

DAUMAS-DUPORT YÖNTEMİ İLE 77 ASTROSİTOM OLGUSUNUN DERECELENDİRİLMESİ

Dr. Abdulkadir REİS****
Dr. Muzaffer KELEŞ*
Dr. M. Akif ÇİFTÇİOĞLU **
Dr. Cemal GÜNDOĞDU***
Dr. İbrahim SARI****
Dr. Adnan ERİM****

ÖZET :

Bu çalışmada 77 astrositom olgusu, histopatolojik olarak yeniden incelenerek Daumas-Duport yöntemi ile derecelendirilmiştir. Yeni yöntemle olguların 9'u (% 11.7) derece I, 18'i (% 23.4) derece II, 17'si (% 22) derece III ve 33'ü (% 42.9) derece IV olarak değerlendirildi. Bu sonuçlar önceki Kernohan yöntemi sonuçlarıyla karşılaştırılmış ve yeni yöntemde derece I'den 15, derece II'den 10, derece III'den 17 olmak üzere toplam 42 olgunun bir veya iki üst dereceye geçiş gösterdiği saptanmıştır.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Astrositomlar primer intrakranial tümörlerin nöroektodermal kökenli nöroglialarından gelişen neoplazmlardır. Primer intrakranial tümörlerin yaklaşık yarısını, gliomların ise % 90'ını oluştururlar (1,3,4,5,14).

Astrositik tümörler mikroskobik olarak iyi diferansiye ve indiferansiye türler arasında oldukça geniş bir aralığa yayılım göstermektedirler (3,4,5). Bu nedenle astrositomların sınıflandırılması ve derecelendirilmesi uzun yıllar üzerinde çok durulmuş ve tartışılmış bir konudur. En son Daumas-Duport ve arkadaşları, astrositomları mikroskobik özelliklerine göre, düşük malignite düzeyinden yüksek düzeye doğru olmak üzere 4 dereceye ayırmış ve kullandıkları ölçütler ile konuyu bir bakıma matematiksel bir düzen içinde çözümlenmişlerdir.

Bu arada derecelendirmede çekirdek DNA'sının incelenmesi gibi daha üstün yöntemler üzerinde durulduğu da görülmektedir (3,6). Ancak günlük uygulamadaki kolaylığı nedeniyle, mikroskobik bulgulara göre derecelendirme önemini korumaktadır.

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Yrd. Doçenti

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

**** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Arş. Görevlisi

Daumas-Duport ve ark. hassas istatistiksel metodlarla yapmış oldukları bir çalışmada derecenin, yaş, cins ve lokalizasyonua göre daha önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (8).

Bu çalışmada amacımız kendi olgularımızı bu yeni bilgilerin ışığında yeniden inceleyip değerlendirmek ve prognozun belirlenmesinde klinisyene yardımcı olmaktır.

MATERYAL VE METOD

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Ocak 1983 Mayıs 1992 yılları arasında incelenen 188 primer santral sinir sistemi tümörü içinde, astrositik tümör tanısı almış 77 olgu çalışmamızın materyalini oluşturmaktadır. Vakalara ait H-E boyalı preparatlar mikroskopik olarak Daumas-Duport yöntemiyle değerlendirilip yeniden derecelendirildi. Yeni yöntemle olguların derecelendirilmesi aşağıdaki tablo I'de gösterilen kriterler esas alınarak yapıldı.

Tablo 1: Astrositomların derecelendirilmesinde dikkate alınan kriterler ve bunların değerlendirilmesi

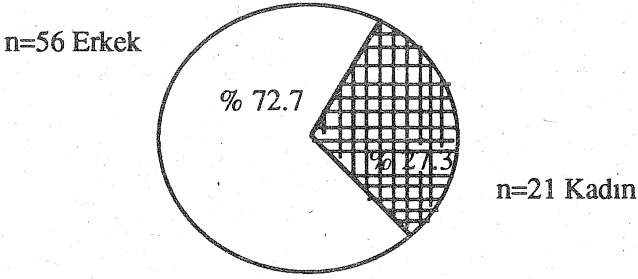
Derece	Kriter	1) Atipi	2) Mitoz	3) End. Prolif	4) Nekroz
I	0	—	—	—	—
II	1	+ / —	+ / —	—	—
III	2	+	+	—	—
IV	3,4	+	+	+	+ / —

Bu 4 değişkenden "çekirdek atipisi" için kromatin artışı, biçim değişimi ve pleomorfizm. "mitoz" için normal veya atipik mitoz, "endotelyal proliferasyon" için tomurcuklanma veya glomeruloid yapı ile peritelyal kalınlaşma dikkate alınmıştır. Bu kriterlerden hiçbirini göstermeyip yalnızca astrositlerde hafif artış ve çekirdek büyümesi gösterenler derece I, 1 kritere sahip olanlar II, 2 kritere sahip olanlar derece III, 3 veya 4 kritere sahip olanlar ise derece IV olarak değerlendirildi.

BULGULAR

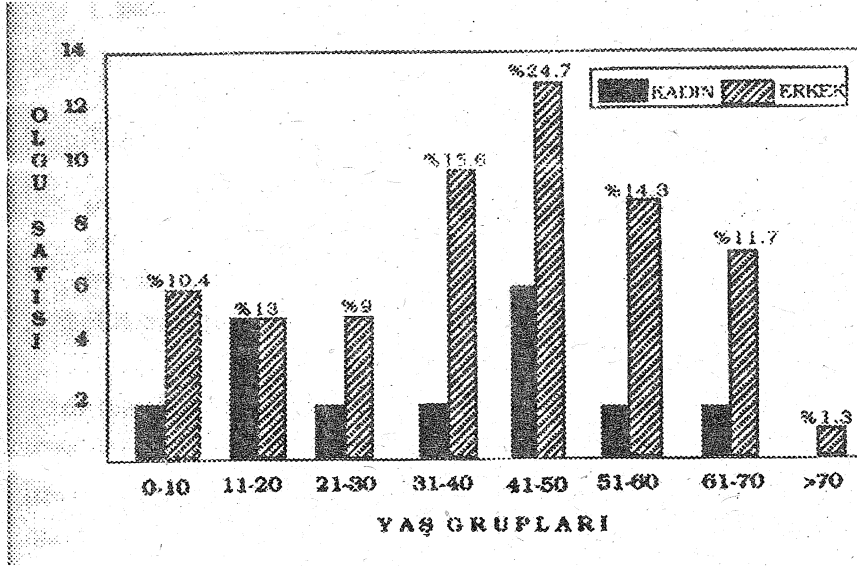
Bu dizide yer alan 77 astrositik tümör olgusunun primer santral sinir sistemi tümörleri içindeki sıklığı % 41 oranında bulunmuştur. Olgularda en küçük yaş 4,

en büyük yaş 80 olup, ortalama yaş 38'dir. Olguların % 72.7'si (n=56) erkek, % 27.3'ü (n=21) kadındır (Şekil 1). Erkeklerde ortalama yaş 40, kadınlarda 31.6'dır.



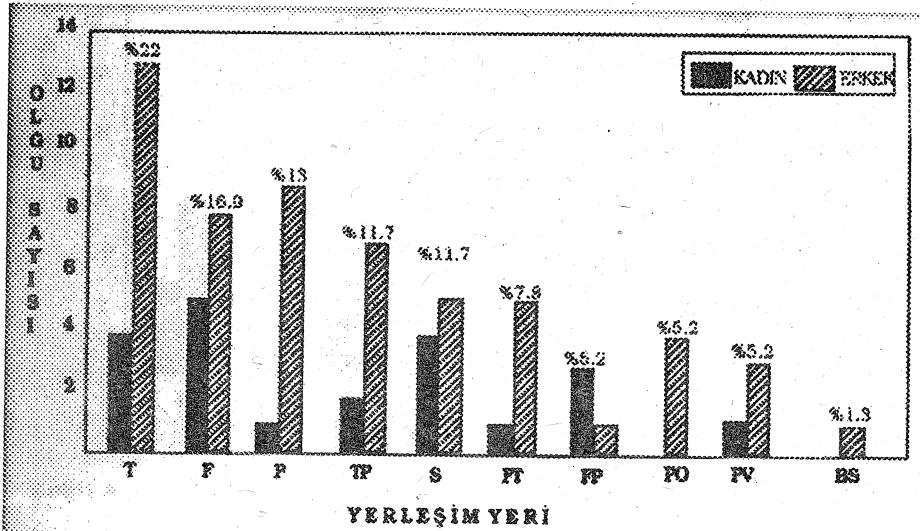
Şekil 1: Dizimizde yer alan 77 olgunun cinslere göre dağılımı

Dizideki toplam 77 olgunun 18'i 20 yaşın, 25'i de 30 yaşın altındadır. 30 yaşın üstündeki 52 olgu tüm olguların % 67.5'ini oluşturmakla birlikte, 31-60 yaş grubundaki pik, 41-50 yaş grubunda tepe oluşturmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Tüm olgularımız topografik olarak sırasıyla % 22 (n=17) temporal, % 16.9 (n=13) frontal, % 13 (n=10) parietal, % 11.7 (n=9) temporoparietal, % 11.7 (n=9) serebellar, % 7.8 (n=6) frontotemporal, % 5.2 (n=4) frontoparietal, % 5.2 (n=4) parietooccipital, % 5.2 (n=4) paraventriküler ve % 1.3 (n=1) beyin sapı şeklinde dağılım göstermektedir. Beyincikte yerleşim gösteren 9 olgunun yaş ortalaması 14, geri kalan 68 olgunun yaş ortalaması 41'dir. Olguların yerleşim bölgeleri ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 3'te gösterildi.

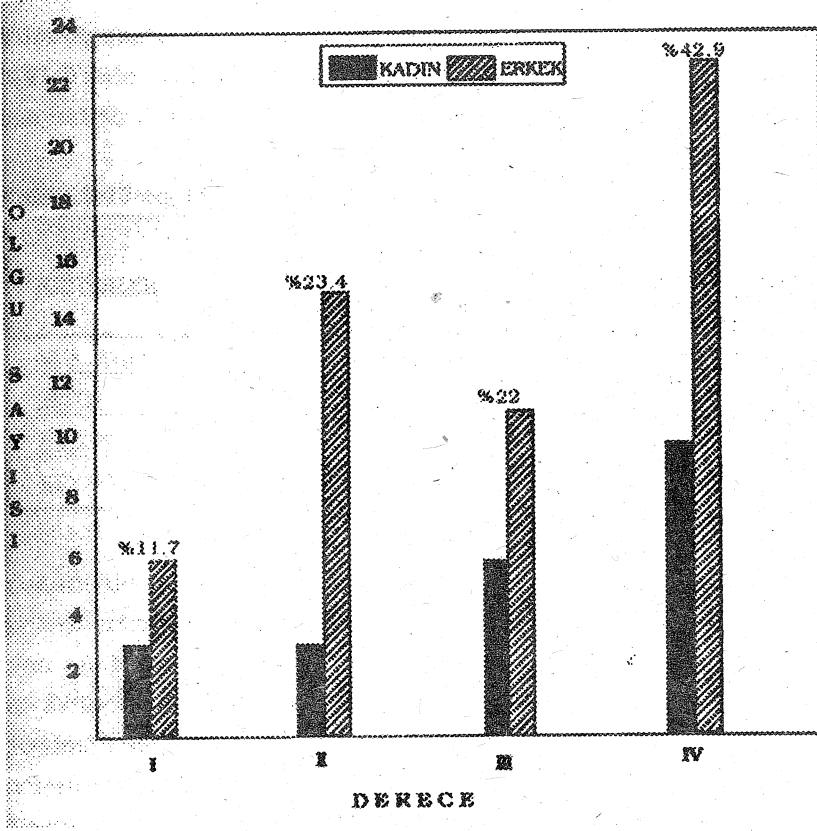


T : TEMPORAL
P : PARIETAL
S : SEREBELLAR
FP : FRONTOPARIETAL
PV : PARAVENTRİKÜLER

F : FRONTAL
TP : TEMPOROPARIETAL
FT : FRONTOTEMPORAL
PO : PARIETOOCIPITAL
BS : BEYİN SAPI

Şekil 3: Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı

Tüm olguların histolojik subtiplerine bakılmaksızın Daumas-Duport'a göre derecelendirildiğinde 77 olgunun % 11.7'si (n=9) derece I, % 23.4'ü (n=18) derece II, % 22'si (n=17) derece III ve % 42.9'u (n=33) derece IV olarak değerlendirildi (Şekil 4).



Şekil 4: 77 olguda derecelerin dağılımı

Derece IV olan 33 olgunun 12'si üç kriterle, 21'i dört kriterle bu grupta yer almakta idi. Üç kritere sahip 12 olgunun 5'inde nükleer atipi ve mitoz yanı sıra endotelyal proliferasyon, 7'sinde ise ilk iki kritere ilaveten nekroz mevcuttu. Derece III olan iki kritere sahip 17 olgunun hepsinde nükleer atipi, 11'inde mitoz, 5'inde endotelyal proliferasyon ve 1 olguda da nekroz vardı. Derece II olan, bir kritere sahip 18 olgunun 17'sinde nükleer atipi, 1'inde endotelyal proliferasyon mevcut iken, bu kriterlerden hiçbirini göstermeyen 9 olguluk derece I grubunda hafif astrosit artışı ve astrositlerde hafif çekirdek büyümesi dışında herhangi bir bulgu mevcut değildi (Resim 1).

Tüm olguların % 87'sinde (n=67) nükleer atipi, % 57.1'inde (n=44) mitoz, % 41.5'inde (n=32) endotelyal proliferasyon, % 37.6'sında (n=29) nekroz izlenmiştir. (Tablo 2).

Tablo 2: 77 olguda derecelere göre malignansinin 4 kriterinin dağılımı

KRİTERLER	0 KRT. =D-I (n=9)	1 KRT. =D-II (n=18)	2 KRT. =D-III (n=17)	3KRT. =D-IV (n=12)	4 KR. =D-IV (n=21)	TOPLAM
NÜK. ATİPİ	0	17	17	12	21	67 (% 87.0)
MITOZ	0	0	11	12	21	44 (% 57.1)
END. PROLİF.	0	1	5	5	21	32 (% 41.5)
NEKROZ	0	0	1	7	21	29 (% 37.6)

Yukarıdaki tabloda görüldüğü üzere, astrositomlarda malignansinin 4 kriteri, artan dereceyle uyumlu sırada ortaya çıkmaktadır. Birinci kriter olan nükleer atipi (Resim 2), derece II tümörlerinin : 94.4'ünde, derece III ve IV'lerin % 100'ünde pozitif bulundu. İkinci kriter olan mitoz (Resim 3), derece II'lerde hiç bulunmazken, derece III'lerde % 64.7, derece IV'lerde % 100 bulundu. Üçüncü kriter olan entotelyal proliferasyon (Resim 4), derece II'lerde % 5.5, derece III'lerde % 29.4, üç kriterli derece IV'lerde % 41.6 ve dört kriterli derece IV'lerde % 100 bulundu. Dördüncü kriter olan nekroz (Resim 5) ise derece II'lerde hiç bulunmaz iken derece III'lerde % 5.8, üç kriterli derece IV'lerde % 58.3 ve dört kriterli derece IV'lerde % 100 pozitif bulundu.

Derece I'deki olguların yaş ortalaması 36.8, derece II'lerin 33.8 derece III'lerin 37.5 ve derece IV'lerin 42'dir. Derece I'deki olgular hariç tutulacak olursa, diğer derecelerde ortalama yaş, derecelerdeki artışa paralel olarak artmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Histopatolojik dereceler ile olguların ortalama yaşları arasındaki ilişki.

Derece	I	II	III	IV
Olgu Sayısı	9	18	17	33
Ortalama Yaş	36.8	33.8	37.5	42

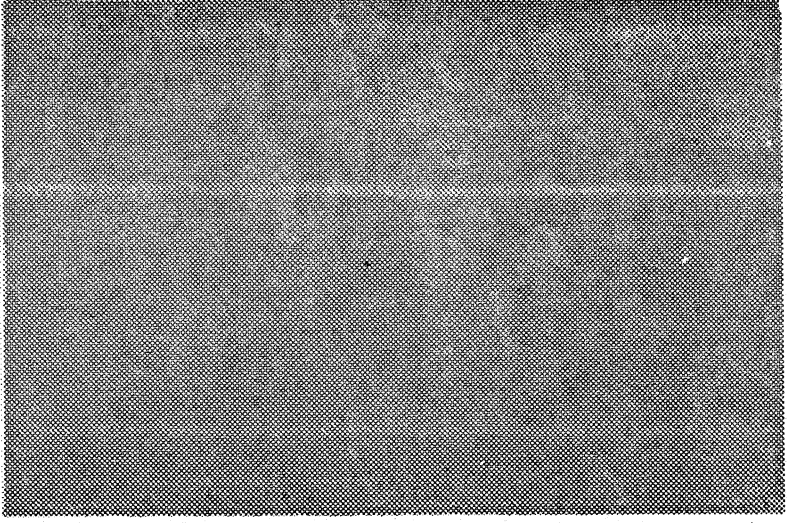
Beyincik yerleşimli 9 olgunun 2'si derece I, 2'si derece II, 1'i derece III ve 4'ü derece IV'dür.

Bu sonuçların, Kernohan yöntemi ile yapılan önceki derecelendirme sonuçları ile karşılaştırılması aşağıdaki Tablo 4'de izlenmektedir. Daha önce Kernohan yöntemi ile 24 olgu derece I, 16 olgu derece II, 25 olgu derece III ve 12

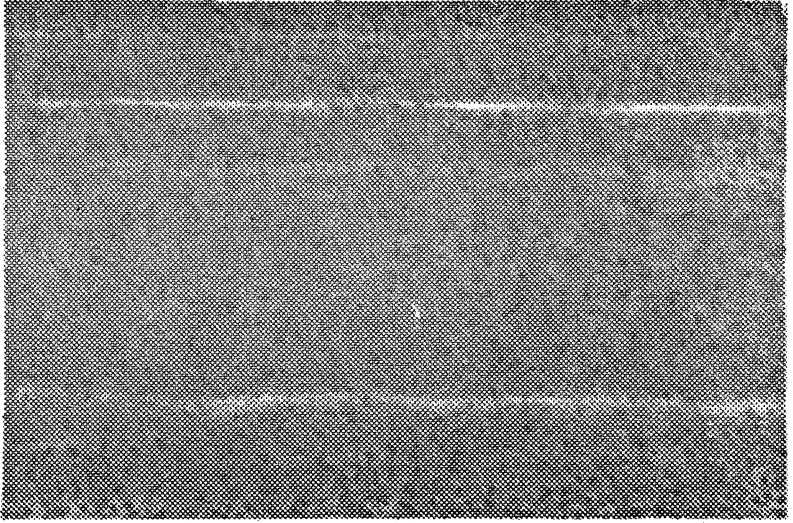
olgular derece IV olarak değerlendirilmiştir. Aynı olgular Daumas-Duport yöntemi ile değerlendirildiğinde 9 olgu derece I, 18 olgu derece II, 17 olgu derece III ve 33 olgu derece IV olarak bulunmuştur. Buna göre Kernohan yönteminde derece I'den 12 olgu yeni yöntemde derece II'ye, 3 olgu derece III'e geçmiştir. Yine derece II'den 6 olgu derece III'e 4 olgu derece 4'e geçmiştir. Derece III'den ise 17 olgu derece IV'e yükselmiştir. Bir başka deyişle derece I'den 15, derece II'den 10 ve derece III'den 17 olgu olmaz üzere toplam 42 olgu üst derecelerde yer almaktadır. Böylece, olguların % 54.5'i yeni yöntemde yer değiştirmiştir.

Tablo 4: Önceki Kernohan ve yeni Daumas-Duport yöntemleri ile yapılan derecelendirme sonuçlarının karşılaştırılması

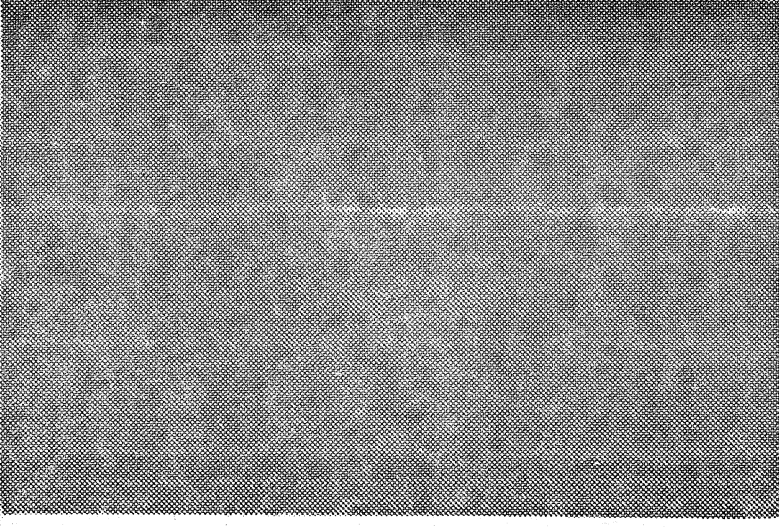
Derece	Kernohan Yöntemi	Daumas-Duport Yöntemi	Derecesi Değişen Olgular Sayısı	Değişim Oranı
I	24	9	15	% 62.5
II	16	18	10	% 62.5
III	25	17	17	% 68
IV	12	33	—	—
TOPLAM	77	77	42	—



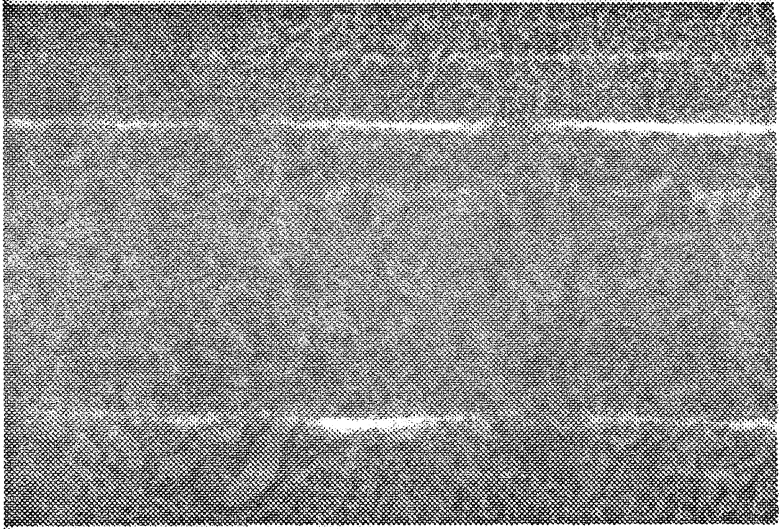
Resim 1: Derece I astrositom komşuluğunda reaktif gliozis (HEx100, Patol. Pr. No: 658/91)



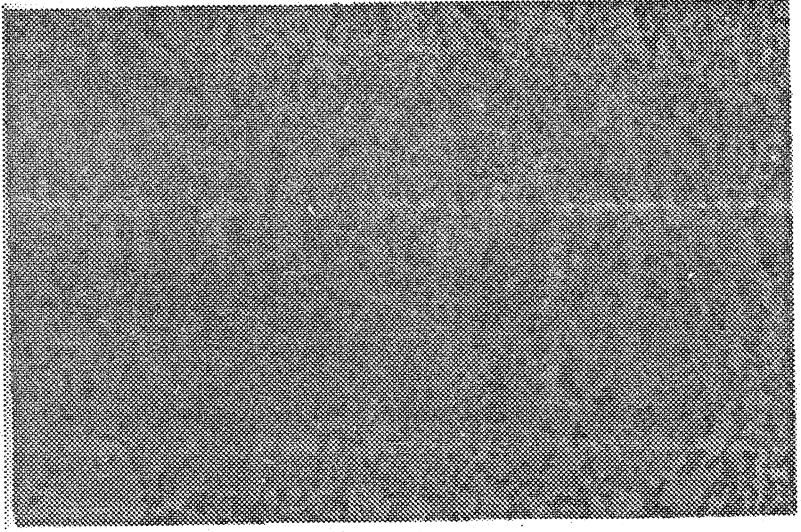
Resim 2: Derece II astrositomda nükleer atipi bulguları (HEx100, Patol. Pr. No: 98/91)



Resim 3: Derece III astrositomda atipik mitoz (HEx400, Patol. Pr. No: 647/88)



Resim 4 : Yüksek dereceli astrositomda glomeruloid şeklinde endotelial proliferasyon (HEx100, Patol. Pr. No: 1491/83)



Resim 5: Derece IV astrositomda birden fazla odakta nekroz gelişimi (HEx100, Patol. Pr. No: 1489/86)

TARTIŞMA

Beyin tümörlerinin en önemli grubunu oluşturan astrositomların malignite düzeyinin belirlenmesi ve derecelendirilmesi konusundaki çalışmalar, Kernohan'dan bu yana güncelliğini korumaktadır. Tüm bu çalışmaların amacı, makroskobik ve mikroskobik incelemelerle elde edilen patolojik bulgular, klinik ve prognoza ışık tutmasını sağlamaktır.

Astrositomlar, primer intrakranial tümörlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadırlar. Biyolojik yönden, yaşlılardaki olgular genellikle malign, gençlerdeki benign özelliktedir. Ayrıca beyinde yerleşenler çoğunlukla malign, beyincik yerleşimliler kistik ve benignirdirler. Genel olarak 30-50 yaşlar arasında daha sık rastlanırlar (1,2,3,4,5,10,11,12,14). Bizim serimizde, astrositomların primer intrakranial tümörler içindeki oranı % 41 olarak bulunmuştur. Derecesi yüksek olgularda ortalama yaş 40, derecesi düşük olgularda 35'dir. Beyincikte yerleşen olgularda ortalama yaş 14, geri kalan olgularda yaş ortalaması 41'dir. Olgularımızın en sık görüldüğü yaş grubu 30-60 yaş arası olup, kadın/erkek oranı 3/8'dir (Şekil 2). Bu bulgular yukarıda verilen ilgili kaynaklarla uyum göstermektedir.

Olgularımızda, yerleşim itibarıyla ilk üç sırayı % 22 (n=17) temporal, % 16.9 (n=13) frontal ve % 13 (n=10) parietal almaktadır. Yerleşim yerleri ve sıklık sırası Daumas-Duport ve Canda'nın sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir (4,8). Ancak bizde temporal % 22, frontal % 16.9 ve parietal % 13 iken, Du-

port'un çalışmasında bu oranlar sırasıyla % 34.5, % 32 ve % 22, Canda'nın çalışmasında ise % 36, % 27 ve % 12'dir. Bizde bu oranların düşük bulunmasının nedeni, yerleşim yerlerini kabaca değil de daha ayrıntılı şekilde (temporoparietal, frontotemporal, frontoparietal gibi) belirtmiş olmamızdır (Şekil 3).

Daumas-Duport ve ark. (8) Kernohan'ın yapmış olduğu derecelendirmedeki, düşük dereceli (D I,II) ve yüksek dereceli (D III-IV) astrositomlar sorununu büyük ölçüde gidermiştir (9). Çünkü, bu yöntemde derecelerin özellikleri daha kesin sınırlarla tanımlanmış ve ayrılmıştır. Böylece, daha önce Kernohan'ın derece I olarak tanımladığı kimi olgu derece II, derece III olarak belirlenen kimi olgu da derece IV kümesi içinde yer almıştır. Derecelendirmede etken olan 4 kriter (nükleer atipi, mitoz, endotelyal proliferasyon, nekroz) tam olarak saptanmış ve böylelikle konu bir bakıma matematiksel bir düzen içinde çözümlenmiştir.

Derecelendirmede kullanılan metod tüm gliomlar için geçerli olduğundan astrositik tümörler subtiplerine bakılmaksızın değerlendirilmelidir. Kendi dizimizde yer alan 77 olgu, 4 morfoljik kriterin olup olmamasına göre yeniden ışık mikroskobu ile incelendiğinde; olguların % 87'sinde (n=67) nükleer atipi, % 57.14'ünde (n=44) mitoz, % 41.54'ünde (n=32) endotelyal proliferasyon, % 37.6'sında (n=29) nekroz izlenmiştir. Böylece olguların % 11.7'si (n=9) derece I, % 23.4'ü (n=18) derece II, % 22'si (n=17) derece III ve % 42.9'u (n=33) derece IV olarak bulunmuştur (Şekil 4). Duport'un 338 olguluk çalışmasında olguların % 4.1'i derece I, % 23.4'ü derece II, % 15.7'si derece III- % 56.8'i derece IV'dür (8). Canda'nın 33 olguluk çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla % 3.03, % 33.33, % 30.30 ve % 33.33 şeklindedir (4). Bizim sonuçlarımız özellikle Duport'un sonuçlarıyla uygunluk göstermektedir.

Duport'un çalışmasında 1. kriter olan nükleer atipi derece II tümörlerin % 94.4'ünde, 2. kriter olan mitotik aktivite derece III tümörlerin % 92'sinde gösterildi. Mitoz derece II tümörlerde mevcut değildi (8). Bizde de nükleer atipi derece II tümörlerin hepsinde, mitoz derece III'lerin % 67.7'sinde görülmüş olup derece II'lerde mevcut değildi. Endotelyal proliferasyon % 81 oranında, nekroz ise % 96.5 oranında derece IV olgularda görülmüştür. Endotelyal proliferasyonların 5'i derece III'de, 1'i de derece II'de yer alırken, nekrozlardan 1'i derece III grubuna dahil olmuştur (Tablo 2). Bu sonuçlarımız da ilgili kaynaklarla paralellik göstermekte olup, astrositomlarda malignansinin 4 kriterinin malignansinin artan derecesiyle uyumlu sırada ortaya çıktığı görülmektedir (4,8).

Astrositomlarda yaş ile birlikte derecenin de arttığı yolunda görüşler vardır (3,4). Yalnız, gerek bizim gerekse Canda'nın çalışmasında (4) derece I olguların yaş ortalamasının bu kurala uymadığı görülmektedir. Canda'nın serisinde derece I olguların yaş ortalaması 58, derece II'lerin 30, derece III'lerin 39.6 derece IV'lerin 45.2 iken bizde bu ortalama yaşlar sırasıyla 36.8, 33.8, 37.5 ve 42'dir (Tablo 3). Derece I'deki olguların yaş ortalaması hariç tutulacak olursa, diğer derecelerde ortalama yaşın, derecelerdeki artışla birlikte arttığı ve bu görüşü desteklediği görülmektedir.

Anabilim dalımızda daha önceden Kernohan yöntemi ile elde edilen sonuç-

lar, ile karşılaştırıldı. Buna göre derece I'den 15, derece II'den 10, derece III'den 17 olgu olmak üzere toplam 42 olgunun üst derecelere çıktığı gözlenmektedir (Tablo 4). Böylece Kernohan yöntemine göre derece I'deki olgular % 62.5 oranında, derece II'deki olgular yine % 62.5 oranında ve derece III'deki olgular % 68 oranında bir veya iki üst derecede yer almıştır. Canda'nın çalışmasında (4) bu değişim oranları sırasıyla % 80, % 36.6 ve % 44 iken Duport'un serisinde (8) bu oranlar % 87.5, % 30 ve % 71.5 şeklindedir. Bu bulgular kendi sonuçlarımızı desteklemektedir.

Mikroskobik incelemede derece I olguları reaktif gliozisten ayırma güçlüğü herkes tarafından bilinmektedir. Bu olguların klinik tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi daha güvenilirirdir. Özellikle CT'de dansite azalması, çevre beyindokusuyla farkı ortaya koymaktadır. İzotop scanning ise Holman'a göre düşük dereceli astrositomlarda % 67 oranında teşhis doğruluğu vermektedir (7). Mikroskobik olarak ise, sayıları artmış astrositlerin belirli bir yapı oluşturmada gelişigüzel dağılımı, beyaz ve gri cevher bileş; kesininvaze edilmiş olması gibi hususlar dikkate alınmaktadır (13). Bunların hiçbirisi mutlak kriterler olmayıp, her zaman klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak Daumas-Duport yöntemine göre derecelendirmede kullanılan dört kriterin uygulamada kolaylık sağlayacağı ve bu kriterlere yönelik yapılan prognoz çalışmalarının daha olumlu sonuç vermesi dolayısıyla, bu yöntemi kullanmanın prognoz belirlenmesinde klinisyene daha iyi ışık tutacağı kanısındayız.

SUMMARY

THE HISTOPATHOLOGICAL FEATURES AND GRADING OF ASTROCYTIC TUMORS

In the Pathology Department of Atatürk University Medical Scholl, 77 cases of astrocytomas were diagnosed among 188 primary central nervous system tumors between the years 1983 and 1992. These cases graded according to Daumas-Duport.

Our cases were located most frequently in the frontal lobe and 56 of all the cases were male. There was a peak of the fourth decade. Four of the nine cases that were located in the cerebellum had cystic features with a mean age of 14.

Among ordinary astrocytomas, the grading system yielded this distribution: 11.7 % of grade I, 23.4 % of grade II, 22 % of grade III and 42.9 % of grade IV. With this new system 42 cases were found to possess higher grades and were classified accordingly.

KAYNAKLAR

1. Anderson J R, Muir's textbook of pathology. Twelwth, London: Edward Amod, 21 55-21. 57; 1987
2. Aydın İ H, Tümer B, Aydın Y: Supratentorial Kortikal astrositomlar. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bülteni 17: 4 (10); 523-532, 1985
3. Canda M Ş: Temel Patoloji IV: NÖROPATOLOJİ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No; 142 Bornova/İZMİR, 1992
4. Canda M Ş: Daumas-Duport Yöntemiyle Astrositomların Derecelendirilmesi ve Glomeruloid Görülme Oranı (33 olgu). Türk Patoloji Dergisi 5 (2): 53-63, 1989
5. Canda M Ş: Astrositomların Patolojisi ve Derecelendirmede Yeni Görüşler. İzmir Devlet Hastanesi Tıp Dergisi, 27 (4): 592-597, 1989
6. Canda M Ş: Nuclear DNA content of astrocytoma and grading. Aegean Med. J; 12 (1)0 59-71, 1983
7. Cobb C A, and Youmans J R: Glial and Neuronal tumors of the brain in adults. in Youmans (ed). Neurological Surgery Volum 5, Second Edition WB. Saunders Philadelphia-London, 1982; 2759-2835
8. Daumas-Duport C, Scheithauer B O, Fallon J, Kelly P: Grading of Astrocytomas: A Simple and Reproducible Method. Cancer 62: 2152-2165, 1988
9. Kernohan J W, Sayre G P: Tumors of the Central Nervous System. In Atlas of Tumor Pathology, Fasc. 35. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1952. Cited by Rubinstein LJ.
10. Rosai J Ackerman's Surgical Pathology, Seventy Edition, St. Lois: The cv Mosby Company; 1723-1733, 1989.
11. Russel D S, Rubinstein L J: Pathology of Tumors of the Nervous System. Fourth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 152-195, 1977.
12. Sabuncu N, Çalışır E: Intrakranial astrositomlar. EÜTF Dergisi, 27 (4): 177-184, 1988
13. Sav A, Joseph E P: Astrositomların Histolojik Sınıflandırılması. VIII. Ulusal Patoloji Kongresi 1988 ANKARA; 21 (11)-24 (11), 762-772
14. Walters C L: Surgical management of intracranial glioma. In SCmidek H H, and Sweet W H (eds). Operative Neurosurgical Technique. Second Edition Volum 1; 447-480. 1982.