

33217

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

ASTROSİTOMLARIN DERECELENMESİNDE
DAUMAS-DUPORT VE UÇLÜ DERECELEME SİSTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Y. SANCAR BARIŞ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

SAMSUN - 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
GENEL BİLGİLER	3-7
MATERYAL VE METOD	8-12
BULGULAR	13-23
TARTIŞMA	24-35
SONUÇ	36
ÖZET	37
KAYNAKLAR	38-41

GİRİŞ VE AMAÇ

Astrositomlar tüm intrakranial tümörler arasında, en sık primer beyin malignensisi olmaları yanısıra, bazıları son derece benign seyirli bir çok morfolojik varyantlara sahip olmaları nedeni ile dikkat çekici bir grup oluşturlar.

Hızla gelişen yüksek teknoloji ürünü tanı ve araştırma yöntemleri sayesinde temel tıp bilgilerimizde son yıllarda büyük yenilenmeler olmasına karşın astrositomlarla ilgili terminoloji, sınıflama ve dereceleme (grade'leme) sistemleri halen tartışmalıdır.

Başta hemen bütün kanser türleri olmak üzere belli hastalık ya da hastalık gruplarında bazı bulgu ve testlerden yararlanılarak bir hastanın hastalığının izleyeceği en olası klinik seyri öngörebilmek amacıyla "dereceleme (grade'leme)" yapılır. Hastaya atfedilen dereceden (grade'den) yola çıkarak en uygun yaklaşım ve tedavi şekli seçilir.

Astrositomların derecelemesinde belli hatlar ortaya çıkmış olmakla birlikte bu tümör grubunun nasıl derecelere ayrılacağı sorusu henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bugüne dek 8 farklı dereceleme sistemi önerilmiş olup, fazlaca sübjektif kriter içermeleri ve tekrarlanabilirliklerinin düşük olması nedeni ile geniş kabul görmemişlerdir^{1,2}.

Son olarak 1987 yılında Catherine Daumas-Duport ve arkadaşları, sadece dört objektif kriterin varlığı ve yokluğunun değerlendirilmesine dayanan kolay ve tekrarlanabilir bir sistem önermişlerdir¹. Bu sistemin

güvenilirliğine dair ilk sonuçlar kısa süre önce yayınlanmıştır³.

Bu araştırmanın amacı Daumas-Duport dereceleme sisteminin güvenilirliğinin araştırılarak diğer sistemlerle karşılaştırılması ve bu yolla literatüre katkıda bulunulması olarak özetlenebilir. Bu çalışmada önceki araştırmalarla geçerlilikleri kanıtlanmış prognostik morfolojik kriterlerin farklı iki dereceleme sisteminde derecelere göre dağılımı belirlenmiş ve her iki sistem, prognostik kriterlerin derecelere göre dağılımı açısından karşılaştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Primer malign beyin tümörleri Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser ölümleri arasında 15 yaşın altında ikinci, 15-54 yaşlar arasında erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise 15-34 yaş grubunda dördüncü sırayı almaktadır⁴. Ülkemizde ensidansı ve ölüm nedenleri arasındaki yeri iyi bilinmemekle birlikte, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1981-1991 yılları arasında toplam 216 primer beyin tümörüne tanı konmuş, bunların 75'i (%34.7) astroglial neoplazm tanısı almışlardır⁵. Tüm intrakranyal tümörlerin % 33-42'sini oluşturan astrositomlar santral sinir sisteminin en sık görülen primer malign tümörleridir⁴.

Astrositler santral sinir sisteminde nöron ve uzantılarına, miyelin yapıcı oligodendroglialara ve doku derinliklerine ilerleyen damarlara destek sağlayan gelişmiş uzantılara sahip hücrelerdir, ve protoplazmik ve fibriller astrositler olmak üzere iki temel morfolojide görülürler⁶. Destek görevi yanısıra, santral sinir sistemindeki hücre ve doku kayıpları fibriller astrositlerin proliferasyonu ile iyileşir; reaktif durumlarda protoplazmik astrositler hızla fibriller astrositlere dönüşürler, bu nedenle protoplazmik astrositlerin istirahat durumundaki hücreleri temsil ettiklerine inanılmaktadır⁷.

Astrositomlar klasik görüşlere göre normal matürasyonunu tamamlamış astrositin neoplastik transformasyonu (dediferansiyasyonu) sonucu ortaya çıkmaktadırlar^{7,8}. Son yıllarda ise astrositomların zamanla daha agresif morfolojik tiplere dönüşmeleri ile kronik miyelositik lösemi arasında paralellik kurularak, astrositomların indifferansiye glial pre-

kürsör hücrelerden köken aldıkları ve matürasyon arresti derecesine göre farklı biyolojik davranış gösteren morfolojik varyantların oluştuğu idda edilmektedir⁸. Bu ikinci sav, yüzey antijenleri ile tanınabilen ve astrositlerin yanısıra oligodendroglialar ve nöronlara diferansiye olabilen astroglial prekürsörlerin gösterilmesi daha da ağırlık kazanmıştır⁹. Astrositomların sınıflanması bugün de tartışma konusu olmaya devam eden karmaşık bir konudur. Halen yaygın kabul gören tek sınıflama olan WHO sınıflaması (Zülch, 1962), astrositik neoplazmaları nöroepitel-yal tümörler grubunda, astrositom başlığı altında protoplazmik astrositom, fibriller astrositom, pilositik astrositom ve gemistositik astrositom, ayrı bir başlıkta ise anaplastik astrositom adları ile değerlendirmekte, glioblastoma multiformeyi orijini belirsiz tümörler arasında incelemektedir¹⁰. Bu morfolojik türlerden protoplazmik, fibriller ve gemistositik astrositomlar neoplastik astrositlerdeki hakim hücre morfolojisini tanımlamaktadır. Gemistositler, reaktif ve neoplastik durumlarda oluşan ve eksantrik çekirdekli, sitoplazmalarında çok sayıda gliyal fibril içeren bir astrosit varyantıdır^{7,11}. Son yıllarda, glioblastoma multiformenin kliniği en ağır seyreden astrositom türü olduğu ve daha düşük dereceli (grade'li) tümörlerin zaman içinde glioblastoma multiformeye dönüşerek hastanın kaybına neden oldukları artık kabul edilmekte ve astrosit kökenli neoplazmlar astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastome multiforme başlıkları altında incelenmektedir¹². Astrositomların sınıflanmasının 1992 yılında güncelleştirilen WHO sınıflaması ile açıklık kazanması beklenmektedir¹³.

Astrositomların derecelenmesi de sınıflamada olduğu gibi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. İlk kez Kernohan tarafından dört derece tanımlanmıştır.

lanmışsa da, survival eğrileri ile değerlendirildiğinde hastaları sadece iyi ve kötü prognozlu iki gruba ayırdığı gösterildiğinden bu sistem artık kabul görmemektedir^{1,14,15}. Daha sonraki yıllarda küçük farklar dışında birbirine benzeyen ve topluca üçlü derecelmeler olarak anılan sistemler önerilmiştir^{1,15}. Bunların hepsinin ortak özelliği, sayı ile dereceleme yerine astrositom (derece 1), anaplastik astrositom (derece 2) ve glioblastoma multiforme (derece 3) terimlerini kullanmaları ve glioblastoma multiforme tanısı için nekroz varlığını şart koşmalarıdır¹. Üçlü sınıflamalarda anaplastik astrositomu astrositomdan ayıran kriterler, astrositoma göre daha belirgin anaplazi, artmış sellülarite ve yüksek mitoz sayısıdır¹⁶. Ringertz'in derecelemesinde astrositom grubunda mitoz varlığı kabul edilmez, mitoz en az anaplastik astrositomun kriteri olarak kabul edilir, diğer üçlü sistemlerde ise az sayıda olmak koşulu ile astrositomlarda (derece 1) mitoz varlığı kabul edilmektedir^{1,16}.

Astrositomların derecelenmesinde son olarak, 1987 yılında Daumas-Duport ve arkadaşları tarafından prognostik önem taşıdığı yaygın kabul gören dört morfolojik kriterin, anaplazi, mitoz, endotelial vasküler proliferasyon ve nekroz varlığı ve yokluğunun değerlendirilmesi ile gerçekleştirilen dereceleme sistemi etkin, kolay ve tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntem olarak takdim edilmiştir^{1,15}. Literatürde, bu sistemi başka bir sistemle karşılaştıran şimdilik tek bir seri yayınlanmıştır ve sonuçlar Daumas-Duport sistemi lehinedir³. Bu sistemde astrositomlar içerdikleri morfolojik kriter sayısına göre dört grupta incelenmektedir: 0 kriter içeren tümörler derece 1, 1 kriter içerenler derece 2, 2 kriter içerenler derece 3 ve 3 ya da 4 kriter içerenler derece 4 olarak

değerlendirilmektedir. Üçlü derecelenmelerde 2 yıllık survival, anaplastik astrositomlarda %50, glioblastoma hastalarında ise %5 olarak bulunmuştur¹⁵. Daumas-Duport serisinde derece 2 için ortalama survival 4, derece 3 için 1.6, derece 4 için ise 0.7 yıl olarak bildirilmiştir¹.

Astrositomların tedavisinde cerrahi rezeksiyon halen en geçerli yöntemdir, yüksek dereceli ve rekürrent tümörlerde ise radyoterapi ve interstisyel brakiterapi önerilmektedir¹⁵.

Çeşitli araştırmacılar astrositomlarda prognostik önem taşıyan morfolojik kriterleri belirlemek amacı ile geniş serilerde ayrıntılı değerlendirmeler gerçekleştirmişlerdir. Kalsifikasyon varlığı birçok seride prognozla ilişkili bulunmadığı halde bir seride kalsifiye tümörlerde survival az da olsa daha uzun bulunmuştur^{17,18}. Tümörde lenfosit infiltrasyonu bir seride daha uzun postoperatif yaşamla ilişkili bulunmuş, ancak başka serilerde aynı ilişki gösterilememiştir^{16,19}. Bir başka seride ise lenfosit infiltrasyonu azalmış survival ve gemistositlerle ilişkili bulunmuştur¹¹. Mikrokistik değişikliklerin varlığı da bazı serilerde daha iyi prognozla ilişkili bulunurken, başka serilerde prognoz, ya da histolojik davranışla ilgili ilişki bulunamamıştır^{17,18}. Nekroz varlığının değişmez olarak daha kötü prognozu ifade ettiği yaygın kabul görmektedir^{16,18,20,21}. Psödopalizadların varlığı glioblastoma multiformelerde daha uzun survivalla ilişkili bulunmuşsa da, bu vakaların daha hızlı proliferere oldukları da gösterilmiştir^{17,18}. Endotelial vasküler proliferasyonun hemen her zaman nekrozla birlikte görüldüğü savunulmuşsa da, tek başına bulunabileceği gösterilmiş ve tek kriter olarak değerlendirildiğinde de survival'ın daha kısa olduğu saptanmış-

tır^{1,18,20,22,23}. Hücre yoğunluğunun prognostik önemi konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiş, ancak akım sitometrisi yöntemleri ile yüksek sellülaritenin daha kötü prognozla ilişkisi gösterilmiştir^{17,22, 23,24}. Vasküler yapıların niteliği ve sıklığı kimi serilerde survival'la ilişkili bulunmuş, kimi serilerde ise bir ilişki gösterilememiştir^{22,23}. Mitoz varlığı ve mitoz sayısının yüksekliğinin daha kötü survival'ı ifade ettiği gösterilmiştir^{18,22,23,24}. Kantitatif yöntemlerle hiperkromazinin survival'la ilişkisi gösterilmiştir²³. Son olarak, retrospektif survival analizlerinde ve proliferasyon yeteneği araştırmalarında küçük anaplastik hücrelerin varlığı azalmış survival'la ilişkili bulunmuştur^{17,18,21,23}.

MATERYAL VE METOD

OMUTF Patoloji Ana Bilim Dalı kayıtları taranarak 1986-1992 yılları arasında intrakranial astrositom ya da glioblastoma multiforme tanısı almış, preoperatif tedavi almamış 68 vakaya ait 84 biyopsi değerlendirildi. Bunlardan, değerlendirme için yeterli doku içermeyenler ve varsa aynı hastaya ait ikinci biyopsiler ayıklanarak 60 biyopsiye ait materyal araştırıldı. Araştırmaya rekürren tümörler, monstrosellüler sarkomlar ve mikst glial tümörler dahil edilmedi.

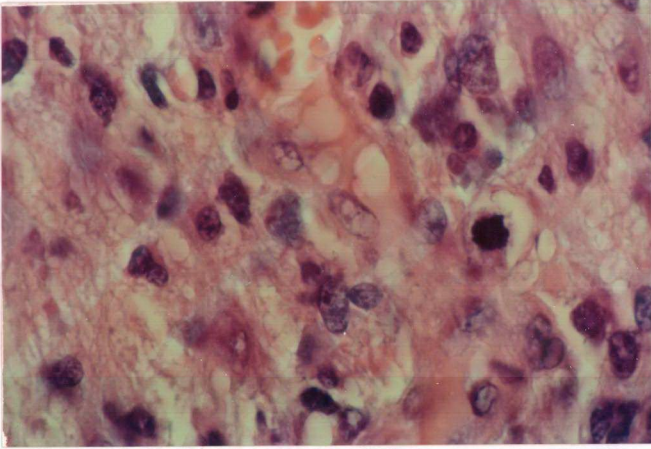
Dereceleme

Serebellar ve pediatrik tümörler de dahil olmak üzere biyopsi materyallerine ait tüm preparatlar gözden geçirilerek üçlü ve dördü (Daumas-Duport) dereceleme sistemlerine göre ayrı ayrı ve diğer dereceden habersiz olarak değerlendirildi. Dördü derecelemede pozitifliği şüpheli özellikler negatif kabul edildi. Üçlü derecelemede, Burger sistemi uygulanarak, glioblastom tanısı için nekroz varlığı şart olarak kabul edildi, astrositomlarda (derece 1) sellülarite ve anaplazi gibi diğer kriterler de uyumlu ise az sayıda mitoz varlığına izin verildi¹⁶.

Prognostik kriterler

Tümörün en sellüler olduğu alanda x400 büyütme altında 20 büyük büyütme alanı (BBA) taranarak mitoz ve damarsal yapılar sayıldı (Resim 1). Damar sayımlarında menengial infiltrasyon alanları, ve "glomerüler formasyonlar" dikkate alınmadı. Mitoz sayımlarında dejeneratif değişikliklere ve endotelial mitozlara dikkat edildi. Sonuçlar mitoz için mitoz / 10 BBA, vasküler yapılar için ise vasküler yapı / BBA olarak ifa-

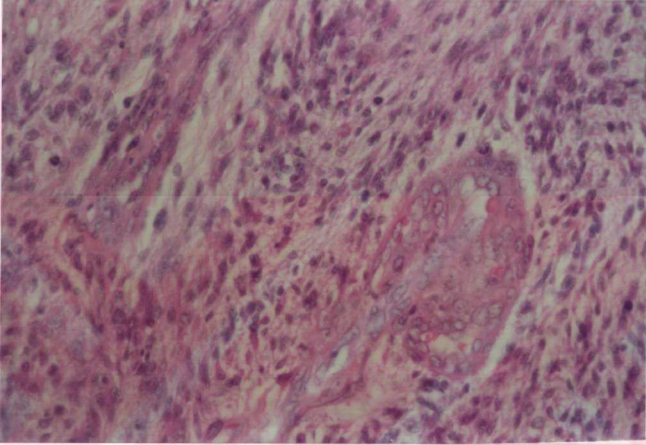
de edildi. x1000 immersiyon büyümesi altında (İBA), neoplastik astro-
sit çekirdekleri ve küçük hiperkromatik çekirdekler (KHÇ) sayıldı (Re-
sim 2). Endotel, nöron ya da enflammatuar hücre çekirdeği olarak poziti-
f tanımlanan çekirdekler sayılmadı, multinükleer hücre olarak tanım-
lanan hücre çekirdekleri bir çekirdek olarak sayıldı. Sonuçlar çekir-
dek/İBA, ve KHÇ/İBA şeklinde ifade edildi. Karşılaştırma amacı ile non-
neoplastik 5 glial dokuda ortalama sellülarite, vaskülarite ve KHÇ de-
ğerleri belirlendi.



Resim 1: Mitoz ve Damarsal yapılar (x1000, hematoksilen & eozin)

Derece'leme için yapılan taramalarda mikrokistik değişiklik, kal-
sifikasyon, lenfosit infiltrasyonu, endotelial vasküler hiperplazi,
nekroz ve nekroz varsa psödopalizad araştırıldı (Resim 3 ve 4), sonuç-
lar "var" ya da "yok" olarak değerlendirildi. Nekroz için, sadece be-

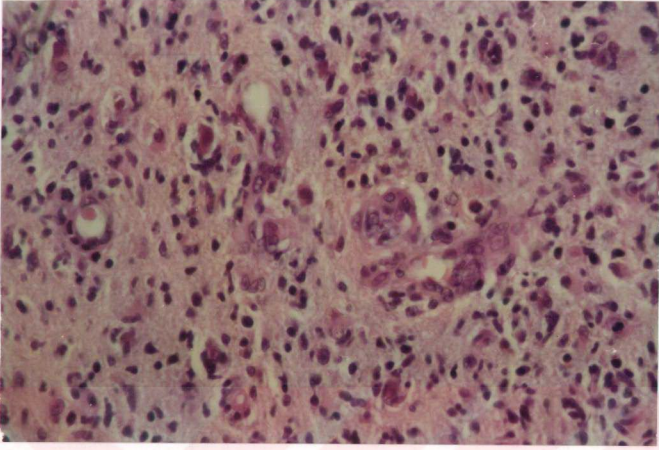
lirgin koagülasyon nekrozu alanları, endotelyal vasküler proliferasyon için ise damar endotelinin birden çok sıralı olması pozitif olarak değerlendirildi.



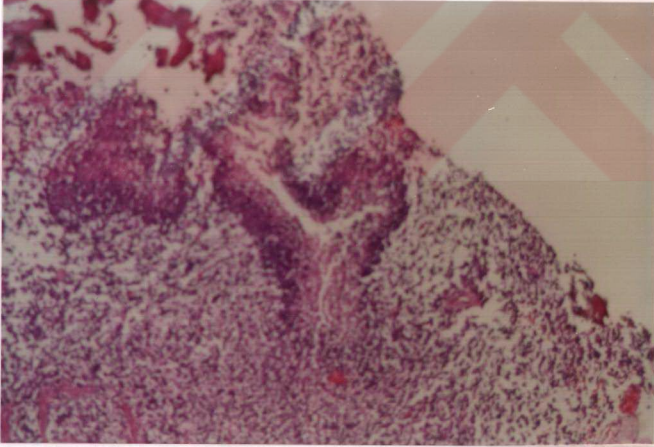
Resim 2: Küçük hiperkromatik çekirdekler, damarsal yapılarda endotelyal hiperplazi de görülmekte (x400, hematoxilen & eozin).

Her tümör için nükleer hiperkromazi "1=az", "2=orta" ve "3=çok"; şeklinde yarı kantitatif olarak değerlendirildi.

Her iki dereceleme sisteminde aynı dereceler içinde değerlendirilen tümörlere ait sayımla saptanan değerler ortalama \pm standart hata (s.h.) olarak ifade edildi. Non-neoplastik dokularlardan elde edilen veriler de ortalama \pm s.h. olarak ifade edildi.



Resim 3: Endotelial vasküler hiperplazi. Endotelial hücreler proliferatif olarak çok sıralı görünüm kazanmış ve damar lümenini oblitere etmiş (x400, hematoxilen & eozin).



Resim 4: Nekroz ve psödopalizad. Santral koagülasyon nekrozu çevresinde hiperkromatik çekirdeklerin palizatik dizilimi (x200, hematoxilen & eozin).

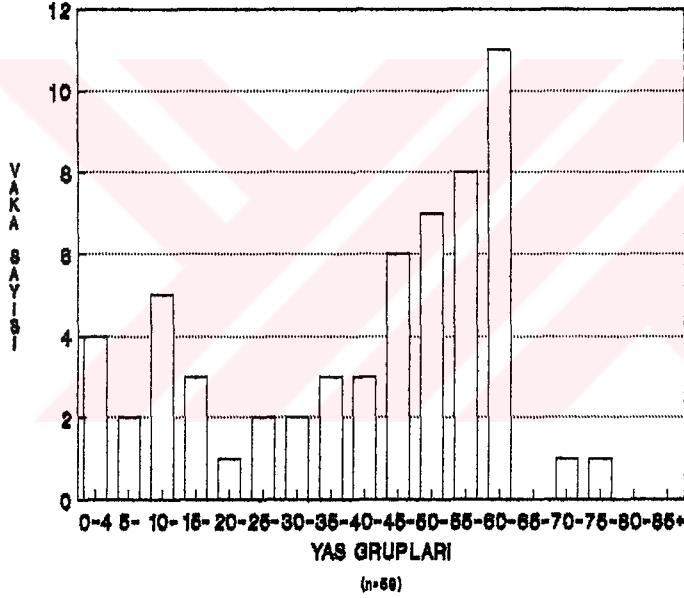
İstatistik Değerlendirme

Her iki sisteme göre bulunan ortalama derece değerleri, her derece için aynı dereceleme sistemindeki diğer derecelerle karşılaştırıldı. Karşılaştırmalar tüm tümörler, supratentorial, infratentorial ve supratentorial erişkin hasta grupları için ayrı ayrı yapıldı. Aynı sistemin farklı derecelerinde sayısal değerler Varyans analizi ve Mann-Whitney U testi ile, kalitatif ve yarı kalitatif değerler ise bağımsız gruplarda Ki kare testi ile değerlendirildi. Farklı derecelere ait sayısal veriler non-neoplastik doku verileriyle Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistik testlerde $p \leq 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Tüm tümörler için yaş ortalaması 41.3 ± 2.7 (n=59 yaşı bilinmeyen bir vaka yaşla ilgili istatistiklere dahil edilmemiştir), erişkin yaş grubunda 48.9 ± 2.0 (n=48), pediatrik yaş grubunda ise 8.3 ± 4.6 (n=11) olarak bulunmuştur. Tüm vakaların yaşa göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Tüm vakaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Tüm vakaların Daumas-Duport ve üçlü sistem derecelemesine göre dağılımı ve derecelere ait prognostik kriter değerleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

		Daumas-Duport derecesi				
		1	2	3	4	TOPLAM
Vaka sayısı		1	15	8	36	60
Yaş ¹		4.0	22.0 ± 5.7	37.8 ± 6.7	47.4 ± 2.9	41.3 ± 2.7
Kalsifikasyon ²		-	3	1	3	7
Mikrokistik dej. ²		1	11	4	18	34
Lenfosit infiltr. ²		-	2	2	8	12
Nekroz ²		-	-	-	33	33
Psödoepitelyal ²		-	-	-	18	18
EVH ²		-	-	-	27	27
Hiperkromazi	1	1	7	3	2	13
	2	-	7	1	18	26
	3	-	1	4	16	21
Mitoz ¹		-	-	2.7 ± 0.5	11.1 ± 1.6	7.0 ± 1.2
Vaskülarite ¹		3.0	10.4 ± 1.2	11.0 ± 1.6	13.7 ± 0.8	12.3 ± 0.6
Sellülarite ¹		180.4	180.7 ± 17.0	303.7 ± 28.2	406.0 ± 20.1	332.3 ± 18.3
KHÇ ¹		4.8	4.9 ± 0.9	13.1 ± 3.0	25.4 ± 1.3	18.3 ± 1.5

¹ Ortalama ± standart hata

² (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 1: Tüm vakaların Daumas-Duport derecelerine göre dağılımı.

		Üçlü sistem derecesi			
		1	2	3	TOPLAM
Vaka sayısı		18	9	33	60
Yaş ¹		25.8 ± 5.0	45.6 ± 4.6	47.3 ± 2.7	41.3 ± 2.7
Kalsifikasyon ²		3	1	3	7
Mikrokistik dej. ²		14	3	17	34
Lenfosit infiltr. ²		2	2	8	12
Nekroz ²		-	-	33	33
Psödoepitelyal ²		-	-	18	18
EVH ²		-	3	24	27
Hiperkromazi	1	9	2	2	13
	2	7	2	17	26
	3	2	5	14	21
Mitoz ¹		0.07 ± 0.05	5.3 ± 1.4	11.3 ± 1.7	7.0 ± 1.2
Vaskülarite ¹		9.8 ± 1.1	13.0 ± 1.9	13.5 ± 0.7	12.3 ± 0.6
Sellülarite ¹		181.7 ± 14.2	414.5 ± 47.0	392.0 ± 18.6	332.3 ± 18.3
KHÇ ¹		5.8 ± 0.7	22.2 ± 4.7	24.5 ± 1.1	18.3 ± 1.5

¹ Ortalama ± standart hata

² (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 2: Tüm vakaların üçlü sistem derecelerine göre dağılımı.

Tablo 1 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması için sadece derece 2 ve 4 arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0.03$), diğer dereceler arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Dereceler arasında kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu pozitifliği açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hiperkromazi dağılımında derece 4 değerleri diğer derecelere göre anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($p < 0.02$); hiperkromazi açısından diğer dereceler arasında fark yoktur ($p > 0.05$). Mitoz içeren derece 3 ve 4 arasında ortalama mitoz sayısı açısından istatistik anlam gösteren fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Vaskülarite değerleri sadece derece 2 ve derece 4 arasında istatistik olarak anlamlı olup ($p < 0.02$), diğer dereceler arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Sellülarite ve küçük hiperkromatik çekirdek içeriği farkları derece 2, 3 ve 4 arasında istatistik olarak anlamlı bulunmuş (sellülarite için derece 3 ve 4 arasında $p < 0.02$ diğerleri $p < 0.01$), tek vaka içeren derece 1 için istatistik analiz mümkün olmamıştır.

Tablo 2 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması için sadece derece 2 ve 3 arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmuş ($p < 0.01$), diğer dereceler arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Dereceler arasında kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu pozitifliği açısından istatistik olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ($p > 0.05$). Hiperkromazi derecesi ile mitoz, sellülarite ve KHÇ derece 1'de, derece 2 ve 3'e göre farklı bulunmuş ($p < 0.01$), derece 2 ve 3 arasında fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Vaskülarite değerleri için sade-

ce derece 1 ve derece 3 arasında istatistik anlam taşıyan fark bulunmuş ($p < 0.05$), diğer dereceler arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 3 ve 4'de supratentorial yerleşimli vakaların Daumas-Duport ve üçlü dereceleme sistemlerine göre dağılımları verilmiştir.

		Daumas-Duport derecesi				TOPLAM
		1	2	3	4	
Vaka sayısı		0	7	6	36	49
Yaş ¹		-	47.4 ± 6.9	45.8 ± 5.6	47.4 ± 2.9	48.2 ± 2.3
Kalsifikasyon ²		-	1	1	3	4
Mikrokistik dej. ²		-	3	2	18	23
Lenfosit infiltr. ²		-	2	2	8	12
Nekroz ²		-	-	-	33	33
Psödopalizad ²		-	-	-	18	18
EVH ²		-	-	-	27	27
Hiperkromazi	1	-	4	2	2	8
	2	-	3	-	18	21
	3	-	-	4	16	20
Mitoz ¹		-	-	3.1 ± 0.6	11.1 ± 1.6	8.4 ± 1.3
Vaskülarite ¹		-	9.5 ± 2.1	9.5 ± 1.2	13.7 ± 0.8	12.6 ± 0.7
Sellülarite ¹		-	187.2 ± 26.0	326.5 ± 29.6	406.0 ± 20.1	365.0 ± 19.3
KHÇ ¹		-	5.2 ± 4.4	15.0 ± 3.7	25.4 ± 1.3	21.3 ± 1.5

1 Ortalama ± standart hata

2 (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 3: Supratentorial yerleşimli vakaların Daumas-Duport sistemine göre dağılımı.

Tablo 3 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması, kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu pozitifliği açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hiperkromazi dağılımında her üç dereceye ait dağılım farkları anlamlı bulunmuştur (derece 2 ve 3: $p < 0.05$, derece 2 ve 4: $p < 0.01$, derece 3 ve 4: $p < 0.05$). Mitoz içeren derece 3 ve 4 ara-

sında ortalama mitoz sayısı açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Vaskülarite değerleri için derece 2 ve 3, derece 4 değerinden farklı bulunmuş ($p<0.03$), derece 2 ve 3 arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sellülarite değerleri için derece 2 ve 3, ve derece 2 ve 4 arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulunmuş (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$), derece 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Küçük hiperkromatik çekirdek içeriği farkları derece 2, 3 ve 4 arasında istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (2 ve 3 için $p<0.05$, diğerleri için $p<0.01$).

		Üçlü sistem derecesi			TOPLAM
		1	2	3	
Vaka sayısı		8	8	33	49
Yaş ¹		45.8 ± 6.2	48.4 ± 4.3	47.3 ± 3.1	48.2 ± 2.3
Kalsifikasyon ²		-	2	3	5
Mikrokistik dej. ²		4	2	17	23
Lenfosit infiltr. ²		2	2	8	12
Nekroz ²		-	-	33	33
Psödopalizad ²		-	-	18	18
EVH ²		-	3	24	27
Hiperkromazi	1	4	2	2	8
	2	3	1	17	21
	3	1	5	14	20
Mitoz ¹		0.06 ± 0.06	5.7 ± 1.6	11.3 ± 1.7	8.4 ± 1.3
Vaskülarite ¹		9.0 ± 1.9	12.4 ± 2.1	13.5 ± 0.7	12.6 ± 0.7
Sellülarite ¹		189.3 ± 22.6	429.6 ± 50.5	392.0 ± 18.6	365.0 ± 19.3
KHÇ ¹		5.2 ± 1.4	24.0 ± 4.9	24.5 ± 1.1	21.3 ± 1.5

¹ Ortalama ± standart hata

² (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 4: Supratentorial yerleşimli vakaların üçlü dereceleme sistemine göre dağılımı.

Tablo 4 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması, kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfo-

sit infiltrasyonu pozitifliği açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Hiperkromazi, mitoz, sellülarite ve KHÇ değerleri derece 1'de diğer derecelere göre anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur (hiperkromazi için ($p<0.02$); diğerleri için $p<0.01$) diğer dereceler arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Vaskülarite değerleri için sadece derece 1 ve derece 3 arasında istatistik anlam taşıyan fark bulunmuş ($p<0.05$), diğer dereceler arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 5 ve Tablo 6'de infratentorial yerleşimli vakaların Daumas-Duport ve üçlü dereceleme sistemlerine göre dağılımları verilmiştir.

		Daumas-Duport derecesi				
		1	2	3	4	TOPLAM
Vaka sayısı		1	8	2	0	11
Yaş ¹		4.0	11.3 ± 1.9	13.5 ± 9.5	-	11.0 ± 2.0
Kalsifikasyon ²		-	2	-	-	2
Mikrokistik dej. ²		1	8	2	-	11
Lenfosit infiltr. ²		-	-	-	-	0
Nekroz ²		-	-	-	-	0
Psödoepitelyal ²		-	-	-	-	0
EVH ²		-	-	-	-	0
Hiperkromazi	1	1	3	1	-	5
	2	-	4	1	-	5
	3	-	1	-	-	1
Mitoz ¹		-	-	1.5 ± 1.0	-	0.3 ± 0.2
Vaskülarite ¹		3.0	11.2 ± 1.4	15.3 ± 2.8	-	11.2 ± 1.5
Sellülarite ¹		180.4	174.9 ± 25.4	235.2 ± 59.2	-	186.4 ± 21.1
KHÇ ¹		4.8	4.6 ± 0.7	7.6 ± 0.2	-	5.2 ± 0.6

¹ Ortalama ± standart hata

² (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 5: infratentorial yerleşimli vakaların Daumas-Duport sistemine göre dağılımı.

Tablo 5 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması, kalsifikasyon, hiperkromazi, vaskülarite ve sellülarite değerleri açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$); bu grupta lenfosit infiltrasyonu hiçbir vakada görülmemiş, mikrokistik dejenerasyon ise tüm vakalarda saptanmıştır. Küçük hiperkromatik çekirdek içeriği farkları derece 2 ve 3 arasında istatistik olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

		Üçlü sistem derecesi			TOPLAM
		1	2	3	
Vaka sayısı		10	1	-	11
Yaş ¹		9.8 ± 1.8	23.0	-	11.0 ± 2.0
Kalsifikasyon ²		2	-	-	2
Mikrokistik dej. ²		10	1	-	11
Lenfosit infilt. ²		-	-	-	0
Nekroz ²		-	-	-	0
Psödopalizad ²		-	-	-	0
EVH ²		-	-	-	0
Hiperkromazi	1	5	-	-	5
	2	4	1	-	5
	3	1	-	-	1
Mitoz ¹		0.05 ± 0.05	2.5	-	0.3 ± 0.2
Vaskülarite ¹		10.5 ± 1.4	18.1	-	11.2 ± 1.5
Sellülarite ¹		175.6 ± 20.0	294.4	-	185.4 ± 5.2
KHÇ ¹		4.9 ± 0.6	7.4	-	5.2 ± 0.6

1 Ortalama ± standart hata

2 (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 6: Infratentorial yerleşimli vakaların üçlü sistem derecelerine göre dağılımı.

Üçlü dereceleme sistemine göre infratentorial yerleşimli vakaların biri hariç hepsi derece 1 vakalarıdır. Bu grupta dereceler arasında istatistik değerlendirme mümkün olmamıştır.

Tablo 7 ve 8'de supratentorial erişkin (yaş>14) vakaların her iki dereceleme sistemine göre dağılımları sunulmuştur.

		Daumas-Duport derecesi				TOPLAM
		1	2	3	4	
Vaka sayısı		0	6	6	33	45
Yaş ¹		-	53.0 ± 4.5	45.8 ± 5.6	51.5 ± 2.0	50.9 ± 1.8
Kalsifikasyon ²		-	1	1	3	5
Mikrokistik dej. ²		-	2	2	16	20
Lenfosit infiltr. ²		-	1	2	7	10
Nekroz ²		-	-	-	30	30
Psödopalizad ²		-	-	-	17	17
EVH ²		-	-	-	26	26
Hiperkromazi	1	-	3	2	2	7
	2	-	3	-	16	19
	3	-	-	4	15	19
Mitoz ¹		-	-	3.1 ± 0.6	10.5 ± 1.7	8.3 ± 1.4
Vaskülarite ¹		-	10.3 ± 2.1	9.5 ± 2.5	13.4 ± 0.8	12.5 ± 0.7
Sellülarite ¹		-	197.5 ± 25.8	326.6 ± 29.6	408.8 ± 21.7	369.6 ± 20.0
KHÇ ¹		-	5.1 ± 1.8	15.0 ± 3.7	25.9 ± 1.4	21.7 ± 1.6

1 Ortalama ± standart hata

2 (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 7. Supratentorial erişkin vakaların Daumas-Duport sistemine göre dağılımı.

Tablo 7 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması, kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Hiperkromazi dağılımında derece 2, 3 ve 4 arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (2 ve 4 için $p<0.01$, diğerleri için $p<0.05$). Mitoz içeren derece 3 ve 4 arasında ortalama mitoz sayısı anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0.05$). Vaskülarite değerleri için sadece derece 3 ve derece 4 arasında istatistik anlam taşıyan fark bulunmuş ($p<0.05$), diğer dereceler arasında anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$). Derece 2 sellülarite değeri derece 3 ve 4

değerlerinden anlamlı düzeyde farklı bulunmuş, (sırasıyla $p < 0.05$ ve $p < 0.01$), derece 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Küçük hiperkromatik çekirdek içeriği farkları derece 2, 3 ve 4 arasında istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (2 ve 3 için $p < 0.05$, 2 ve 4 için $p < 0.01$, 3 ve 4 için $p < 0.02$).

		Üçlü sistem derecesi			TOPLAM
		1	2	3	
Vaka sayısı:		7	8	30	45
Yaş ¹		50.3 ± 4.6	48.4 ± 4.3	51.8 ± 2.1	50.9 ± 1.8
Kalsifikasyon ²		1	1	3	5
Mikrokistik dej. ²		3	3	15	20
Lenfosit infilt. ²		1	2	7	10
Nekroz ²		-	-	30	30
Psödopalizad ²		-	-	17	17
EVH ²		-	3	23	26
Hiperkromazi	1	3	2	2	7
	2	3	1	15	19
	3	1	5	13	19
Mitoz ¹		0.10 ± 0.08	5.7 ± 1.6	10.6 ± 1.8	8.3 ± 1.4
Vaskülarite ¹		9.7 ± 1.9	12.4 ± 2.1	13.2 ± 0.7	12.5 ± 0.7
Sellülarite ¹		198.4 ± 22.2	429.6 ± 50.5	393.6 ± 20.2	369.6 ± 20.0
KHÇ ¹		5.0 ± 1.5	24.0 ± 4.9	24.9 ± 1.9	21.7 ± 1.6

¹ Ortalama ± standart hata

² (+) vakaların sayısı

EVH: Endotelial vasküler hiperplazi; KHÇ: Küçük hiperkromatik çekirdek

Tablo 8: Supratentorial erişkin vakaların üçlü dereceleme sistemine göre dağılımı.

Tablo 8 verilerinin istatistik analizinde, farklı dereceler arasında yaş ortalaması, kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfosit infiltrasyonu açısından istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Hiperkromazi, mitoz, sellülarite ve KHÇ derece 1 değerleri derece 2 ve 3'e göre anlamlı olarak farklı bulunmuş (hiperkromazi için $p < 0.05$, diğerleri için $p < 0.01$); derece 2 ve 3 arasında fark saptan-

namamıştır ($p>0.05$). Vaskülarite değerleri için sadece derece 1 ve 3 arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.05$), diğer dereceler arasındaki farklar anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Psödopalizad saptanan 18 vaka ile nekroz olduğu halde psödopalizad saptanamayan 15 vaka arasında prognostik kriterler açısından istatistik açıdan anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

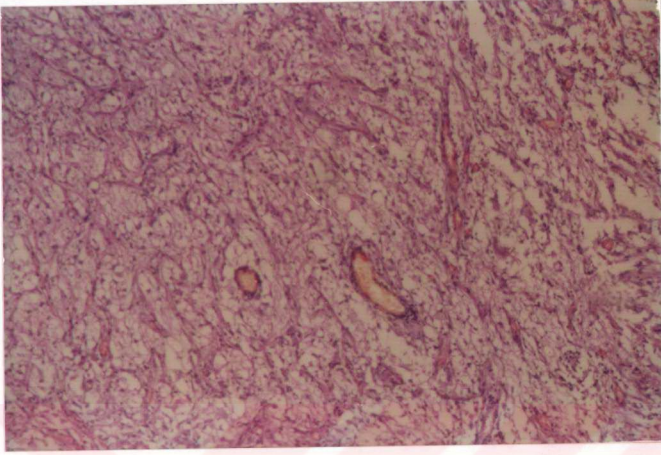
Non-neoplastik 5 dokuda ortalama vaskülarite 8.1 ± 0.7 /BBA; ortalama sellülarite 77.5 ± 8.0 /İBA, ortalama KHÇ ise 3.1 ± 0.7 /İBA olarak belirlenmiştir. Kontrol grubu vaskülarite değerleri her dört vaka grubunda da (tüm vakalar, supratentorial, infratentorial ve supratentorial erişkin vaka grupları) Daumas-Duport derece 4 ve üçlü sistem derece 3 değerlerinden anlamlı olarak farklı bulunmuş ($p<0.05$), diğer derecelerde anlamlı fark gösterilememiştir ($p>0.05$). Kontrol sellülarite değerleri her dört vaka grubunda da, her iki sistemin tüm derecelerinden anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0.01$). Kontrol KHÇ değerleri ise, her dört vaka grubunda, Daumas-Duport derece 2 ve üçlü sistem derece 1 değerlerinden farklı bulunmamış ($p>0.05$), her iki sistemin diğer derecelerinden anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur ($p<0.01$).

TARTIŞMA

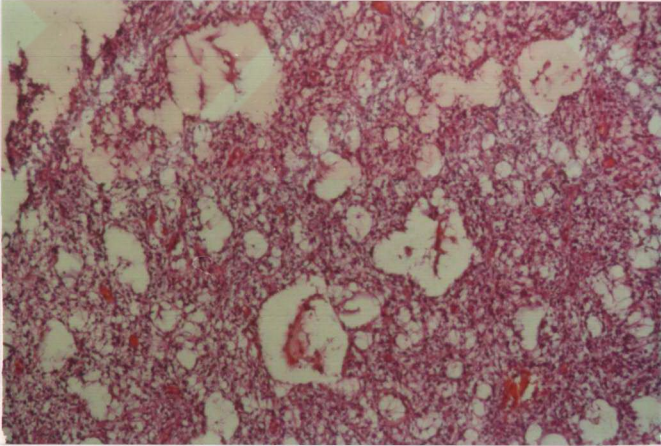
Astroglial tümörlerde prognostik kriterlerin belirlenmesi amacı ile çok sayıda araştırma yapılmış olmasına ve çeşitli dereceleme sistemleri önerilmiş olmasına rağmen henüz hiç bir yöntem yaygın kabul görmemiştir. Önerilen sistemlerin çoğunun objektif kriterler içermemesi sistemlerin tekrarlanabilirliğini azaltmakta ve diğer araştırmacılar tarafından benimsenmelerini güçleştirmektedir^{1,2}. Daumas-Duport sistemi prognostik kriterlerin objektif değerlendirmesine yer verdiğinden tekrarlanabilirliği yüksek bir yöntem olarak önerilmektedir^{1,3}.

Astroglial tümörlerin pediatrik grupta 9 yaş civarında, erişkin yaş grubunda ise beş ve altıncı dekadlarda en sık görüldükleri bildirilmiştir⁷. Araştırma grubu vakalarının yaş gruplarına göre dağılımında da ilki pediatrik, ikincisi ise beş ve altıncı dekadlarda olmak üzere iki pik olduğu gözlenmektedir. Tüm grup için yaş ortalaması 41.3 ± 2.7 , pediatrik yaş grubunda 8.3 ± 4.6 , erişkin grupta ise 50.9 ± 1.8 olup dağılım ve yaş ortalamaları literatürle uyumludur.

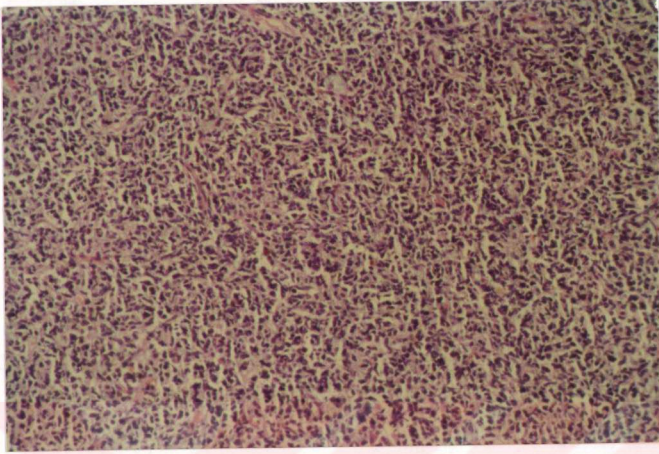
Daumas-Duport'un orijinal serisinde serebellar tümörler dahil tüm vakaların değerlendirilmesinde 14 vaka derece 1 (% 4.1), 79 vaka derece 2 (% 23.4), 53 vaka derece 3 (% 15.7) ve 192 vaka derece 4 (% 56.8) olarak belirlenmiştir⁴. Araştırmamızda, tüm vakaların Daumas-Duport (DD) sistemine göre derecelenmesinde 1 vaka derece 1 (% 1.7), 15 vaka derece 2 (% 25.0), 8 vaka derece 3 (% 13.3) ve 36 vaka ise derece 4 (% 60.0) olarak saptanmış olup dağılım derece 1 haricinde Daumas-Duport'un orijinal serisi ile uyumludur (Resim 5-8). DD derecelenmesinde bizim seri-



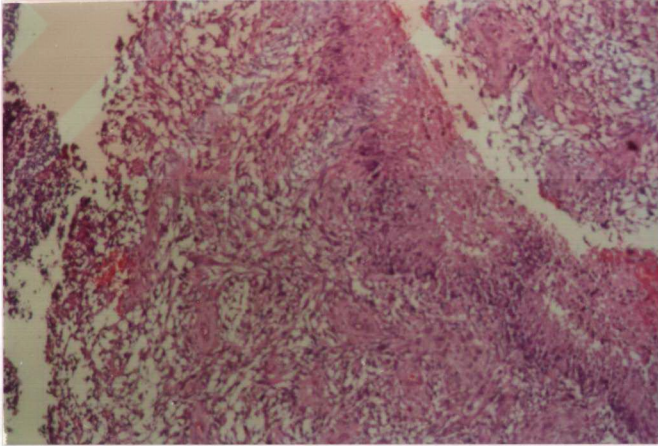
Resim 5: Daumas-Duport derece 1 vakası (x100, hematoksilen & eozin).



Resim 6: Bir Daumas-Duport derece 2 vakası. Anaplazi mevcut ancak mitoz, EVF ve nekroz yok (x100, hematoksilen & eozin).



Resim 7: Dumas-Duport derece 3. Belirgin sellülarite, anaplazi ve mitoz mevcut ancak nekroz ve EVP yok (x200, hematoxilen & eozin).



Resim 8: Dumas-Duport derece 4. Nekroz ve çevrede psödopalizad (x200, hematoxilen & eozin).

mizde derece 1 de tek vaka yer aldığı için bu gruba ait değerlerin istatistik değerlendirmesi mümkün olmamıştır, ancak bu vakaya ait değerlerin DD derece 2 değerleri ile büyük paralellik gösterdiği söylenebilir. Sistemlerin karşılaştırılmasında DD derece 1 verileri göz önüne alınmayacak, bu dereceye ait tartışma DD sisteminin genel değerlendirilmesinde yapılacaktır.

Değişik serilerde yaş, hiperkromazi, mitoz sayısı, vaskülarite, sellülarite ve küçük hiperkromatik çekirdek içeriği arttıkça survival'ın azaldığı gösterilmiştir^{1,3,17,18,22,23,24,25}. Tümör derecesi arttıkça survival azaldığından derece arttıkça bu kriterlere ait değerlerin de artması beklenmelidir. Bu çalışmada, tüm vakalar göz önüne alındığında, DD sisteminde derece yükseldikçe yaş ortalamasının arttığı görülürken üçlü sistemde derece 2 ve 3 arasında belirgin bir fark gözlenmemektedir. Her ne kadar her iki sistemde de orta (DD derece 3, üçlü derece 2) ve yüksek dereceler (DD derece 4, üçlü derece 3) arasındaki farklar istatistik olarak anlamlı değilse de, dereceler arası yaş ortalamaları farkı DD sisteminde literatürle uyumlu olarak, daha dikkat çekici niteliktedir. Hiperkromazi şiddeti dağılımında DD sisteminde derece 4, üçlü sistemde ise derece 1 dağılımı diğer derecelerden anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Her iki sistemde de derece arttıkça ortalama mitoz değerleri artmaktadır, dereceler arasında üçlü sistem derece 1 haricinde anlamlı fark bulunmamasına rağmen bu bulgular da yayınlanmış serilerle uyumludur. Yine her iki sistemde de derece arttıkça ortalama vaskülarite değerleri literatürle uyumlu olarak artmaktadır, dereceler arası anlamlı fark ise ancak düşük ve yüksek dereceler arasında bulunmuştur. Sellülarite değerleri DD sisteminde derece arttıkça anlamlı öl-

güde artmaktadır. Üçlü sistemde ise derece 2 ortalaması derece 3 ortalamasından daha büyük bulunmuş, istatistik olarak da sadece derece 1 diğer gruplardan farklı bulunmuştur. DD sistemi verileri literatür bilgileri ile uyumludur. Küçük hiperkromatik çekirdek ortalamaları her iki sistemde de beklendiği gibi derece arttıkça artmaktadır; ancak, sadece DD sisteminde tüm dereceler arasındaki farklar istatistik anlam taşımaktadır, üçlü sistemde ise sadece derece 1 verileri diğer derecelerden anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Supratentorial neoplazmlar Daumas-Duport sistemine göre derecelendiklerinde, sonuçların bazı farklar dışında genel sonuçlarla uyumlu olduğu gözlenmektedir. Bu grupta yaş ortalamaları birbirlerine son derece yakın değerlere sahip olup farklar istatistik olarak anlamlı değildir. Sellülarite ortalamalarında derece arttıkça ortalama artmaya devam etmesine rağmen istatistik olarak sadece derece 2 değeri diğer derecelerden farklı bulunmuştur. Küçük hiperkromatik çekirdek değerleri yine her üç grupta da anlamlı farklılıklar göstermektedir. Dikkat çekici bir diğer nokta hiperkromazi şiddeti dağılımlarının her üç grupta da anlamlı farklılıklar göstermesidir. Üçlü dereceleme sistemi verileri de DD verilerine benzerlik göstermekle birlikte hiperkromazi ve küçük hiperkromatik çekirdek değerleri ancak derece 1'de diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulunmuş derece 2 ve 3 arasında anlamlı fark gösterilememiştir.

Infratentorial yerleşimli 11 vakanın DD sistemine göre dağılımında küçük hiperkromatik çekirdek içeriği derece 2 ve 3 arasında anlamlı bulunmuş, diğer kriterler için dereceler arasında anlamlı fark gösteri-

lememiştir. Üçlü sistemde ise bir vaka hariç tüm vakalar derece 1 olarak saptandığından bu grupta dereceler arası istatistik değerlendirme mümkün olmamıştır.

Primer supratentorial erişkin grubu vakalarının DD sistemine göre dağılımında gruplar arası ortalama yaş farkının azaldığı ve yaş ortalamasının derece artışını izlemediği dikkati çekmektedir. Bu grupta hiperkromazi, mitoz ve küçük hiperkromatik çekirdek değerleri her üç derecede, vaskülarite değerleri sadece derece 3 ve 4 arasında, sellülarite değerleri ise sadece derece 2'de istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Bu gruba giren vakaların üçlü dereceleme sistemine göre dağılımında sonuçlar benzerlik göstermekle birlikte derece 2 ve 3 arasında ortalama mitoz değeri, sellülarite ve küçük hiperkromatik çekirdek ortalamaları açısından fark saptanamamıştır.

Tüm gruplarda ve her iki dereceleme sistemine göre kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon, lenfositik infiltrasyon ve nekrozlu vakalarda psödopalizad varlığı prognostik kriter olarak değerli bulunmamıştır.

Her iki dereceleme sisteminin prognostik kriterleri derecelere göre anlamlı gruplarda ayırabilme yetenekleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Tüm dereceler arası farklar istatistik anlam taşıdığına sonuç başarılı, ancak bir derece diğerlerinden farklı bulunduğu sonuç kısmen başarılı, ve dereceler arası fark gösterilemediğinde sonuç başarısız olarak nitelenmiştir. Tablo hazırlanırken tek vaka içeren DD derece 1, ve infratentorial grup verileri göz önüne alınmamış, dereceleme sistemlerinde doğrudan kriter olarak kullanılan nekroz, mitoz ve endotel-

yal vasküler proliferasyon kriterleri ile, her iki sistemle de prognostik anlam gösterilemeyen kalsifikasyon, mikrokistik dejenerasyon ve lenfositik infiltrasyon tabloya dahil edilmemiştir. Tablo, Daumas-Duport sisteminin üçlü sistemin kısmen başarılı olduğu 6 durumda başarılı gruplama yaptığını vurgulamaktadır; Daumas-Duport sistemi ile küçük hiperkromatik çekirdek değerlerinin her üç vaka grubunda da başarılı olarak gruplanması dikkat çekicidir.

	Genel		Supratentorial		Supratentorial erişkin	
	DD	Üçlü	DD	Üçlü	DD	Üçlü
Yaş	K	K	-	-	-	-
Hiperkromazi	K	K	B	K	B	K
Vaskülarite	K	K	K	K	K	K
Sellülarite	B	K	K	K	K	K
KHÇ	B	K	B	K	B	K

Tablo 9: Dereceler arasındaki farkların istatistik önemlerine göre Daumas-Duport ve üçlü dereceleme sistemlerinin prognostik kriterleri gruplayabilme yeteneği. B=Başarılı; K=Kısmen başarılı; (-)=Başarısız; DD=Daumas-Duport derecelemesi; KHÇ= Küçük hiperkromatik çekirdek.

Bir neoplazmın histolojik olarak malign davranışı, (1) kitle oluşturma, (2) lokal invazyon, ve (3) uzak dokulara yayılma yetenekleri ile belirlenmektedir²⁶. Kitle oluşturma yeteneğinin ise birim dokudaki hücre sayısı (sellülarite) ve neoplastik hücrelerin proliferasyon yeteneği ile ilişkide olduğu söylenebilir. Sellülaritenin objektif olarak saptandığı kantitatif çalışmalarda sellülaritenin survival'la ters orantılı olduğu gösterilmiştir²³.

Malign neoplazmların lokal invazyon, uzak dokulara yayılma ve proliferasyon yeteneklerinin non-neoplastik hücrelere göre farklı genetik aktivasyon gösteren ve bazal membranlar gibi biyolojik bariyerleri aşmalarına imkan sağlayan enzimler, kontrolsüz çoğalmayı mümkün kılan mitojen maddeler ve büyüyen tümöre gerekli lojistik desteği sağlayan anjiogenik faktörler salgılayan belli hücre tiplerinin oluşması ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir^{4,27}. Astroglial tümörlerde de vaskülarizasyon, endotelyal hiperplazi ve proliferasyondan sorumlu olduğu düşünülen potent mitojen ve anjiogenik faktörler ve bu faktörlerin etki ettiği reseptörlerin genetik ekspresyonunun ve bu genlere ait protein ürünlerinin artmış düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir²⁸. Otopsi vakalarında yapılan bir çalışmada lokal invazyon ve serebrospinal sıvı dolaşımı ile uzak yayılım görülen vakalarda invazyon ve yayılım alanlarında aynı nükleer özelliklere sahip "küçük anaplastik hücre" ve "küçük fibriller hücreler" tanımlanmıştır²⁶. Hücre bileşiminde küçük anaplastik hücre oranının artmasının survival'la ters orantılı olduğu gösterilmiş, bromodeoksiuridin işaretleme çalışmaları ile bizar hücrelerin, gemistositlerin ve multinükleer hücrelerin proliferasyon göstermedikleri ortaya konmuştur^{17,18,26}. Bu çerçevede, çalışmamızda değerlendirilen kriterler arasında prognostik açıdan en anlamlı olanlar önem sırasına göre küçük hiperkromatik hücre içeriği ve sellülaritedir. Küçük hiperkromatik çekirdek değerlerinin Daumas-Duport sisteminde tüm vaka gruplarında istatistik olarak anlamlı farklar içermesi; buna karşın, üçlü derecelemede ancak derece 1 vakalarında istatistik fark olması anlamlıdır. Üzerinde durulması gereken bir diğer nokta, üçlü sistem derece 1 ve Daumas-Duport derece 2 KHN değerlerinin normal ve gliotik beyin dokusundaki değerlerden farklı olmamasıdır, diğer bir deyişle üç-

lü dereceleme sistemi KHN açısından sadece neoplastik ve non-neoplastik düzeyleri tanımlayabilmektedir; Daumas-Duport sistemi ise neoplastik KHN düzeylerini iki ayrı dereceye ayırabilmektedir. Sellülarite değerleri ise tüm vakalar ele alındığında Daumas-Duport sisteminde anlamlı üç dereceye ayırılabilir, diğer vaka gruplarında ancak iyi prognozlu ve kötü prognozlu iki grup tanımlanabilmektedir. Üçlü sistemde ise tüm vaka gruplarında sadece iyi ve kötü prognozlu gruplar belirlenebilmektedir; diğer taraftan istatistik anlam taşımaya bile derece 2 değerlerinin infratentorial grup haricinde derece 3 değerlerinden yüksek bulunmuş olması literatürle uyumlu değildir^{17,22,23,24}. Sonuç olarak Daumas-Duport sisteminin vakaları prognostik kriterler açısından ayırabilme yeteneği üçlü dereceleme sistemine göre daha üstündür.

Dereceleme sistemleri genellikle hastalığın ağır formlarının daha hafif formlarından ayırd edilerek uygun tedavinin planlanabilmesini amaçlar. Bir dereceleme sisteminin önemli klinik ve histolojik faktörlerle korelasyon göstermesi gerekli, ancak yeterli değildir; sistem, başka vakaların aynı gözlemci tarafından, aynı vakanın da başka uzmanlarca aynı duyarlılık ve güvenilirlikte değerlendirilmesine imkan tanımalı, bir diğer deyişle tekrarlanabilir olmalıdır²⁹. Üçlü dereceleme sistemlerinin, dereceleri tanımlayan kriterlerde "az", "çok", "daha çok" ve benzeri sübjektif yargılara yer vermeleri nedeni ile ancak sistemi geliştiren uzmanların elinde tekrarlanabilirlikleri yüksektir^{1,2,3}.

Tanımların sübjektif yargılar içermesi, yöntemi kullanan diğer araştırmacı ya da uzmanların tümör derecesi hakkında kesin yargılara ulaşmalarını engellemekte ve "derece 1 tümörü değil" anlamına gelen "as-

trositom derece 2-3" gibi tanımlara neden olmaktadır³. Astrositomlar son derece heterojen bir tümör grubu oluşturduklarından aynı derecede de yer alsalar çeşitli kriterlerin geniş bir yelpazede dağıldıkları görülmektedir. Üçlü sisteme göre derecelenmiş vakalarda proliferasyon yeteneklerinin araştırıldığı bir çalışmada aynı derece içinde dahi çok çeşitli derecelerde proliferasyon düzeyi bulunmuştur³⁰. Çalışmamızda da, primer supratentorial grubun üçlü sisteme göre dağılımına bakıldığında, ortalama değerleri bulgular bölümünde verilen mitoz değerleri derece 1'de 1 vakada 0.5 mitoz/10 BBA, derece 2'de 1.5-14 mitoz /10 BBA aralığında ve derece 3'de 0.5-35.5 mitoz/10 BBA aralığında bulunmuş olup dereceler arasında değerlerin dağılımı büyük oranda örtüşmektedir. Bu nedenle, astroglial tümörler gibi heterojen tümör gruplarında kriterleri az/çok yerine var/yok şeklinde saptayan sistemlerin tekrarlanabilirliği daha yüksek olacaktır. Üçlü sistemlerin tekrarlanabilirlikleri konusunda fazla çalışma olmamasına rağmen, pediatrik yaş grubunda yapılan bir araştırmada anaplastik astrositom (derece 2) tanısının tekrarlanabilirliğinin ancak % 46 olarak bulunmuş olması anlamlıdır³¹.

Tekrarlanabilirliği düşük yöntemlerin yaygın kullanılabilirmeleri ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesi güçtür. Bu durum özellikle az sayıda vaka görülen laboratuvarlarda daha da önem kazanmaktadır. Örneğin, bu çalışmada 1985-92 yılları arasında supratentorial erişkin hasta grubunda ancak 7 adet derece 1 ve 8 adet derece 2 vakası saptanmıştır. Her iki dereceden yılda ortalama 1 vaka görüldüğü kabul edilirse, derece 2 tümörleri derece 1 tümörlerden ayıran "daha anaplastik", "daha sellüler", "daha vasküler" ve benzeri kavramların birçok yıllık vaka birikimi olmadan öğrenilmesi ve tutarlı şekilde kullanılma-

sı son derece güçtür. Daumas-Duport sistemi ise histopatolojik değerlendirmede temel kavramlar olan anaplazi, mitoz, nekroz ve tanımı çok iyi yapılmış endotelial vasküler proliferasyon kriterlerini "az" ya da "çok" yerine "var" ya da "yok" şeklinde değerlendirmekte ve toplam "var" sayısına göre dereceyi belirlemektedir. Sonuçta üçlü sistemlere göre Daumas-Duport sistemi farklı ellerde ve az sayıda vaka gören laboratuvarlarda bile kolayca ve güvenilir şekilde uygulanabilir.

Daumas-Duport sisteminin uygulanmasında dikkat çeken bir nokta tüm vaka grubunda derece 1'de sadece 1 vakanın yer almasıdır. Supratentorial erişkin yaş grubunda ise bu derece ile uyumlu vaka bulunamamıştır. Daumas-Duport'un orijinal serisinde aynı hasta grubunda sadece 2 vaka, Kim ve ark.'nın serisinde ise sadece bir vaka derece 1 olarak tanımlanmıştır^{1,3}. Her iki araştırmacı da bu durumu derece 1 tümörlerinin erişkin supratentorial yaş grubunda son derece ender olması şeklinde açıklamaktadırlar. Anaplazi, mitoz, nekroz ve endotelial hiperplazi içermeyen bu vakaların non-neoplastik vakalardan ayrılmasında tek kriter olarak "artmış sellülarite" kalmaktadır, bu durum da üçlü sistemler için belirtildiği gibi sistemin objektivitesine gölge düşürmektedir. Diğer taraftan tam anlamıyla diferansiye "matür" astrositlerden oluşan tümörlerin varlığı yeni astrositom onkogenез teorileri ile uyum göstermektedir¹⁰. Bu çalışmadaki tek derece 1 vakası prognostik kriterler açısından derece 2 tümörlerinden farklı değildir. Daumas-Duport serisinde ayrıca derecelenen 51 serebellar tümörden 14'ünün derece 1 tümörü olarak tanımlanmış olması da, supratentorial derece bir tümörlerin nadir erişkin "juvenil tip astrositömler" olabileceği sorusunu akla getirmektedir. Derece 1 tümörlerinin morfolojik ve/veya klinik özellikleri açı-

sından gerçekten belirgin bir grup oluşturup oluşturmadıkları, ancak bu dereceye ait vaka serilerinin özelliklerinin yayınlanması ile anlaşılabilceğinden henüz derece 1 kategorisi konusunda karar vermek için erkendir. Ayrıca astroglial neoplazmlarda anaplazi kavramının tanım ve sınırlarının objektif, morfometrik yöntemlerle ortaya konması gerekmektedir.

Daumas-Duport sisteminin uygulanacağı hasta grubu otörler tarafından supratentorial erişkin hasta grubu olarak tanımlanmakta ve çalışmaya karşılaştırma amacı ile alınan serebellar astrositomlarda derece ile survival arasında ilişki gösterilemediğini vurgulanmaktadır⁴. Hedef hasta grubunun sistemin en verimli olduğu hasta grubu olarak tanımlanması anlaşılır olmakla birlikte, dereceleme sistemi için de bir yetersizlik ifadesidir. Pediatrik ya da infratentorial tümörlerin supratentorial tümörlere göre daha iyi prognoza sahip oldukları uzun zamandan beri bilinmekte, ayrıca bu tümörlerde son derece değişken bir morfoloji yanısıra mikrokistlerin ve pilositik astrositlerin varlığına ve çoğunun iyi sınırlı olmasına dikkat çekilmektedir⁷. Serebellar pediatrik tümörlerin nadir de olsa yıllar sonra agresif davranış gösterebildikleri, bu tür kötü prognozlu tümörlerin daha çok erişkin tip tümörlere benzedikleri ve supratentorial pediatrik astrositomlarda survival'ın histolojik derece ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{32,33}. Diğer taraftan serebellar tümörler için tanımlanan morfolojik özelliklerin supratentorial yerleşimde ve erişkin yaş grubunda nadir de olsa görülebileceği bildirilmektedir⁷. Bu çalışmada infratentorial tümörlere ait prognostik kriterler, supratentorial tümörlerin eşdeğer derecelerinde farklılık göstermemektedirler. Aynı tanı kategorisinde yer alan tümörlerin bir

kısının histolojik derecelemesinin yaş ve lokalizasyon gibi histolojik olmayan özellikler nedeni ile kısıtlanması sorgulanması gereken bir durumdur. Yapılması gereken, tanı kategorisindeki tümörlerin çoğundan farklı davranan grubun ayrı bir antite olarak tanımlanmasıdır. Bu duruma ilk kez Rubinstein dikkat çekmiş ve iyi sınırlı, değişken morfolojiye sahip, çok sayıda mikrokistler ve Rozental lifleri içeren, pilositik ve fibriller astrositomlardan zengin, çoğunlukla infratentorial, nadiren supratentorial, çoğunlukla pediatrik yaş grubunda, nadiren erişkinlerde görülen "juvenil tip astrositom" antitesini ortaya atmıştır⁷. Daumas-Duport sistemi hedef grubunu, yaşı ve lokalizasyonu ne olursa olsun "juvenil tip olmayan" -erişkin tip astrositomlar olarak tanımlanması daha doğru olacaktır.

Son olarak, dereceleme sistemi terminolojisi üzerinde durmak gerekir. Aynı antite morbid içinde tanımlanan derecelerin farklı antitelermiş gibi ayrı adlarla anılmasından kaçınmak gerekir. Çok yaygın kullanılmalarına rağmen glioblastoma multiforme, ve anaplastik astrositom terimleri bu nedenle terk edilmeli, astrositomların derecelenmesinde de diğer sistem malignensilerinde olduğu gibi rakamsal ifadeler kullanılmalıdır.

SONUÇ

Astroisitomların Daumas-Duport sistemine göre derecelenmesi, üçlü sistem derecelemelerine göre prognostik kriterleri sınıflayabilme yeteneği açısından daha başarılı bulunmuştur.

Mikrokistik dejenerasyon, kalsifikasyon, lenfositik infiltrasyon ve nekrozlu vakalarda psödopalizad varlığı prognostik olarak anlamlı bulunmamışlardır.



ÖZET

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı Arşivleri'nden seçilen 60 astroglial tümöre ait preparatlar kalsifikasyon, mikrokistik kistik dejenerasyon, lenfosit infiltrasyonu, nekroz, psödopalizad, endotelyal vasküler hiperplazi, hiperkromazi şiddeti, mitoz, vaskülarite, sellülarite ve küçük hiperkromatik çekirdek içeriği açısından araştırıldı. Tüm vakalar Daumas-Duport ve üçlü sistem kriterlerine göre derecelendi, her iki dereceleme sisteminde, tüm seri, supratentorial, infratentorial ve supratentorial erişkin vaka gruplarında prognostik kriterlerin derecelere göre dağılımları literatür verileri ile karşılaştırıldı. Daumas-Duport dereceleme sistemi prognostik kriterleri derecelere göre gruplayabilme açısından üçlü dereceleme sisteminde daha başarılı bulundu. Daumas-Duport sisteminin uygulanacağı hedef grup, ve dereceleme terminolojisi tartışıldı.

KAYNAKLAR

1. Daumas-Duport C., Scheithauer B., O'Fallon J., Kelly P. Grading of Astrocytomas. A simple and Reproducible Method *Cancer* 1988 62:2152-2165.
2. Cohadon F., Aouad N., Rougier A., Vital C., Rivel J., Dartigues J.F. Histologic and non-histologic factors correlated with survival time in supratentorial astrocytic tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 1985 3:105-111.
3. Kim T.S., Halliday A.L., Hedley-Whyte E.T., Convery K. Correlates of Survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. *Journal of Neurosurgery* 1991 74:27-37.
4. Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L. *Robbins Pathologic Basis of Disease* 4th Ed. Philadelphia: Saunders, 1989.
5. Şenel A. Intrakranial kitlelerin cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı. Samsun, 1992.
6. Weiss L., Greep R.O. *Histology* 4th Ed. New York: McGraw-Hill 1977.
7. Rubinstein L.J. Tumors of the central nervous system. *Atlas of Tumor Pathology No.6* Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1970.
8. Cairncross J.G. The biology of astrocytoma: Lessons learned from chronic myelogenous leukemia-hypothesis. *Journal of Neuro-Oncology* 1987 5:99-104.
9. Bishop M., de la Monte S.M. Dual Lineage of astrocytomas. *American Journal of Pathology* 1989 135:517-527.

10. Zülch K.J. Histological typing of tumours of the central nervous system. **International Histological Classification of Tumours No.21** Geneva: World Health Organisation, 1979.

11. Krouwer H.G.J., Davis R.L., Silver P., Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. **Journal of Neurosurgery** 1991 74:399-406.

12. Black P.McL. Brain tumors (First of two parts). **The New England Journal of Medicine** 1991 324:1471-1476.

13. Ironside J.W. Classification of primary intracranial sarcomas and other central nervous system neoplasms (Commentary). **Histopathology** 1991, 18:483-486.

14. Russel D. S., Rubinstein L. J. **Pathology of the Tumours of the Nervous System**. 4th Ed. Edinburg: Edward Arnold, 1977.

15. Black P.McL. Brain tumors (Second of two parts). **The New England Journal of Medicine** 1991 324:1555-1564.

16. Burger C.B., Vogel S. F., Green S.B., Strike T.A. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. **Cancer** 1985 56:1106-1111.

17. Burger P.C., Green Sylvian B. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. **Cancer** 1987 59:1617-1625.

18. Germano I.M., Ito M., Cho K.G., Hoshino T., Davis R.L., Wilson C.B. Correlation of histopathological features and proliferative potential of gliomas. **Journal of Neurosurgery** 1989 70:701-706.

19. Bucciero A., Vizioli L., Giamundo A., Villano M., Quaglietta P., Cerillo A. Prognostic significance of lymphoid infiltration in cerebral malignant gliomas **Journal of Neurosurgical Sciences** 1990 34:145-148.

20. Nelson J.S., Tsukada Y., Schoenfeld D., Fulling K., Lamarche J., Peress N. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic neoplasms. **Cancer** 1983 52:550-554.

21. Burger P.C. Malignant astrocytic neoplasms: Classification, pathologic anatomy, and response to treatment. **Seminars in Oncology** 1986 13:16-26.

22. Schiffer D., Chiò A., Giordana M.T., Leone M. Sofietti R. Prognostic value of histologic factors in adult cerebral astrocytoma. **Cancer** 1988 61:1386-1393.

23. Fulling K.H., Garcia D.M. Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum. Prognostic value of histologic features. **Cancer** 1984 55:928-931.

24. Scarpelli M., Montironi R., Collan Y., Sisti S., Carletti V., Criante P., Papo I., Mariuzzi G.M. Malignant glial tumours: Prognostic value of quantitative microscopy. **Neurochirurgia** 1989 32:135-140.

25. Fischbach A.J., Martz K.L., Nelson J.S., Griffin T.W., Chang C.H., Horton J., Nelson D.F. Long-term survival in treated anaplastic astrocytomas. A report of combined RTOG/ECOG studies. **American Journal of Clinical Oncology** 1991 14:365-370.

26. Giangaspero F., Burger P.C. Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. **Cancer** 1983 52:2320-2333.

27. Nowell P.C. Mechanisms of tumor progression. **Cancer Research** 1986 46:2203-2207.

28. Maxwell M., Stephen P.N., Hubert J.W., Hedley-Whyte E.T., Galanopoulos T., Neville-Golden J., Antoniades H. Expression of angiogenic factor genes in primary human astrocytomas may contribute to

their growth and progression. *Cancer Research* 1991 51:1345-1351.

29. Collan Y. Grading principles of grading lesions in diagnostic histopathology. *Pathology Research nad Practice* 1989 185:539-543.

30. Hoshino T., Nagashima T., Kyung G.C., Davis R.L., Donegan J. Sluartz M., Wison C. Variability in the proliferative potential of human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 1989 7:137-143.

31. The Childhood Brain Tumor Consortium. Intraobserver reproducibility in assigning brain tumors to classes in the world health organisation scheme. *Journal of Neuro-Oncology* 1989 7:211-224.

32. Schwartz A.M., Ghatak N.R. Malignant transformation of benign cerebellar astrocytoma. *Cancer* 1990 65:333-336.

33- Nishio S., Takeshita I, Fujii K, Fukui M. Supratentorial astrocytic tumours of childhood: A clinicopathologic study of 41 cases. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 1989 101:3-8.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi