetlerde saptanabileceği gösterilmiştir.

RT nin çevre beyin dokusu için güvenli dozları belirlenmiş olmasına rağmen tümöre komşu alanlarda artan serebral ödemin komşu beyin dokusunun daha radyosensitif olmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (6,11,12). Kemoterapötik ajanların RT nin etkilerini artırdığı bilinmekte ve özellikle BCNU (1.3-Bis-2-chloroethyl-1 nitrosourea) gibi bazı kemoterapötiklerin yüksek dozlarda tek başına beyaz cevherde vakuolizasyona, ödeme, damarlarda fibrinoid nekroza ve beyaz ve gri maddede nekroza yol açtığı bildirilmiştir (13). Bu nedenle bu konuda araştırma yapmak için oluşturulacak vaka gruplarının yalnız uygulanan total RT dozu konusunda değil, KT ve steroid kullanımı açısından da tedavi protokollerine tabi tutulmuş olmalıdır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada sağladığı destek ve yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölüm Başkanı Prof. Dr. Lale Atahan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. North C. A Low grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer*, 1990;66:6-14.
2. Kleihues P, Burger PC. Histologic typing of tumors of the central nervous system. World Health Organization, International Classification of Tumors, 2nd ed, Berlin, Springer-Verlag, 1993.
3. Daumas DC, Scheithauer BW. Grading of astocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-2165.
4. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 1958;53:457-481.
5. Freedman LS. Tables of the number of patients required in clinical trials using the log-rank test. *Stat Med* 1982;1:121-192.
6. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the Nervous System, 5th ed, London, Edward Arnold, 1989; 871-878.
7. Wara WM. Radiation therapy for brain tumors. *Cancer* 1985;55:2291-2295.
8. Lampert PW. Delayed affects of radiation on the human central nervous system. Early and late delayed reactions. *Neurology* 1964;14:912-917.
9. Jellinger K. Delayed radiation myelopathy in man. Report of twelve necropsy cases. *J Neurol Sci* 1971;14:389-408.
10. Palmer JJ. Radiation myelopathy. *Brain* 1972;95:109-122.
11. Parisi JE, Scheithauer BW. Glial tumors. In: Nelson JS (Ed). Principles and practice of neuropathology, St. Louis, Mosby-Year Book Inc, 1993; 123-146.
12. Burger PC. The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas. A postmortem study of 25 cases. *Cancer* 1979;44:1217-1256.
13. Burger PC. Encephalomyelopathy following high dose BCNU