

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN NEUROGLİAL TÜMÖRLERİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Mithat ALTINER

T828/1-1

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Gülten KARPUZOĞLU

Antalya, 1994

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİNİN NEUROGLİAL TÜMÖRLERİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Mithat ALTINER

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Gülten KARPUZOĞLU

"Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir"

Antalya, 1994

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1 - 27
2. MATERYAL VE METOD	28 - 33
3. BULGULAR	34 - 72
4. TARTIŞMA	73 - 85
5. SONUÇ	86 - 87
6. ÖZET	88 - 89
7. KAYNAKLAR	90 -102

GİRİŞ

Tanım olarak gliomalar, beynin nöroglial hücrelerinden ya da daha geniş anlamıyla nöroepitelyal hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Bu hücreler astrositler, oligodendrositler ve ependymal hücreler olup, hepsi embriyologlar tarafından spongioblastlar olarak tanımlanan hücrelerden kaynaklanır (6,83,86).

Gelişmenin normal seyrinde, embriyonel glia hücreleri primitif nöral tüp boyunca gelişirler. Radial yerleşim gösteren bu hücreler glial fibriler asidik protein (GFAP) ile kuvvetli derecede pozitif boyanırlar. Geç fetal çağda tekrar mitotik sıklusa girip, matur protoplazmik ve fibriler astrositlere dönerler. Miyelinogenezis sırasında ise, radial glial hücrelerin bir kısmı miyelin yapan oligodendroglial hücrelere dönüşür. İnsanda immatur spinal oligodendrositlerin miyelin yapım zamanından kısa bir süre önce kısa süreli olarak GFAP taşıdıkları gösterilmiştir. Farelerde ise radial glial hücreler vimentin taşırken GFAP taşımazlar. Vimentin miktarının azalıp GFAP'ın artması bu hücrelerin matur astroglial hücrelere dönüştüğünün işaretidir (62,79,87).

Görüldüğü gibi ortak kökenli olmaları nedeniyle, birçok nöroglial tümörde farklı hücre tiplerini ve bunların oluşturduğu farklı

hücre alanlarını birarada bulabiliriz (20,62). Normal beyinde, korteksin orta tabakalarındaki ve bazal gangliadaki astrositler protoplazmiktir. Protoplazmik astrositler, fibriler astrositlerin tersine intrasitoplazmik nöroglial fibril demetleri içermezler. Fibriler astrositler ise korteksin yüzeysel ve derin tabakaları ile beyaz maddede bulunurlar. Patolojik bir stimulus altında protoplazmik astrositler hızla fibriler hale dönerler. Bu arada hücre uzantılarının gelişmesine paralel olarak hücrelerin GFAP içeriği artar (60,85,87).

Elektron mikroskopunda; her iki hücre tipi de orta büyüklükte (7-11 nm) intraselüler filamanlar ile karakterizedir. Bu filamanlar esas olarak, fibriler astrositlerde birleşerek kalın bantlar yaparlar. Bu filamanları yapan ana polipeptid zinciri glial fibriler asidik protein (GFAP) olup, bu proteini biyokimyasal, immunperoksidaz ve immunfloresan yöntemle göstermek mümkündür (75,87,102,103). Bu özelliği nedeniyle bulunduğu 70'li yıllardan buyana normal, gelişen ve patolojik glial hücrelerin çalışılmasında en yararlı hücre komponenti olmuştur. Diğer bir filaman proteini olan ve mezankimal orijinli çeşitli hücrelerde bulunan vimentinin (Vim), matur astrositlerde GFAP ile beraber bulunduğu gösterilmiştir. Vimentin, insanda glial hücrelerde minör bir komponent olmakla birlikte, bazı memelilerde nöroglial hücrelerde hücre iskeletini oluşturan ana proteini oluşturmaktadır (87,90,91).

Patolojik bir uyarım sonrası, fibriler gliosis sırasında hücreler sinir yolları boyunca uzun paralel fasiküler yapılar oluştururlar. Sonuç olarak reaktif astrositler inceler, uzar ve bipolar bir şekil alır. Bu tür hücreler pilositik astrositler olarak

adlandırılmaktadır. Hücre morfolojisindeki bu farklanma hücrelerin infiltrasyon gösterdikleri çevreye kendilerini adapte etmelerinden kaynaklanmaktadır (79,87).

Reaktif durumdaki astrositlerin bir kısmı ise genişleyip, sitoplazma volümlerini artırıp gemistositik astrositleri oluşturabilirler. Bu hücrelerin nükleusu genellikle eksentrik yerleşimli ve kaba kromatinlidir. Nükleolus belirgindir. Hücrenin sitoplazması homojen hiyalen ve kuvvetli eosinofilik boyanan bir materyalle doludur. Glial fibriller hücre gövdesinin periferine ve kısa hücre uzantılarına sınırlıdır (43,45,87). Sıklıkla reaktif gliozisde gözlenen gemistositler, glial tümörlerde de gözlenebilirler (43). Zaman zaman dejenerasyona giden hücreler olarak düşünülen gemistositik astrositler esasında, belirgin metabolik aktivite gösteren hücrelerdir. Elektron mikroskobunda, sitoplazmada çok sayıda ribozom kümeleri ve mitokondriler bulunur (87). Bu hücrelerin sitoplazması GFAP ile şiddetli derecede boyanır. GFAP gibi, intermediate filamanlara spesifik olan desmin de, gemistositleri pozitif olarak boyamaktadır. Fakat her iki immün boya da spesifik değildir. Miyelinin bir komponenti ile reaksiyon veren PM43'ün gemistositleri spesifik olarak boyadığı bildirilmektedir (43).

Klinik serilerde, glial tümörlerin %25-30'unu astrositomlar oluşturur. Astrositomlar her yaşta görülebilirlerse de esas olarak genç hastaları etkilerler. Astrositomların görüldüğü yaş ile, Santral Sinir Sistemi (SSS)'ndeki lokalizasyonu arası kuvvetli bir ilişki söz konusudur (20,23,29). Yetişkinlerde serebral hemisferde sık gözlenirken, çocukluk çağında ve adolesanlarda serebellum, pons ve hipotalamik bölgede oluşturma eğilimindedirler (17,81). Tüm yaşlardaki glial tümörlerin

% 8'ini oluşturan serebellar astrositomlar, çocukluk çağındaki gliomaların ise %30'unu oluştururlar. Serebellumdaki astrositomların %80'i juvenil tip astrositom olup, erken yaşlarda görülür. Aynı lokalizasyonda gördüğümüz difüz tip ise yetişkinlerde olma eğilimindedir (1,71,72).

Astrositomlar yavaş büyüyen tümörlerdir. tanı konulduğunda semptomlar genellikle birkaç yıldır sürmekte olup, motor ve sensörinöral yeteneklerdeki bozulma veya hızla artan intrakranial basınç tabloyu daha dramatik hale sokabilmektedir (57). Sitolojik malignensi ile ilgili olan tümör büyüme hızı ve tümörün lokalizasyonu hastanın tablosunda çok önemli rol oynayan iki faktördür (85). Serebellumda yerleşen glial tümör, posterior fossa tümörü semptomları verir. Tümörün hızla büyümesi veya çoğunlukla görüldüğü şekilde, hızlı büyüyen kistik yapı nedeniyle semptomlar çok süratli oluşabilir. Rekürrens ihtimali olsa da, serebellar astrositomların çoğu histolojik olarak benign seyrederek (4,20,95). Nadiren özellikle ileri yaşlarda serebellar tümörlerin bir kısmı serebral yerleşimli olanlarda izlediğimiz şekilde daha malign formlara diferansiye olabilmektedirler (4,71). Astrositomlar genellikle tek sayıda oluşsalar da, nadiren çok sayıda tümör taşıyan olgular rapor edilmiştir (85,87).

Glial tümörlerin etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Radyasyon, petrokimyasal karsinojenler, virusler, toksoplazma enfeksiyonu ve herediter faktörler incelenmektedir (55,56,58,64,101). Hipotalamik ve kiezmatik bölgede yerleşen pilositik astrositomların bazen, Von Recklinghausen's nörofibromatozisi ile beraber görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca bu genetik geçişli hastalığa, optik sinir astrositomları sık eşlik etmektedir. Subependymal dev hücreli

astrocitom ise, karakteristik olarak tuberous sclerosis ile beraber gözlemlenmektedir. Spinal kord astrocitomlarının ise, syringomyelia ile beraber sık gözlemlendiği bildirilmektedir (72,111).

Esasında astrocitom teriminin hiç olmazsa 2, birbirinden çok farklı tümörü adlandırmakta kullanılması şanssızlıktır. Bunlardan birincisi; santral sinir sisteminde difüz olarak yayılır, kesin bir sınır taşımaz ve birçok vakada fonksiyonel sinir dokusu kaybedileceği için inoperabl olarak kabul edilmektedir. Yine de astrocitomun bu difüz tipi, çok yavaş büyüme gösterdiği için relatif olarak benign-dir (20,87). Tersine astrocitomlardan oluşan, fakat normal sinir dokusu ile karışmayan astrocitomlar vardır. Bu tümörlerin sınırları belirgindir ve çevre dokudan çok rahat ayırtedilirler. Beyin sapındaki birkaç vital alan dışında bu tümörler rekürrens göstermeyeceklerinden emin olunarak rahatça rezeke edilebilirler (20,85,87). Sıklıkla gençlerde serebelluma yerleşirler. Bu tümörler genellikle difüz astrocitomlardan çocukluk çağının benign serebellar astrocitomları terimi ile ayırtedilirler. Benign terimi burada son derece relatiftir çünkü eğer tedavi edilmezse tümörün kendisi veya tümöre eşlik eden kistin kitle etkisi ile hasta kısa sürede kaybedilebilmektedir (1,3,20).

Pratikte gerçek anlamda diğer bir güçlük ise; düşük gradeli astrocitomlarla, reaktif gliosis ayırıcı tanısında ortaya çıkmaktadır. Sadece yeni başlayanlar için değil, deneyimli bir nöropatolog için dahi, glial reaksiyonu iyi diferansiye bir glial tümörden ayırt etmek çok zor, hatta çoğunlukla imkansızdır (20). Gliosis; santral sinir sistemine olan kısmi bir zedelenmede meydana gelen glial, hücrelerdeki proliferasyondur. Pratikte, gönderilen biyopsi spesmeni-

ne düşük grade astrositom tanısı koyarken çok dikkatli olunmalıdır. Bu biyopsinin kolaylıkla diğer bir santral sinir sistemi tümörüne veya metastatik tümöre karşı gelişen glial proliferasyon alanından alınmış olunabileceği unutulmamalıdır (20,50,56,60,66). Özellikle daha malign glial tümörlerin etrafında, iyi diferansiye astrositlara oranla, çok daha fazla glial proliferasyon olmaktadır (89). Gliosis dokusu tümör hücreleri ile infiltre edildiğinde, reaktif astrositlerin değişime uğradığı, glioblastoma multiforme tümör hücrelerinden bile ayırtedilemediği bildirilmektedir. Özellikle infiltratif tümör hücrelerinin GFAP ile negatif boyandığı durumlarda, GFAP ile immun boyama iki hücre tipini ayırmada yardımcı olmaktadır (25,89). Glial tümörlerde genellikle GFAP ile benzer boyanma gösteren vimentinin, hücre immatüritesini saptamadaki yararı ise bugün hala tartışmalıdır (89).

Astrositolar rastlanılan farklı hücre tiplerine göre, alt sınıflara ayrılmaktadırlar. Farklı hücre tipleri çoğunlukla tümörlerde miks olarak görülse de tiplendirme dominant hücre tipine göre yapılmaktadır (87,111). Astrositoları en yaygın hücre tipi fibriler astrosit ve onun reaktif formu gemistosittir (20). Hücre tiplerini ayırmada immunohistokimyasal yöntem yararlıdır. GFAP ile protoplazmik astrositolar boyanmamakta veya çok zayıf boyanmaktadır. Bu tümör hücrelerinin nöroglial demetleri içermemesinden kaynaklanmaktadır. Gemistositik, pilositik ve fibriler astrositolar ise GFAP ile boyanmaktadırlar (87,102,103).

GFAP, bir neoplazmadaki astrositik diferansiasyonu gösteren en iyi immunohistokimyasal işaretleyicidir. Fibriler astrositom, gemistositik astrositom, pilositik astrositom, protoplazmik astrositom,

astroblastom, pleomorfik xanthoastrositom, subependymal dev hücreli astrositom, dev hücreli glioblastom gibi tüm astrositom ve glioblastom altgruplarında GFAP + hücreler gösterilmiştir (12,37,39,65,97). Gliomanın, angiogliomanın ve gangliogliomanın astrositik komponentleri de GFAP pozitifliği gösterirler (37). Genel olarak GFAP + hücrelerin sayısı ile boyanma şiddeti neoplazmın diferansiasyon derecesi ile kabaca orantılıdır (37,87,89). İyi diferansiye astrositolar, tipik olarak difüz GFAP boyanması gösterirken, genellikle ileri derecede anaplazik astrositolarla GFAP pozitifliği iyi diferansiye alanlara sınırlıdır (37). Özellikle tümörün periferindeki proliferasyon hızı yüksek olan hücrelerde boyanmama oranının merkezdeki hücrelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (89).

İmmun peroksidaz yöntemle astrositoların çoğunda pozitif olarak izlenen S-100 ve vimentin proteinlerinin ayırıcı tanıdaki spesifitesi GFAP ile karşılaştırılmaz (7,37,87). Yine de vimentinin GFAP'a göre daha zayıf fakat benzer boyama gösterdiği bildirilmektedir (87). Tümör hücreleri tipik olarak sitoplazma membranını boyayan anti-leu 7 ile sıklıkla pozitif olarak boyanırlar (109).

Pilositik astrositoların 2 farklı çeşidi mevcuttur. Yetişkin tipinde, bipolar astrositler birbirini kesen ve çaprazlayan kalın fasiküler yapılar yaparlar. Bu tipte mikrokistik dejenerasyon görülmez. Daha çok anaplazik değişime uğrayabilen bu tipte yer yer gemistositler de görülebilir. Juvenil tip ise, pilositik astrositoların relatif olarak daha yavaş büyüyen daha benign formudur. 2. ve 3. dekatlarda insidansı yüksek olup, mikrokistik dejenerasyon daha fazla görülmektedir (79,81,82). Nöroglial iplikçikleri göstermek için fosfotungustik asit hemotoksilen (PTAH) boyası tümör hücrelerinin

astrositik orijinli olduğunu açıkca göstermektedir. Ayrıca GFAP ile immun boyama sonrasında pilositik artrositlerin hem hücre uzantılarında hem de hücre gövdelerinde şiddetli boyanma izlenmektedir (95).

Tüm astrositom tiplerinde, mikrokist yapılarından büyük makrositlere kadar değişebilen bir kistik dejenerasyon izlenebilir (71).

Tümör hücrelerinin sitoplazmasında izlenen ve dejeneratif bir değişim olan Rosenthal iplikçikleri (cytoid cisimcikler) karakteristik olarak juvenil tip pilositik astrositomlarda gözlenir. Bunun yanı sıra reaktif gliosis alanlarında ve daha nadir olarak diğer tip astrositomlarda da izleyebiliriz (33,48). Bunlar opak, homojen, kuvvetli eosinofilik, havuç şekilli fosfotungustik asid hemotoksilen (PTAH) ile koyu mor boyanan cisimciklerdir. İmmun peroksidaz metodla çalışmalarda; Rosenthal iplikçiklerinin genellikle periferlerinin çizgisel tarzda vimentin, GFAP ve ubiquitin (UB) ile pozitif olarak boyandığı, merkezlerinin ise boyanmadığı gözlenmiştir (36,48,97).

Gemistositik astrositomlar, serebral hemisferlere sınırlı olarak izlediğimiz tümörlerdir. Özellikle büyük oranda gemistositlerden oluşan saf şekilleri nadir olarak izlenir (87). Gemistositik astrositomlarda bazen, astroblastoma benzer şekilde hücrelerin perivasküler rozet oluşturduğu gözlenmiştir. Gemistositik astrositomların; astroblastomlarla bu benzerliği dışında glioblastoma multiforme ile de yakın ilişkisi olduğu düşünülmektedir (87,108). Bu tümörlerin %80'inden fazlasının glioblastoma multiformeye dönüştüğü ve benign gemistositik astrositomun nadir görüldüğü bildirilirken, uzun bir yaşam süresi ve iyi prognoza sahip gemistositik astrositom serileri de rapor edilmiştir (43,87). Yüksek gradeli astroglial

tümörlerde, H³ Timidinle yapılan çalışmalarda ise, gemistositlerin agresif proliferen olan tümör komponenti olmadığı gösterilmiştir (25,43,45).

Subependymal dev hücreli astrositom, karakteristik olarak Tuberous sclerosis ile birlikte görülse de, bu hastalığın yokluğunda da gözlenebilmektedir. Tümör; büyüklükleri değişmekle birlikte, esas olarak çok büyük sıklıkla fuziform veya piramidal şekilli, homojen, hiyalen sitoplazmalı, sitoplazmik uzantılar taşıyan hücrelerden oluşur. Hücre nükleusu genellikle eksentrik yerleşip, uniform görünüştedir. Dev garip hücreler veya çok nükleuslu hücreler izlenebilir (87). Hücrelerin büyük çoğunluğu gemistositik astrositlerden ayırtedilemez. Hücreler sıklıkla perivasküler psödorozetler yaparlar. Tümörün büyük veziküler nükleuslu hücreleri kolaylıkla nöral hücrelerle karışabilir. Ayırıcı tanıda histokimyasal yöntemler yanısıra, GFAP pozitifliğinin gösterilmesi yararlı olmaktadır. Yanlız ayırıcı tanıda, Tuberous sclerosis ile beraber bulunan subependymal dev hücreli astrositom olgularının negatif olarak izlenebildiği dikkate alınmalıdır. Tümör hücrelerinde ayrıca S-100 ve NSE da pozitif olarak bildirilmektedir (37,87,103).

Pleomorfik xanthoastrositoma, son yıllarda tanımlanan bir astroglial tümördür. Tümör daha önce pleomorfik mikroskopik özelliği nedeniyle farklı başlıklar altında incelenmiştir (80). Tümörün tanınması, kötü görünüşlü mikroskopik özelliğine rağmen iyi bir prognozunun olması nedeniyle önemlidir. Pleomorfik xanthoastrositomun tanımlanmasında ve astrositom başlığı altında incelenmesinde, tümör hücrelerinin GFAP içerdiğinin gösterilmesi çok önemli yer tutmuştur. Tümör supratentorial ve tipik olarak korteksin yüzeyinde

yerleşir (87,105). Pleomorfik xanthoastrositomların hücre özellikleri çok değişkendir. Tümör eksentrik nükleuslu geniş eosinofilik sitoplazmalı hücrelerden, uzamış şekilli demetler yapan bipolar hücrelere kadar farklı hücre yapıları içerebilir (40,105).

Yüzeyel serebral astrositomların diğer bir formu ise, infantların desmoplazik serebral astrositomudur. Pleomorfik xanthoastrositomlarda görüldüğü gibi, tanımlanması büyük oranda, tümör hücrelerinde GFAP gösterilmesi ile olmuştur. Tümör şiddetli desmoplazi ile karakterizedir ve sadece infantlarda gösterilmiştir (14,87).

Astrositomların hemen tüm türleri, malign faza geçebilme potansiyeline sahiptirler. Yanlız, bu potansiyelleri uniform değildir. Örneğin yetişkinlerin diffüz serebral astrositomlarında maligniteye dönüşme riski daha fazla iken, çocuklardaki serebellar astrositomlarda ve pilositik tipteki juvenil astrositomlarda aynı risk çok daha azdır (4,38,49,93,110).

Gemistositik astrositomlarda ve glioblastoma multiforme olgularında, astroblastik yapılar zaman zaman izlenebilse de, tek başına saf astroblastik tümörler çok nadir görülürler. Sıklıkla yaşamın ilk 3. dekatında ve serebral hemisferlerde meydana gelirler (108). Tümör, hemen daima iyi sınırlı ve kistik yapıdadır. Tümör hücreleri oval, irregüler nükleuslu, kaba kromatinli olup, fuziform şekilli hücreler sıklıkla kalın hiyalini damar duvarları etrafında, psödorozet yapıları oluştururlar (8,87). Tümör bu özelliği nedeniyle, ependymoma ile karışabilmektedir. GFAP, astroblastom hücrelerinde daima pozitif olarak izlenmektedir. Bu proteinin gösterilmesi astroblastomun, özellikle malign formu olmak üzere, papiller meningiomdan ayırıcı tanısında önemli yer tutmaktadır. anti-leu 7 ile immun boyamada,

astroblastların sitoplazma membranlarının sıklıkla pozitif olarak boyandığı gösterilmiştir (12,37).

Daha pirimitif karakterdeki glial hücrelerden oluşan, bir diğer nadir tümör ise polar spongioblastomadır. Sitolojik olarak tümör hücreleri, 16-18 haftalık fetüste gelişen santral sinir sisteminin göç eden spongioblastları ile, aynı maturite düzeyindedirler (83,86, 87). Embriyonel bir tümör olarak polar spongioblastomun, diferansiye bir astrositoma veya oligodendrogliomaya maturasyon gösterebilme potansiyeli vardır. Tümörde bu nedenle sıklıkla, astrositom ve oligodendrogliomaya ait tümör alanları izlenebilmektedir. Polar spongioblastomda, palizatif dizilen tümör hücrelerinde PTAH + fibriller izlense de, GFAP ile spongioblastlar, değişmez bir şekilde negatif boyanmaktadır. Astrositik diferensiasyon gösteren alanlar pozitif olarak boyanırken, spongioblastların boyanmaması bu hücrelerin pirimitif karakterine bağlanmaktadır. Polar spongioblastomu serebral nöroblastom bazen, tümör hücrelerinin palizatif dizilenmesi ile taklit edebilir. Ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır (87).

Glial tümörlerde primer tedavi, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Eskiden cerrahi sonrası tüm gliomalara, gradine bakılmadan radyoterapi verilmekteymiş. Bugün ise radyoterapinin düşük grade astrositomlarda hasta sürvisini çok değiştirmedeği bilinmektedir (74). Ek olarak, nöropsikolojik problemler veya sekonder beyin tümörleri gibi ciddi komplikasyonlara yol açması, radyoterapinin doğru bir gradeleme sonrası fokal ve unilateral olarak uygulanmasını gerektirmektedir (26,55,58,74,92,94).

Glioblastoma multiforme; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile tek veya kombine olarak dahi tedavi edilemez. Termokemoterapi, hiperbarik

oksijen, immunoterapi, interferon, neutron tedavisi gibi birçok yöntemin yararı hala incelenmektedir (2,31,42,46,96,107).

Astroglial tümörlerde, prognoz ve hasta sörvi hastanın yaşına, tümör lokalizasyonuna, tedaviye ve tedavi şekline, tümörün gradine ve komplikasyonlarına göre değişebilmektedir. Yüksek gradeli tümörlerde, sörvi genellikle bir yıldan uzun değildir (30,96). Nadir görülmekle birlikte astroglial tümörler ekstrakranial metastaz yapabilmektedirler (13,22).

İntrakranial glial tümörlerin % 5'ini oluşturan oligodendrogliomlar, farkanmanın çeşitli aşamalarındaki oligodendrositlerden kaynaklanan tümörlerdir (54,77,85). Çocukluk çağında görülebilse de oligodendroglial tümörler esas olarak, erişkin çağ, 5. ve 6. dekat hastalığıdır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülürler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında; esas olarak, oligodendroglial hücrelerden oluşan tümörler olarak tanımlanan oligodendrogliomalarda, oligodendroglia ile astrosit arasındaki geçiş hücrelerinden kaynaklanan çok farklı tümör alanları görebiliriz (54,67,111).

Dünya Sağlık Örgütü tanıda; miks oligoastrositomlar için kesin kriterler vermese de, son araştırmalarda eşit oranlarda astroglial ve oligodendroglial hücre içeren tümörler miks olarak kabul edilmektedir (67,72,111). Oligodendrogliomalar genellikle serebral hemisferlerde, sıklıkla da frontotemporal bölgede yerleşirler. İnfratentorial yerleşimleri nadirdir (77).

Işık mikroskopunda, hematoksilen eosin boyanmış kesitlerde tümör, yuvarlak oval nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı üniform hücrelerden oluşur (9). Oligodendroglial hücrelerin bu görünüşü, hücrelerin akut

bir şişme ile beraber, hızlı dejenerasyona gitme eğilimlerinden kaynaklanmaktadır. Dejenerasyon beyaz maddede daha yoğun olarak izlenirken, kortikal oligodendroglial hücreler daha iyi korunur (87). Hücrelerin ışık mikroskopundaki karakteristik görünüşleri, ayırıcı tanılarında genellikle sorun çıkarmasa da, cerrahi materyalde, akut şişmeye uğramamış hücrelerden oluşan alanlar görülebilir. Bu durumda tümörün tablosu, ufak hücreli astrositomer ile karışabilir ve ayırıcı tanıda GFAP için immün boyama gerekebilir. Normal oligodendrositler, glial fibriller asidik protein içermeyizler. Bu nedenle oligodendrogliomalarda, GFAP pozitif hücreler tanı zorluğu yaratmaktadır (44). Oligodendrogliomaların yaklaşık %60'ında görülen, iyi diferansiye reaktif astrositler veya neoplazik astrositleri de içeren miks tümörler, genellikle bu karışıklığın nedenidir. Ek olarak nadiren, klasik oligodendrositik tümör hücrelerinde de GFAP izlenebilmektedir (44,67,68,87). Bu hücreler gliofibriller oligodendrositler olarak adlandırılmaktadırlar. Oligodendrositik hücrelerin bu özelliğinin, astroglial hücrelerle aynı embriyolojik radial glial hücreden kaynaklanması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (67, 106).

Anti-leu 7 monoklonal antikoru, ayırıcı tanıda yararlıdır çünkü, oligodendrogliomaların yaklaşık %90'ı anti-leu 7 immünpozitifliği göstermektedir. S-100 proteini de, oligodendrogliomalarda pozitif olarak rapor edilmiştir. Oligodendroglial hücreler için, spesifik bir immün protein hala bulunamamıştır. Başlangıçta spesifik olduğu düşünülen, MBP (myelin basic protein) ve MAG (myelin associated glycoprotein) hakkındaki son yayınlar çok tartışmalıdır. Bu iki proteinin genellikle, oligodendrogliomalarda negatif olduğu

görülmüştür. CAC (karbonik anhidraz C) ve NSE (neuron specific enolase) birkısım oligodendrogliomalarda pozitif olarak bildirilmiştir (37,87).

Dünya Sağlık Örgütü, oligodendrogliomaları Grade II nadiren Grade I, miks oligoastrositomaları Grade II ve anaplazik (malign) oligodendrogliomaları ise Grade III olarak kabul etmektedir. Yüksek derecede anaplazik oligodendrogliomaların, glioblastoma multiformeden ayırıcı tanısını yapmanın imkansız olduğu, kalsifikasyonun saptanmasının oligodendroglioma lehine ayırıcı tanıda yardımcı olacağı belirtilmektedir (111). Glioblastoma multiformede, neoplazik oligodendroglial hücrelerden oluşan alanların görülmesi akla tümörün oligodendroglioma olabileceğini getirse de, bundan emin olunamaz. Daha çok miks oligoastrositomalarda glioblastom komponenti astroglial hücrelerden kaynaklansa da diğer olasılığı da unutmamak gerekir. Glioblastoma multiformede, orjine yönelik çalışmalarda, GFAP ile immun çalışma yapmak çok yararlı olmaktadır (37,87).

Grup olarak oligodendrogliomalar, astrositomlara oranla daha üniform histopatolojik ve biyolojik davranış gösterirler. Uzun dönemde, prognozda birkaç histopatolojik özellik korelasyon gösterir. Astrositomlarda ise, klinik gidiş tamamen farklıdır ve histopatolojik grade ile çoğunlukla tahmin edilebilir (67,68,69).

Ependyma grubu altında ependymomalar, subependymomalar ve ependymoblastomlar incelenmektedir. Bu tümörler ventrikülleri ve spinal kord merkezini döşeyen hücrelerden kaynaklanırlar (35,71, 72).

Ependymomalar genellikle yavaş büyüyen, benign tümörlerdir. Fakat kraniumdaki yerleşimleri nedeniyle, medulla spinalisde yerleşen

tümörlerde, çok daha iyi bir postoperatif prognoz gözlenir. Sitolojik olarak, malign formları nadirdir ve bunların birkısmı çok kötü bir prognoz gösterir (85). Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkıp, tüm glial tümörlerin yaklaşık % 2-10'unu yaparlar. Tümör ventriküler sistemle ilgili olarak her yerde görülebilirse de, 4. ventrikül en sık yerleştiği bölgedir. Ependymomaların %60'ı infratentorial yerleşme eğiliminde olup, bu tümörler spinal kord gliomalarının en fazla görülen tipini oluştururlar (27,52,53,78,87,99).

Ependymomaların selülaritesi ve yapısı, yalnız olgudan olguya değil, aynı tümörde alandan alana dahi değişebilir (85). Ependymal rozetlerin varlığı, tanı koydurucu bir özelliktir. Fakat bu rozetler genellikle, olguların ufak bir kısmında gözlenebilmektedirler (88, 100). Nadiren ependymal farklanma, duvarlarını tipik ependymal epitelin sınırladığı yarıklarla, veya düzensiz şekilli boşluklarla ortaya çıkabilir (20,88).

Ependymomaların çoğu, perivasküler psödorozetlerin belirgin görüldüğü alanlar taşırlar. Psödorozetlerde; damar, çevresinde radial dizilen hücrelerin uzantılarının oluşturduğu, eosinofilik bir halo ile çevrilidir. Hücrelerin nükleusu damardan uzaktadır (20,78,82,85, 87). Bu nedenle hücrelerin yerleşimi, astroblastomalarda görülen psödorozetlere benzer şekildedir. Yalnız ependymomalarda hücre uzantıları, damar duvarında, astroblastomların tersine ayaksı çıkıntılarla sonlanmaz. Psödorozetler arasında kalan alanlar da, astroblastomların tersine selülerdir. Yine de iyi diferansiye bir astroblastom, ependymoma ile karışabilir. Ayırıcı tanıda, GFAP yararlı değildir. Çünkü, daha çok astroblastom lehine de olsa, her 2 hücre tipi de bu proteini içerebilmektedir (12,37,59,86,87).

Ependymomalarda, şeffaf sitoplazmalı hücreler bulunabilir. Bu hücreler ilk önceleri, oligodendroglial hücreler olarak düşünüldülerse de sonradan elektron mikroskopik olarak, neoplazik ependymal hücrelere benzedikleri gösterilmiştir (87). Ependymomaların nadir bir tipi olan papiller tipi, choroid plexus papillomu ile karışabilir. Papiller ependymoma, tübüler yapılar içermesi ve nöroglial stroması ile, choroid plexus papillomundan ayırte edilir. Çünkü choroid plexus papillomlarının karakteristik ince vasküler bir stroması vardır. Ependymomalarda sıklıkla gözlediğimiz GFAP, nadiren choroid plexus papillomlarında da pozitif olarak izlenebilir. Ayırıcı tanıda bu dikkate alınmalıdır (24,61,78). Ependymomalarda, GFAP'a paralel olarak S-100 pozitifliği de bildirilmiştir. Anti-leu 7 monoklonal antikoru-na, reaksiyon görülebilir fakat sabit değildir (37,71,87,100).

Subependymoma ya da diğer adıyla subependymal astrositom; histolojik tablosuna hakim olan fibriler subependymal astrosit proliferasyonu ile ayrı bir antite olarak kabul edilmektedir (53). Tümörün intraventriküler lokalizasyonu, sıklıkla multipl olması, keskin sınırlı ve lobüle görünüşü, noninvaziv karakteri ayırt ettirici özellikleridir. Tümör en sık 4. ventrikülde gözlense de, diğer ventriküllerde ve çok nadiren spinal kordda da ortaya çıkabilmektedir (53,87). Subependymomaların astroglial komponenti, bir olgudan diğerine hatta aynı tümörde, bir alandan diğerine çok değişebilmektedir. İleri yaşta görülen ufak ve semptomsuz tümörlerde astroglial komponent, maksimum olarak izlenmektedir. Semptomatik büyük çaplı tümörler, her yaşta görülebildikleri gibi sıklıkla, kistik yapılar, kalsifikasyon alanları ve hemoraji içerirler (71,87). Işık mikroskopunda tümör, yoğun fibriler bir selüler glioma görünümündedir.

Ependymal hücreler rozetler, perivasküler psödorozetler veya hücre kümeleri oluştururlar. Blepharoplastlar sıklıkla gösterilebilir ve bu tümör hücrelerinin ependymal orjinli olduklarının en iyi kanıtıdır (53,72,76,87,100).

Genel olarak ependymomalar benign olarak kabul edilseler de, nadiren anaplazinin eşlik ettiği hızlı bir büyüme gözlenebilir. Malign diferansiasyon; mikroskopik olarak artmış selülarite, nükleer hiperkromazi ve selüler pleomorfizmle karakterizedir (53). Tümörde çok sayıda mitozun yanısıra dev hücreler ve çok nükleuslu hücre formları izlenebilir. Bazen çok şiddetli bir anaplazi ile histolojik görünüm, medulloblastomu taklit edebilir. Anaplazik ependymoma, rekürrenslerle beraber glioblastomaya dönebilir (28,71). Yapılan çalışmalar malignensi düşündüren histopatolojik özelliklerle, postoperatif sörvi ve rekürrens insidansı arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Histolojik tablo ile prognoz arasındaki bu ayrılık astroblastomlar ve oligodendrogliyal tümörlerde de karşımıza çıkmaktadır (54,71,77,87,98).

Ependymoblastoma, ependymal neoplazmların embriyonel formu olarak kabul edilir. Bu tümörler daha çocukluk çağında ortaya çıkıp, genellikle supratentorial yerleşirler ve prognozları kötüdür. Tümör, içerdiği spongioblastları andıran embriyonel hücreleri ile karakterizedir. Bu hücreler, tanıyı kolaylaştıran ependymal rozetler ve tübüler yapılar yaparlar (87). Ependymoblastomalar, ependymomalar gibi mikroskopik olarak sınırlı görülseler de, medulloblastoma benzer şekilde fokal mikroskopik invazyon, leptomeningial tutulum ve BOS ile taşınarak metastaz yapma eğilimindedirler (71,72,85). Diğer yandan selüler pleomorfizmin, dev hücrelerin, çok nükleuslu hücrelerin ve

endotel proliferasyonunun görülmeyişi, bu tümörü anaplazik değişim gösteren ependymomadan ayırır (70,87). Bazı serilerde ise, ependymoblastom, Grade 4 veya anaplazik ependymoma olarak kabul edilmektedir (70),

Choroid plexus epiteli ependyma gibi, kaynağını primitif nöroepitelyal ventriküler hücrelerden alır. Buna rağmen hem yapısı, hem de fonksiyonu ependymadan farklıdır. Bu epitelden kaynaklanan neoplazmlar nadirdir (20,71,72).

Olguların çoğunu choroid plexus papillomları oluşturur. Karsinomları çok daha az görülür. Tüm intrakranial tümörlerin, % 0.5-0.6'sını yaparlar (24). Sıklıkla çocukluk çağında 1. dekatta meydana gelseler de, her yaşta görülebilirler. Tümör en sık 4. ventrikülde yerleşir. Tümörün büyümesi papillom şeklinde olur. Papillomu genellikle, tek sıralı kolumnar veya küboidal bir epitel döşer. Bu epiteli, vaskülerize konnektif dokudan oluşan bir stroma destekler (24,82,85). Choroid plexus papillomlarında, mitoz nadiren görülür. Mitoz sayısının artması, anaplazik diferansiasyonla beraber, komşu beyin dokusunun mikroskopik invazyonu, malign değişimi akla getirmelidir (61). GFAP, bazı choroid plexus papillomlarının epitelyal hücrelerinde, pozitif olarak izlenmektedir. Malignensi alanları taşıyan choroid plexus papillomlarında, GFAP ile yapılan immun boyamada, sadece daha diferansiye alanların pozitif olarak boyandığı gözlenmiştir (61,87). Diğer filaman proteinlerinden Vimentin ve sitokeratin, normal choroid plexus epitelinde bulundukları gibi benign ve malign choroid plexus papillomlarında da pozitif olarak izlenebilirler (24). Genellikle vimentin, sitokeratinle veya GFAP ile beraber pozitif olarak izlenir. Nadiren her üç filaman

proteini beraber bulunabilirler (24,87). Epitelyal membran antijen (EMA), karsinoembriyogenik antijen (CEA), S-100 proteini ve anti-Leu 7 monoklonal antikorları ile yapılan çalışmalar bu tümörlerin sıklıkla pozitif olarak boyandığını göstermiştir (37,87).

Glioblastoma multiforme, tüm intrakranial tümörlerin %15-20'sini ve serebral gliomaların %50'sini oluşturur. En sık 4.-5. dekatta gözlenip, 30 yaşından önce görülmesi nadirdir. Tümör serebrumda, daha çok ön loblarda yerleşme eğiliminde olup, genellikle birden fazla lobu tutar (11,16,19,32,63,82,85).

Glioblastoma multiformede, multiforme teriminin belirttiği gibi, en belirgin özellik rastlanılan hücre formlarının çeşitliliğidir. Glioblastomlarda 6 farklı hücre tipi saptanmıştır: 1) Küçük anaplazik hücreler, 2) Küçük fibriler hücreler, 3) Fibriler hücreler, 4) Pleomorfik astrositler, 5) Gemistositik astrositler, 6) Büyük bizaar hücreler (25). Tümörün infiltrasyon gösterdiği alanlarda ve metastatik fokuslarda, özellikle küçük anaplazik hücrelerin ve küçük fibriler hücrelerin izlenmesi, tümörün agresif karakterinin küçük hücrelerin proliferasyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir (5,25, 87). Bu görüş, çok nükleuslu ve bizaar şekilli hücrelerin tümörün anaplazik özelliğini gösterdiği şeklindeki klasik görüşle çelişmektedir (87). İmmunohistokimyasal çalışmalarda glioblastomlarda, gemistositik hücrelerin ve dev hücrelerin GFAP ile şiddetli pozitif reaksiyon verdiği bilinirken, küçük undiferansiye hücrelerin sıklıkla GFAP içermediği saptanmıştır (37).

Miks gliomlar beyin tümörlerinin sınıflanmasında, tanımlanmalarından bu yana zorluk çıkarmaktadırlar. Normal veya reaktif astrositler ve oligodendrogial hücreler gliomlarda gözlenebilir ve iyi diferan-

siye neoplazik hücrelerden bunların ayırımı hemen hemen imkansızdır (5). Ayrıca gliofibriler oligodendrom ve transisyonel oligoastrositom olarak tanımlanan tümörlerin, miks tümörlerle karıştırılmaması gerekmektedir (5,10,44,106). Bu tümörler, oligodendrogliomların GFAP içeren alt grupları olarak kabul edilmektedirler. Miks tümör tanısı ancak iki ayrı ve matur hücre popülasyonunu içeren tümörler için uygundur (5,67). Hangi oranda farklı hücre popülasyonları içeren tümörlerin, miks gliom olarak kabul edildiği de, farklı serilere göre değişmektedir. Mork, çalışmalarında %25'den fazla diğer sitolojik tipte, hücre içeren tümörleri miks olarak kabul ederken, Smith %49'a kadar astrosit içeren oligodendrogliyal tümörleri bile miks olarak kabul etmemektedir (10,68,69,98).

Glial tümörlerde, modern sınıflama sistemlerinin çoğu Bailey ve Cushing'in hücre orjinlerini temel alan sınıflaması üzerine kurulmuştur. Bu sınıflamada, 20 farklı hücre tipinin oluşturduğu, 14 ana grup saptanmıştır. Daha sonraki araştırmalar, bu sınıflamayı basitleştirmek ve sınıflamanın ek olarak tümörün malignensi derecesi hakkında da bir fikir vermesini sağlamak yönünde olmuştur (87). Kernohan ve arkadaşları 1949 yılında glial tümörleri 5 ana başlık altında çok basite indirerek toplamışlardır. Yalnız bu sınıflamayı yaparken çoğu embriyonel karakterde nadir görülen medulloepitelyom, polar spongioblastom, ependymoblastom, serebral nöroblastom ve astroblastom gibi tümörleri sınıflama dışında bırakmaları zaman içinde tepki doğurmuştur (85,87). Ayrıca glioblastoma multiforme terimini tanımayıp bu tümörleri daha diferansiye astrositomlardan kaynaklanan grade 3 ve grade 4 astrositomlar olarak kabul etmeleri ayrı bir tartışma konusu oluşturmıştır (5). Çünkü glioblastoma

multiforme olgularının bir kısmının daha düşük gradeli glial tümörlerden geliştiği gösterilebildiyse de, bu anaplazik diferansiasyon tüm olgular için ispatlanamamıştır (87).

Kernohan'ın malignensi derecesine göre gliom klasifikasyonu aşağıda görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Kernohan'ın malignensi derecesine göre gliom klasifikasyonu.

Yeni	Eski	(Yeni)
Astrocytoma, grade 1-4	{ Astrocytoma (astrocytoma, grade 1) Astroblastoma (astrocytoma, grade 2) Polar spongioblastoma Glioblastoma multiforme (astrocytoma, grade 3, 4)	
Ependymoma, grade 1-4	{ Ependymoma (ependymoma, grade 1 Ependymoblastoma (ependymoma, grade 2-4) Neuroepithelioma Medulloepithelioma (ependymoma, grade 4)	
Oligodendroglioma, grade 1-4	{ Oligodendroglioma (oligodendroglioma, grade 1) Oligodendroblastoma (oligodendroglioma, grade 2-4)	
Neuroastrocytoma, grade 1-4	{ Neurocytoma Ganglioneuroma Gangliocytoma Ganglioglioma } (Neuroastrocytoma, grade 1) { Neuroblastoma Spongioneuroblastoma Glioneuroblastoma ve diğerleri } (Neuroastrocytoma, grade 2-4)	
Medulloblastoma	Medulloblastoma	

1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü, santral sinir sistemi tümörlerini ana hatları Bailey ve Cushing sınıflamasına uygun olmak üzere, milletlerarası bir sınıflama yapmıştır. Burada astrositik tümörler, oligodendrogliyal tümörler, ependymal ve choroid plexus tümörleri ayrı başlıklar halinde toplanırken, glioblastoma multiforme astrositik tümörlerden ayrılarak, az diferansiye ve embriyonel tümörler başlığı altına alınmıştır (87,111). Russel ve Rubinstein ise glial hücre orjinli tümörleri, nöral orjinli tümörlerden ayırarak, genel olarak

daha fazla kabul gören bir sınıflama yapmışlardır (87).

Russel ve Rubinstein'in gliom klasifikasyonu aşağıda görülmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Russel ve Rubinstein'in gliom klasifikasyonu.

Nöroglial Tümörler
I. Astrositik grup
1. Astrositom
2. Astroblastom
3. Polar spongioblastom
II. Oligodendroglia
Oligodendroglioma
III. Ependyma
1. Ependymoma
2. Subependymoma
3. Ependymoblastom
IV. Anaplazik
Glioblastoma multiforme

Glial tümörlerin histopatolojik olarak malignensi derecesini belirlemek, yani gradini saptamak, uzun yıllardır süregelen bir problemdir (18). Eğer tümörün tümünü histopatolojik olarak incelemek mümkün olsaydı tümörün kesin gradi hakkında fikir edinmek daha kolay olabilecekti (98). Fakat anaplazi sıklıkla, fokal olarak izlenen bir değişim olduğu için, biyopsilerden verilen tümör gradinin yararı sınırlı olmaktadır. Ek olarak, tümörün sitolojik yapısının sabit olmadığı ve zamanla, çok iyi diferansiye bir glial tümörün, daha anaplazik hale dönüşebileceği unutulmamalıdır (4,50).

Bütün zorluklarına rağmen, tümör gradinin güvenilir, kolay,

tekrar edilebilir, objektif ve doğru bir yöntemle saptanması gerekmektedir. çünkü tümör gradi sonuçta prognozun belirlenmesinde, tedavinin planlanmasında ve devamlı gelişen tedavi protokollerinin sonuçlarını değerlendirme açısından klinisyen için çok önemlidir (18,34,47,72).

Glial tümörlerde ise hala kesin bir gradeleme sistemi yoktur. Kernohan nöroektodermal orjinli tümörleri Broder'in karsinomlar için yaptığı gradeleme sistemine benzer şekilde numerik olarak sınıflamıştır (41,98). Anaplazi, pleomorfizm, hiperkromazi, vaskülerite, selülerite, nekroz, endotelyal proliferasyon ve mitoz gibi histolojik kriterleri kullanarak gliomları 4 grade ayırmıştır. Fakat tüm bu kriterler için belirli esaslar getirmemiştir (18,87,98).

Kernohan gradeleme sistemi birçok yönden eleştirilmektedir. En başta gelen eleştiri ise bu sistemin subjektif olması, uniform olmaması ve anlamsız ara gradeler içermesi nedeniyledir. Ayrıca, yapılan kapsamlı çalışmalarda Kernohan gradeleme sisteminin hasta sörvini yansıtmadığı gösterilmiştir (18,98).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasında, tümörlerin histolojik tipine göre klasifikasyonu, aynı zamanda tümörün tahmini gradini de vermektedir. Gradeleme, belli bir esasa dayanmadığından, çok subjektiftir (87,111).

Gilles ve Winston, çocuklarda serebellar gliomları, belli morfolojik özellikleri taşımalarına göre 2 grade ayırmışlardır (93). Bu iki araştırmacı yapısında mikrokistler, leptomeningial depozitler, oligodendroglial hücre odakları veya Rosenthal iplikçikleri bulunduran tümörleri Grade A olarak sınıflamışlardır. Perivasküler psödorozet-

ler, kalsifikasyon ve 3 histopatolojik özellikten (nekroz, mitoz ve yüksek hücre dansitesi) 2 veya daha fazlasını taşıyan tümörleri ise, Grade B olarak kabul etmişler ve bu klasifikasyonun prognostik önemi olduğunu ileri sürmüşlerdir (17,77,93).

Bu yöntem tümörleri geleneksel yavaş ve hızlı büyüyen, düşük ve yüksek grade veya benign ve malign olarak ayırma eğiliminin daha sistematik ve objektif bir şekli gibi durmaktadır. Glial tümörler, tarih boyunca benzer şekilde, malignensi derecesini göstermek açısından 2'ye ayrılmaya çalışılmıştır (5). Her ne kadar grade 2 ve 3 arasındaki farkın, grade 1 ve 2 ile grade 3 ve 4 arasındaki farktan, çok daha önemli olduğu bilinse de, her gradın prognoz ve yaşam süresi üzerinde farklı etkileri olduğu kabul edilmektedir (87).

Nelson glial tümörleri astrositom, anaplazik fokus taşıyan astrositom ve glioblastoma multiforme olmak üzere 3 grade ayırmıştır. tümör hücrelerini içeren bir veya daha fazla sayıda koagülasyon nekroz odağı taşıyan tümörleri, glioblastoma multiforme olarak adlandırmıştır. Nekroz içermeyen malign gliomları ise, anaplazik fokus taşıyan astrositolar olarak sınıflamıştır (57,73).

Daumas-Duport ise glial tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü'nün ve Kernohan'ın sınıflamasında olduğu gibi, dört grade altında toplamıştır. tümörün gradini saptarken, kişisel faktörü ortadan kaldırmak amacıyla, prognozda önemleri saptanmış 4 morfolojik özelliği, basit ve tekrarlanabilir bir yöntemle değerlendirmiştir. Bu yöntemde; nekroz, mitoz, vasküler endotelyal proliferasyon ve nükleer pleomorfizm'den hiçbirisi yoksa tümör Grade 1, 1 özellik varsa Grade 2, 2 özellik varsa Grade 3, 3 veya 4 özellik varsa Grade 4 olarak sınıflanmıştır (18,41).

Ancak tedavi yapılmamış hastalardaki nekroz, malignensi derecesini göstermesi açısından değerlidir (5). Bu 4 kriterli gradeleme sistemi, yaşam süresi ve prognoz ile çok kuvvetli korelasyon göstermektedir (18,41,47). Bromodeoxyuridine ile yapılan çalışmalar, Daumos-Duport gradeleme sisteminin astrositomaların proliferasyon potansiyelini yansıttığını göstermiştir (47). Tabii ki histopatolojik özelliği dışında, hastanın prognozunu ve sörvini hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, cerrahi eksizyonların genişliği ve sayısı, uygulanan tedavinin tipi ve dozajı gibi birçok faktör etkilemektedir (5,38).

Bu çalışmalarla eşzamanlı olarak, oligodendroglial ve ependymal tümörler için de bazı gradeleme sistemleri denenmiştir. Grup olarak oligodendrogliomalar, astrositomlara oranla daha uniform bir histolojik yapı ve biyolojik davranış gösterirler (69,106). Uzun süreli incelemelerde, ancak az sayıda histolojik özelliğin prognoz ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Histopatolojik gradın prognoz ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği bilinen astrositomlara göre, oligodendrogliomaların bu özelliği zıtlık göstermektedir (10,67, 98,104).

Yine de prognozu ve yaşam süresini, histopatolojik düzeyde tahmin etmeye yönelik çok sayıda sınıflama denenmiştir (9,54,68,69, 98,106). Mork ve arkadaşları mitozun, vasküler endotelyal proliferasyonun, nekrozun ve hasta yaşının, tek başlarına prognozu göstermediğini fakat grup halinde anlamlı olabileceklerini belirtmişlerdir. Burger ve arkadaşları ise tersine nekrozun ve mitozun oligodendrogliomlarda kötü bir prognozu işaret ettiğini rapor etmişlerdir (68, 87).

Smith, endotelyal proliferasyonu, nekrozu, hücre dansitesini, nükleus/sitoplazma oranını ve pleomorfizmi esas alarak, oligodendrogliomlar için 4 kademeli bir gradeleme sistemi oluşturmuştur (54). Bu sınıflamada, mitoz sayısı dikkate alınmamıştır. Nekroz, Nelson'un astrositomlar için oluşturduğu gradeleme sistemine benzer şekilde, en malign formu belirleyen, en önemli histopatolojik özellik olarak kabul edilmiştir (21,54,98).

En malign oligodendrogliomun bile, Karnohan'ın grade 4, Dünya Sağlık Örgütü'nün glioblastoma multiforme olarak tanımladığı tümörden, çok daha benign davrandığı unutulmamalıdır. Sonuçta glioblastoma multiforme'nin yalnız astroglial tümörlerin değil, oligodendroglial ve ependymal tümörlerin de en malign formunu oluşturduğu düşünülmektedir (5). Oligodendrogliomları üç basamaklı olarak gradeleme sistemi, bu görüşü daha çok kabul ediyor gibi durmaktadır (67).

Ependymoma, esas olarak benign bir tümör olarak kabul edilse de, nadiren malign özellikte olabilir. Selüler dansitenin artması, hücresel atipi, mitoz, vasküler endotelyal proliferasyon ve nekroz malignensi kriterleri olarak düşünülse de, histopatolojik özelliklerle postoperatif yaşam süresi ve rekürrens insidansı arası korelasyon gösterilememiştir (87). Farklı çalışmalarda, tümörün histopatolojik yapısının prognoz üzerindeki etkisi hakkında çelişkili sonuçlar bulunmuştur (88).

GFAP (Glial fibriler asidik protein), glial filamanların yapısındaki ana proteindir. Santral sinir sisteminde GFAP, normal ve reaktif astrositlerin hücre gövdesinde, hücre uzantılarında ve nadiren ependymal hücrelerde pozitif olarak izlenir. Embriyoda gelişen beyin dokusunda ise immatür astrositlerde, ependymal

hücrelerde ve oligodendrositlerde pozitiftir. GFAP, astrositleri taklit edebilen, diğer primer beyin tümörlerinin ve metastatik tümörlerin ayırıcı tanısında çok önemlidir (15,37,87,91,102,103).

S-100 proteini başlangıçta sinir sistemine spesifik olarak düşünülmüş, fakat glial hücreler ve nöronlar dışında, birçok organ, doku ve hücrede de bulunan bir proteindir. S-100 astrositlerde, oligodendrogliomlarda, ependymomlarda, choroid plexus papillom ve karsinomlarında ve beyin diğer birçok primer tümöründe, değişen oranlarda pozitif olarak izlenmektedir (37,51,71,87).

NSE (Nöron spesifik enolaz), glikolizde yer alan sitoplazmik bir enzimdir. normal olarak sadece SSS ve periferik sinir sistemi nöronları ile, APUD sistemin nöroendokrin hücrelerinde bulunur. NSE'in nöronlar ve endokrin hücreler için olan spesifikliği neoplazmlarda kaybolmaktadır. NSE'in reaktif astrositlerde, glioblastoma multiformede, choroid plexus papillomunda, astrositlerde, oligodendrogliomlarda ve ependymomalarda pozitif olabildiği gösterilmiştir (37,87).

Vim (Vimentin), normalde mezankimal hücrelerde ve glial hücrelerde bulunan bir filaman proteinidir. Matur astrositlerde GFAP ve Vim beraber görülürler. Vim pozitif hücreler astrositlerde, glioblastoma multiformede, ependymomada, choroid plexus papillom ve karsinomlarında bildirilmiştir (37,87,90).

Anti-leu 7 (HNK-1) monoklonal antikoru santral ve periferik sinir sisteminde MAG (Myelin associated glycoprotein) ile bağlanmaktadır. Reaktif astrositlerin, normal oligodendrositlerin, ependymal hücrelerin ve nadiren choroid plexus hücrelerinin anti-leu 7 pozitifliği gösterdiği bildirilmiştir (37,87,109).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 1983 ve 1993 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemesi yapılan 93 olguya ait 98 ameliyat materyali retrospektif olarak yeniden değerlendirildi.

İlk değerlendirmede yeterli miktarda tümör dokusu içeren parafin bloklar seçilerek, bunlardan histokimyasal ve immunohistokimyasal inceleme için 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı.

Her olguda preparatlara retikulum özel boyası ile GFAP, VIM, S-100, NSE, ayrıca digodendroglial tümörlere MBP ve anti Leu-7 immunohistokimyasal boyaları kullanıldı.

İmmunohistokimyasal yöntem olarak streptavidin-biotin kompleks yöntemi kullanıldı.

İmmunohistokimyasal incelemede kullanılan primer antibody'ler ve ana kitler Daco firmasından sağlanmıştır.

Bütün arşiv preparatları ve yeni kesilip HE ile boyanan preparatlar gözden geçirilip, Astroglial orijinli tümörler Daumos Duport'un 4 kademeli gradeleme sistemine göre yeniden gradelenmiştir. Çalışmaya Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre histolojik alt

grubuna bakılmadan tüm astrositomlar dahil edilmiştir. Bu şekilde ordinary astrocytomalar olarak adlandırılan fibriler, protoplazmik, gemistositik, anaplazik astrositomlar, glioblastoma multiforme olguları dışında pilositik veya serebellar mikrokistik astrositomlar da incelendi. Yanlız bu tümörlerin gerçek anaplazi ve selülerite artışı görülmeden, VEP ve hücresele pleomorfizm taşıyabilecekleri bilindiğinden, bu tümörler gradelenirken bu özellikleri dikkate alındı. Bu sistemde tümör dokusundaki nükleer atipi, mitoz, endotel-yal proliferasyon ve nekroz değerlendirilmiştir.

Nükleer atipi; hiperkromazi, nükleus şekil ve büyüklüğünde belirgin farklılık var ise pozitif olarak kabul edildi. Nükleus şekil ve büyüklüğündeki minimal değişiklikler dikkate alınmadı.

Hem anormal hem de normal mitozlar, tümörde mitoz var olarak kabul edilmiş ve mitoz sayısı sayılmamıştır. Karyorrhexis, piknotik nükleus ve endotel-yal mitozlar dışlanmıştır.

Endotel-yal proliferasyon; endotel hücre tabakası 2 hücre kalınlığından daha fazla ise var olarak kabul edilmiştir. Bir sıralı endotel hücrelerinden oluşan kapiller proliferasyon dikkate alınmamıştır.

Nekroz var veya yok olarak değerlendirilmiş, nekroz etrafı tümör hücrelerinin palizatif dizilenme yapması veya yapmaması dikkate alınmamıştır. Radyoterapi veya kemoterapi alan hastalarda, tedavi sonrası oluşabileceği düşünülen nekroz dikkate alınmamıştır.

Sonuçta bu 4 kriterden hiçbirini yoksa tümör Grade 1, 1 tanesi var ise Grade 2, 2 tanesi var ise Grade 3, 3 veya 4 tanesi var ise tümör Grade 4 olarak değerlendirilmiştir.

Oligodendrogliyal tümörler 3 kademeli sistemle aşağıdaki tabloya göre gradelenmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Oligodendrogliomların gradelenmesi.

Histolojik Özellik	Skor Değerleri	K r i t e r l e r
Nükleer pleomorfizm	1	Ufak, yuvarlak, uniform
	2	Daha büyük, şekil ve çapları farklı
	3	Büyük, bizaar
Hücre sel dansite	1	Hücreler birbirinden uzak
	2	Sitoplazmik sınırlar dokunuyor
	3	Hücrelerde üst üste binme mevcut
Vaskülerizasyon	1	İyi dallanan kapillerler
	2	Kalın duvarlı damarlar
	3	Endotel hücrelerinin glomeruloid proliferasyonu
Nekroz	0	Yok
	1	Tek pyknotic nükleuslar
	2	Ufak nekrotik hücre grupları
	3	Geniş nekroz adaları
Mitoz	0	Mitoz yok
(x400 büyütmede toplam 20 alanda)	1	1 mitoz
	2	2-5 sayıda mitoz
	3	5'ten fazla sayıda mitoz
Skor	< 5 Grade 1	
	$\geq 5-8 \geq$ Grade 2	
	> 8 ise Grade 3	

Toplam skor 5'ten az ise tümör Grade 1, 5-8 arası ise Grade 2 ve 8'den büyük ise Grade 3 olarak kabul edildi. Miks oligoastrostom vakalarının gradeleri tümörün içerdiği astroglial ve oligodendrogliyal tümör dokuları için ayrı ayrı değerlendirildi.

Ependymomalar Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına uygun olarak,

ependymoma ve malign anaplazik ependymoma olarak 2'ye ayrıldı. Anaplazi kriteri olarak, hücre dansitesi ve mitoz dikkate alınırken, ependymomalarda prognoz ile ilgisi saptanamayan nekroz ve endotel proliferasyonu dışlandı.

Ancak eşit oranda (%40-60 arası) oligodendroglial ve astroglial hücre içeren tümörler miks oligoastroglial tümör olarak kabul edildi. %60'tan daha fazla neoplazik astrositlerden oluşan tümör astrogliom olarak kabul edildi. Neoplazik oligodendroglial doku tümör dokusunun %40'ından az yer tutuyorsa oligodendroglial odak olarak kabul edildi.

Streptavidin-Biotin Kompleks yöntemi aşağıda belirtildiği gibi uygulanmıştır:

1. İmmunohistokimyasal boyama için Chromalum-Gelatin Adhesive ile kaplanan lamlara alınmış olan kesitler 55°C'lik etüvde parafini eritildikten sonra deparafinize ve rehidrate edildi.

2. Endojen peroksidaz enzim blokasyonu için % 3'lük H₂O₂ solusyonu ile dokular 10 dakika inkübe edildi.

Preparatlar tamponlanmış fosfat solusyonunda yıkanarak 5' bekletildi.

3. Nonspesifik boyanmanın önlenmesi için tavşan normal serumu (blocking serum) ile dokular 20 dakika inkübe edildi.

Preparatlarda fazla sıvı kurutma kağıdı ile uzaklaştırıldı.

4. Primer antibody ile üzerleri kaplanan doku kesitleri 20 dakika inkübe edildi.

Preparatlar tamponlanmış fosfat solusyonunda 5' bekletildi.

5. Linking-Reagent; primer antibody ile enzim taşıyan antikor arası bağlayıcı görev yapan reagent ile dokular 20' inkübe edildi.

Preparatlar tamponlanmış fosfat solusyonunda 5' bekletildi.

6. Labeling-Reagent; streptavidin ile konjuge edilmiş horse-radish peroxidase ile dokular 20' inkübe edildi.

Preparatlar tamponlanmış fosfat solusyonunda 5' bekletildi.

7. Chromogenic substrate (DAB) ile 10 dakika inkübe edildi.

8. Preparatlara Hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı ve kapatıldı.

Bütün inkübasyonlar oda sıcaklığında ve nemli ortamda uygulanmıştır. Kromojen olarak DAB (Diaminobenzidine) kullanılmış, oluşan kahverengi renk reaksiyonu boyanma şiddetine göre (-; +; ++; +++) şeklinde değerlendirilmiştir. Boyanma şiddeti incelenirken sadece tümör hücrelerinin çoğunun gösterdiği boyanma şiddeti dikkate alındı. HE boyalı preparatların incelenmesiyle histopatolojik olarak gradelelen olguların immunohistokimyasal inceleme sonucundaki bulguları kişisel bilgisayarda CPSS istatistik programıyla değerlendirilmiş, duyarlılık seçicilik ve ki kare testleri uygulanmıştır. Ki-kare testinin uygulanabilmesi için zayıf boyanan grup boyanmayan grupla, orta şiddette boyanan grup da çok şiddetli grupla birleştirilerek değişken sayısı 2'ye indirilmiştir.

Kullanılan immunantikorların özellikleri Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 4. Kullanılan immun antikorların özellikleri.

Antibody	Kaynak	+ Kontrol	Dilüsyon	İmmunojen Klone
GFAP	Dako	Normal İnsan Serebellumu	1:100	6F2
VIM	Dako	Leiomyom	1:25	V9
S-100	Dako	Nevüs	1:400	-
NSE	Dako LSAB	Normal Beyin Dokusu	Prediluted	BBS/NC/ VI-H14
MBP	Dako LSAB	Periferik Sinir Dokusu	Prediluted	-
anti Leu-7	Dako LSAB	Normal Beyin Dokusu	1:50	NC-1

BULGULAR

1983-1993 yılları arasında nöroglial tümör tanısı alan 93 olgu, 7 ay ile 83 yaşları arasında dağılım gösteriyordu. Yaş ortalaması 41.4 olarak bulundu. Olguların 61'i (%65) erkek, 32'si (%35) kadın olup, erkek/kadın oranı yaklaşık olarak 2/1 idi. 93 hastadan elde edilen, 98 ameliyat materyalinin 43 tanesi astrositom, 21 tanesi glioblastoma multiforme, 11 tanesi miks oligoastrositom, 15 tanesi oligodendrogliom, 7 tanesi ependymoma ve 1 tanesi choroid plexus papillomu tanısı almıştı.

Yaş ortalaması astrositom olgularında 38.3, glioblastoma multiforme olgularında 48.9, miks oligoastrositom olgularında 45.7, oligodendrogliom olgularında 44.4, ependymoma olgularında 38.8 idi. Choroid plexus papillomu 7 aylık kız olguda izlenmişti.

Olguların immunperoksidaz yöntemle incelenmesi ve kantitatif değerlendirmeler sonrasında, 62 olgu (%63) astroglial tümör, 4 olgu (% 4) oligodendroglial fokus taşıyan astroglial tümör, 4 olgu (% 4) miks oligoastrositom, 17 olgu (%18) oligodendrogliom, 10 olgu (%10) ependymoma ve 1 olgu (% 1) choroid plexus papillomu olarak değerlendirildi. Daha önce bölümümüzde astrositom olgularının 20 tanesi fibriler, 8 tanesi anaplazik, 8 tanesi gemistositik, 2 tanesi

pilositik, 1 tanesi protoplazmik, 1 tanesi fibriler ve pilositik, 2 tanesi gemistositik ve fibriler, 1 olgu da gemistositik ve pilositik astrositom tanıları almıştı.

İmmunhistokimyasal yöntemin yardımıyla olgular kantitatif olarak yeniden değerlendirildiğinde sadece 2 olgu gemistositik astrositom olarak değerlendirildi. Bu olgulardan bir tanesinde gemistositik hücreler tümör hücrelerinin %60'ından fazlasını oluşturuyordu. Tümör zemininde fibriler astrositlerin izlendiği bu olgu saf gemistositik astrositom olarak sınıflandırıldı (Resim 1). Bir olgu ise miks gemistositik astrositom olarak kabul edildi. Bu olguda gemistositler tümör hücrelerinin %20'sinden fazlasını, %60'ından ise azını oluşturuyordu (Resim 2). Diğer 6 olgu, gemistositler tüm tümör hücrelerinin %20'sinden azını oluşturdukları için, gemistositik astrositom olarak değerlendirilmedi (Resim 3).

Gliyal fibriler asidik proteinle boyanma özellikleri dikkate alınarak fibriler astrositom tanısı alan bir olgu protoplazmik astrositom, protoplazmik astrositom tanısı alan bir olgu ise fibriler astrositom olarak değerlendirildi. Gemistositik ve fibriler tip olarak tanı alan bir olgu benzer şekilde gemistositik hücreler içeren protoplazmik astrositom olarak değerlendirildi. Glioblastoma multiforme tanısı alan, histopatolojik görünümü tamamen mezanşimal bir sarkomu taklit eden 2 olgunun GFAP ile pozitif boyandığı gösterilerek, glial kökenli olduğu ispatlandı (Resim 4, 5, 6).

Olguların 77 tanesinde (%83) tümör dokusu supratentorial, 16 tanesinde (%17) ise infratentorial yerleşimliydi. Grade 1 astrositom tanısı alan bir olguda tümör multipl sayıda olup, fronto-temporo-parietal yerleşim gösteriyordu. Supratentorial yerleşimli tümör,

olguların 23 tanesinde (%30) temporal lobda, 16 tanesinde (%21) frontal lobda, 15 tanesinde (%19) parietal lobda, 9 tanesinde (%12) temporo-parietal bölgede, 4 tanesinde (% 5) fronto-parietal bölgede, 7 tanesinde (% 9) fronto-temporo-parietal bölgede, 3 olguda (% 4) ise intraventriküler olarak izlendi. Supratentorial olguların 47 tanesinde (%61) tümör serebrumun sağ tarafında iken, 30 tanesinde (%39) sol tarafa lokalize olmuştu. İnfratentorial tümörlerin ise 9 tanesi (%56) serebellumda, 7 tanesi (%44) ise medulla spinaliste yerleşmişti.

Olguların 52 tanesinde (%56) hastayı hastaneye getiren en belirgin şikayet baş ağrısı, 20 tanesinde (%21) motor sistemle ilgili şikayetler ve güçsüzlük, 9 tanesinde (%10) fokal veya jeneralize epilepsi krizi, 8 tanesinde (% 9) ataksi, 2 tanesinde (% 2) gözle ve görme ile ilgili şikayetler, 1 olguda (% 1) kusma ve 48 yaşındaki 1 olguda da (% 1) demans idi.

5 olgu aynı yıl içinde veya, bir sonraki yıl tekrar ameliyata alınmıştı. Dört olgunun ilk ameliyat materyali Grade II iken, bunların aynı yıl veya bir yıl sonraki ikinci ameliyatlarında tümör, iki olguda tekrar Grade II, bir olguda Grade III, bir olguda ise glioblastoma multiforme (Grade IV) olarak tanı almıştı. İlk ameliyat materyali Grade I-II olarak değerlendirilen bir olgunun ise ikinci ameliyat materyali Grade I olarak değerlendirilmişti.

Astroglial tümörler Daumas-Duport gradeleme sistemi kullanılarak, daha önceki sınıflamada glioblastoma multiforme tanısı alan tümörleri de kapsayacak şekilde yeniden değerlendirildi. Sonuçta, 9 tümör (%14) Grade 1, 19 tümör (%31) Grade 2, 13 tümör (%21) Grade 3, 21 tümör (%34) Grade 4 olarak değerlendirildi.

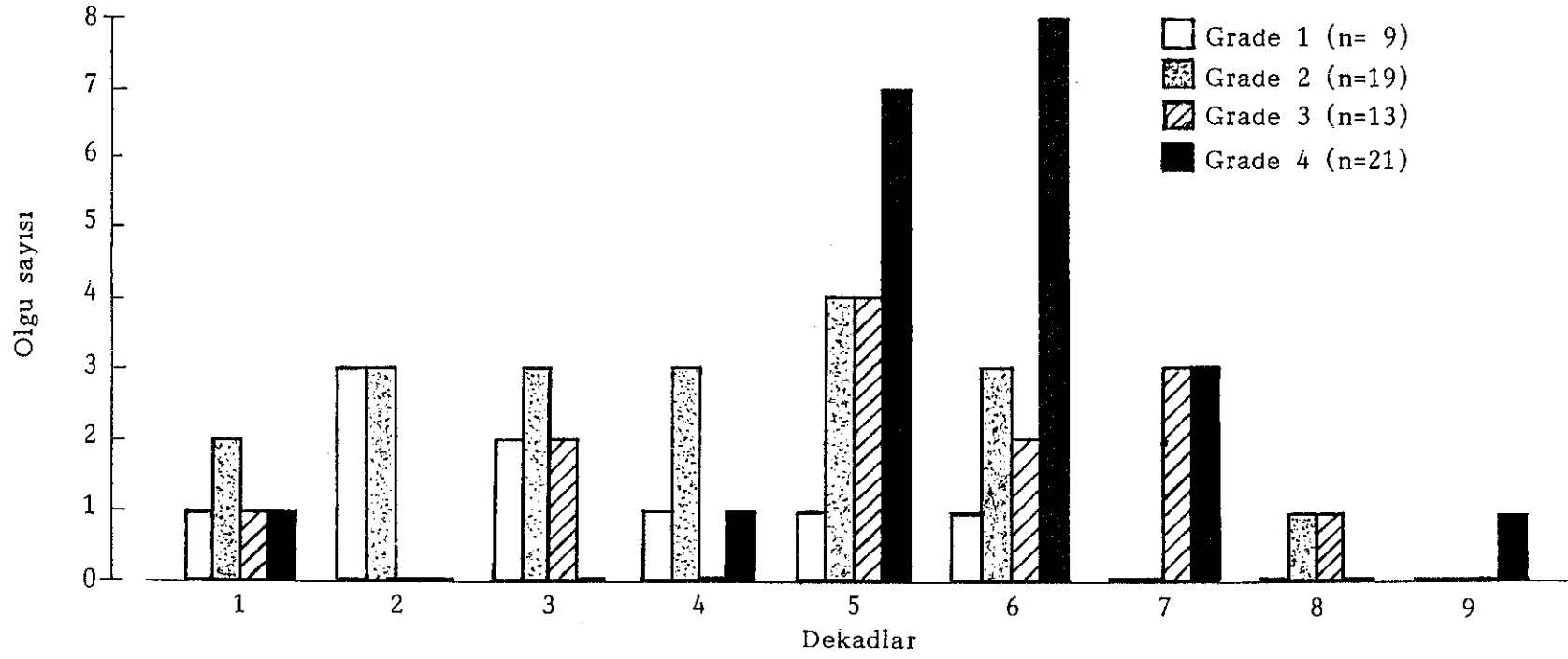
Toplam 62 astrositom olgusunun histopatolojik düzeyde 50 tanesinde (%81) atipi, 27 tanesinde (%44) mitoz, 25 tanesinde (%40) nekroz ve 14 tanesinde de (%23) vasküler endotelial proliferasyon pozitif olarak izlendi. Tümörleri gradelerine göre ayırırsak; 19 Grade 2 tümörün 16 tanesinde (%84) atipi, 3 tanesinde (%16) ise nekroz pozitif. Bu 3 olguda belirgin atipi dahi olmadan, nekrozun izlenmesi ilginç bir gözlem olarak saptandı (Resim 7). 13 Grade 3 tümörün hepsinde atipi izlenirken, bunun yanısıra 3 tanesinde (%23) nekroz, 9 tanesinde (%69) mitoz ve 1 tanesinde (%8) vasküler endotelial proliferasyon pozitif olarak izleniyordu. Üç histopatolojik özellik taşıyan 13 Grade 4 tümörün hepsinde atipi, 10 tanesinde (%77) mitoz, 11 tanesinde (%85) nekroz, 5 tanesinde (%38) vasküler endotelial proliferasyon pozitif olarak izleniyordu (Tablo 5) (Resim 8, 9).

Tablo 5. Dört histopatolojik özelliğin (nükleer atipi, mitoz, vasküler endotelial proliferasyon, nekroz) 62 astrositom olgusundaki dağılımı.

Histopatolojik Özellikler	0	1	2	3	4	Tüm Olgular
	Özellik Grade 1 (n=9)	Özellik Grade 2 (n=19)	Özellik Grade 3 (n=13)	Özellik Grade 4 (n=13)	Özellik Grade 4 (n=8)	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Atipi	0	16 (84)	13(100)	13(100)	8(100)	50 (81)
Mitoz	0	0	9 (69)	10 (77)	8(100)	27 (44)
VEP	0	0	1 (8)	5 (38)	8(100)	14 (23)
Nekroz	0	3 (16)	3 (23)	11 (85)	8(100)	25 (40)

VEP: Vasküler endotelial proliferasyon.

Olguların yaş ortalaması Grade 1 tümörler için 24.5, Grade 2 tümörler için 33.7, Grade 3 tümörler için 46.7 ve Grade 4 tümörler için ise 50.3 idi (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışmamızdaki 62 astrositom olgusunun grade ve yaşa göre dağılımı.

62 astrositom olgusunun gradelerine ve lokalizasyonlarına göre karşılaştırılması Tablo 6'da yapıldı.

Tablo 6. Çalışmamızdaki astroglial tümörlerin gradeleri ile lokalizasyonlarının karşılaştırılması.

Tümör lokalizasyonu	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
Temporal lob	0	6	4	4	14
Frontal lob	1	4	4	5	14
Pariatal lob	1	1	4	5	11
Serebellum	1	2	0	2	5
Temporo-pariatal lob	1	1	1	3	6
Fronto-pariatal lob	1	3	0	0	4
Temporo-fronto-pariatal lob	3	2	0	1	6
Medulla spinalis	0	0	0	1	1
Ventriküler bölge	1	0	0	0	1
Toplam	9	19	13	21	62

Bölümümüzde 62 glial tümörün 8 tanesi Grade I, 2 tanesi Grade I-II, 24 tanesi Grade II, 3 tanesi Grade II-III, 8 tanesi Grade III, 1 tanesi Grade III-IV ve 16 tanesi Grade IV olarak değerlendirilmişti. Histolojik tipine bakmadan tüm astrositomlar Daumas-Duport sistemi ile incelendiğinde; 9 tümör Grade 1, 19 tümör Grade 2, 13 tümör Grade 3 ve 21 tümör Grade 4 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızdaki astroglial tümörlerin daha önceki grade değerleri ile Daumas-Duport gradeleme sisteminin karşılaştırılması Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Çalışmamızdaki astroglial tümörlerin daha önceki gradeleme değerleri ile Daumos-Duport gradeleme sisteminin karşılaştırılması.

Önceki Gradeleme					Toplam Olgu Sayısı
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
Grade I	4	3	0	1	8
Grade I-II	1	1	0	0	2
Grade II	2	12	6	4	24
Grade II-III	1	1	0	1	3
Grade III	1	2	3	2	8
Grade III-IV	0	0	0	1	1
Grade IV	0	0	4	12	16
Toplam	9	19	13	21	62

Daumas-Duport sistemine göre Grade 1 olarak değerlendirilen 9 olgunun; %44'ü Grade I, %11'i Grade I-II, %23'ü Grade II, %11'i Grade II-III ve %11'i Grade III olarak, 19 Grade 2 olgunun; %16'sı Grade I, % 5'i Grade I-II, %63'ü Grade II, % 5'i Grade II-III ve %11'i Grade III olarak, 13 Grade 3 olgunun; %46'si Grade II, %23'ü Grade III, %31'i Grade IV olarak, 21 Grade 4 olgunun ise; % 5'i Grade I, %19'u Grade II, % 5'i Grade II-III, % 9'u Grade III, % 5'i Grade III-V ve %57'si Grade IV olarak değerlendirilmişti. Sonuçlar Grade 1 tümörlerde %44, Grade 2 tümörlerde %63, Grade 3 tümörlerde %23 ve Grade 4 tümörlerde %57 oranında önceki grade değerleri ile uyumlu bulundu.

Grade 1 olguların ortalama tümör hacmi 12.3 cm³, Grade 2 tümörlerin 18.9 cm³, Grade 3 tümörlerin 20.5 cm³ ve Grade 4 tümörlerin 35.4 cm³ olarak bulundu.

62 astrositom olgusunun 14 tanesinde (%22) tümör dokusunda, difüz lenfosit infiltrasyonu izleniyordu. Bu 14 olgunun 8 tanesinin (%57) Grade 4, 6 tanesinin (%43) ise Grade 3 olduğu gözlemlendi. 6 tanesi difüz lenfosit infiltrasyonu gözlenen tümörlerle aynı, 8 tanesi farklı 14 tümörde de, perivasküler lenfosit infiltrasyonu izlendi. Bu tümörlerin 1 tanesi (% 7) Grade 1, 2 tanesi (%14) Grade 2, 4 tanesi (%29) Grade 3, 7 tanesi (%50) ise grade 4 idi (Tablo 8) (Resim 10, 11).

Nekroz etrafı tümör hücrelerinin palizatif dizilim gösterdiği 8 olgunun 7 tanesi (%88) Grade 4, 1 tanesi ise Grade 3 idi (Tablo 8) (Resim 12,13).

5 olguda tümör dokusunda veya çevre dokuda mikroskopik özellikte kalsifikasyon izleniyordu. Bu tümörlerin 3 tanesi (%60) Grade 4, 1 tanesi (%20) Grade 3 ve 1 tanesi de (%20) Grade 1 idi (Tablo 8).

62 astroglial tümörün, 13 tanesi (%21) makroskopik düzeyde kist içeriyordu. 13 olgunun 2 tanesi (%15) Grade 1, 5 tanesi (%38) Grade 2, 2 tanesi (%15) Grade 3 ve 4 tanesi (%31) Grade 4 olarak değerlendirildi (Tablo 8).

34 tümör dokusunda, mikrokistik dejenerasyon görülüyordu. Bu tümörlerin 4 tanesi (%12) Grade 1, 13 tanesi (%38) Grade 2, 8 tanesi (%23) Grade 3 ve 9 tanesi (%27) Grade 4 idi. Sadece 9 tümörde hem mikroskopik, hem de makroskopik düzeyde kistik dejenerasyon izlendi. Bu tümörlerin 2 tanesi (%22) Grade 1, 2 tanesi (%22) Grade 2, 3 tanesi (%33) Grade 3 ve 2 tanesi (%22) Grade 4 idi (Tablo 8) (Resim 14).

9 tümörde multipl nükleuslu ve bizaar çekirdekli dev hücreler izlendi. Bu tümörlerin 6 tanesi (%67) Grade 4, 2 tanesi (%22) Grade 3 ve 1 tanesi Grade 2 idi (Tablo 8)(Resim 15).

Tablo 8. Çalışmamızdaki astrositomların makroskopik ve mikroskopik tümör özelliklerinin, malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

Tümör Özellikleri	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam Ölgu Sayısı
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Difüz lenfosit infiltrasyonu	0	0	6 (43)	8 (57)	14
Perivasküler lenfosit infiltrasyonu	1 (7)	2 (14)	4 (29)	7 (50)	14
Nekroz etrafı tümör hücrelerinin palizatif dizilmesi	0	0	1 (12)	7 (88)	8
Mikroskopik kalsifikasyon	1 (20)	0	1 (20)	3 (60)	5
Makroskopik kistik görünüm	2 (15)	5 (38)	2 (15)	4 (31)	13
Mikrokistik dejenerasyon	4 (12)	13 (38)	8 (23)	9 (27)	34
Multipl nükleuslu, bizaar çekirdekli hücreler	0	1 (11)	2 (22)	6 (67)	9

Çalışmamızdaki 62 astrositom olgusunun, GFAP, VIM, S-100 ve NSE ile boyanma özellikleri Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Çalışmamızdaki 62 astrositom olgusunun, GFAP, VIM, S-100 ve NSE ile boyanma özellikleri.

Boyanma Şiddeti	GFAP	VIM	S-100	NSE
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
-	12 (19)	10 (16)	9 (14)	12 (19)
+	13 (21)	15 (24)	10 (16)	11 (18)
++	24 (39)	27 (44)	38 (62)	35 (56)
+++	13 (21)	10 (16)	5 (8)	4 (7)
Toplam	62(100)	62(100)	62(100)	62(100)

GFAP ile immunhistokimyasal çalışma sonrası 12 olguda (%19) tümör hücrelerinin (-) boyandığı, 13 olguda (%21) + , 24 olguda (%39) ++ ve 13 olguda (%21) +++ olarak boyandığı izlendi (Tablo 9).

Negatif (-) olarak boyanan tümörlerin 6 tanesi (%50) Grade 2, 3 tanesi (%25) Grade 3 ve 3 tanesi (%25) Grade 4 idi. Zayıf (+) boyanan tümörlerin 3 tanesi (%23) Grade 1, 3 tanesi (%23) Grade 2, 1 tanesi (% 8) Grade 3 ve 6 tanesi (%46) Grade 4 idi. Orta şiddette (++) boyanan tümörlerin 5 tanesi (%21) Grade 1, 9 tanesi (%37) Grade 2, 3 tanesi (%12) Grade 3 ve 7 tanesi (%30) Grade 4 iken, çok şiddetli (+++) boyanan tümörlerde ise 1 tümör (% 8) Grade 1, 1 tümör (% 8) Grade 2, 6 tümör (%46) Grade 3 ve 5 tümör (%38) Grade 4 olarak bulundu (Tablo 10)(Resim 16, 17, 18). Tümör gradeleri ile tümör hücrelerinin GFAP'la boyanma şiddetleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.77$, $p > 0.05$, $X^2=1.12$).

Tablo 10. Çalışmamızdaki astrositomların GFAP ile boyanma şiddetlerinin, tümör malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

GFAP Boyanma Şiddeti	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Grade 4 Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
-	0	6 (31)	3 (23)	3 (14)	12 (19)
+	3 (33)	3 (15)	1 (7)	6 (28)	13 (21)
++	5 (55)	9 (47)	3 (23)	7 (33)	24 (39)
+++	1 (11)	1 (5)	6 (46)	9 (23)	13 (21)
Toplam	9	19	13	21	62(100)

Vimentin ile yapılan immunperoksidaz boyama sonrasında; 62 astrositom olgusunun 10 tanesinin (%16) - boyandığı, 15 tanesinin (%24) +, 27 tanesinin (%44) ++ ve 10 tanesinin (%16) +++ boyandığı gözlemlendi (Tablo 9).

(-) boyanan 10 olgunun 4 tanesi (%40) Grade 1, 3 tanesi (%30) Grade 2, 1 tanesi (%10) Grade 3 ve 2 tanesi (%20) Grade 4 idi. Hafif (+) boyanan 15 olgunun 2 tanesi (%13) Grade 1, 7 tanesi (%47) Grade 2, 2 tanesi (%13) Grade 3 ve 4 tanesi (%27) Grade 4 idi. Orta şiddette (++) boyanan 27 tümörün 3 tanesi (%11) Grade 1, 7 tanesi (%26) Grade 2, 6 tanesi (%22) Grade 3, 11 tanesi (%41) Grade 4 idi. Çok şiddetli (+++) boyanan 10 olgunun ise 2 tanesi (%20) Grade 2, 4 tanesi (%40) Grade 3 ve 4 tanesi de (%40) Grade 4 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 11) (Resim 19). Astrositomların vimentin ile boyanma özelliği, tümörün malignensi derecesi ile karşılaştırıldığında sonuçlar ki kare testi ile istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.086$, $p < 0.10$, $X^2=6.60$). Tümör gradi yükseldikçe vimentin ile boyanma oranı artıyordu.

Tablo 11. Çalışmamızdaki astrositomların vimentin ile boyanma şiddetlerinin, tümör malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

VIM Boyanma Şiddeti	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Grade 4 Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
-	4 (44)	3 (15)	1 (7)	2 (9)	10 (16)
+	2 (22)	7 (37)	2 (15)	4 (19)	15 (24)
++	3 (33)	7 (37)	6 (46)	11 (52)	27 (44)
+++	0	2 (10)	4 (30)	4 (19)	10 (16)
Toplam	9	19	13	21	62(100)

S-100 ile yapılan immunperoksidaz boyama sonrasında, 62 astrositom olgusu incelendiğinde; 9 tümörün (%14) negatif (-), 10 tümörün (%16) +, 38 tümörün (%62) ++ ve 5 tümörün de (% 8) +++ derecede boyandığı gözlemlendi (Tablo 9).

S-100 ile boyanma gözlenmeyen 9 tümörün 1 tanesi (%11) Grade 1, 3 tanesi (%33) Grade 2, 1 tanesi (%11) Grade 3 ve 4 tanesi (%44) Grade 4 idi. Hafif boyanma (+) gösteren 10 olgunun 2 tanesi (%20) Grade 1, 1 tanesi (%10) Grade 2, 3 tanesi (%30) Grade 3 ve 4 tanesi (%40) Grade 4 idi. Orta derecede (++) boyanan 38 tümör olgusunun 6 tanesi (%15) Grade 1, 14 tanesi (%37) Grade 2, 6 tanesi (%15) Grade 3 ve 12 tanesi (%31) Grade 4 idi. Şiddetli (+++) boyanma gösteren 5 olgunun ise 1 tanesi (%20) Grade 2, 3 tanesi (%60) Grade 3 ve 1 tanesi (%20) Grade 4 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 12) (Resim 20). S-100 ile pozitif boyanan tümörlerle negatif boyanan tümörlerin, gradelere göre dağılımı istatistiksel olarak incelendiğinde sonuçlar anlamlı bulunmadı ($p=0.70$, $p>0.05$, $X^2=1.40$). S-100 ile boyanma şiddeti, astrositomlarda tümörün malignensi derecesi hakkında bir fikir vermiyordu.

Tablo 12. Çalışmamızdaki astrositomların S-100 ile boyanma şiddetlerinin, tümör malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

S-100 Boyanma Şiddeti	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Grade 4 Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
-	1 (11)	3 (15)	1 (7)	4 (19)	9 (14)
+	2 (22)	1 (5)	3 (23)	4 (19)	10 (16)
++	6 (66)	14 (73)	6 (46)	12 (57)	38 (62)
+++	0	1 (5)	3 (23)	1 (4)	5 (8)
Toplam	9	19	13	21	62(100)

NSE ile yapılan immun boyama sonrasında, 62 astroglial tümörün 12 tanesinin (%19) negatif (-), 11 tanesinin (%18) hafif (+), 35 tanesinin (%56) orta şiddette (++) ve 4 tümörün de (%7) çok şiddetli (+++) boyandığı gözlemlendi (Tablo 9).

Negatif boyanan 12 olgunun 2 tanesi (%17) Grade 1, 4 tanesi (%33) Grade 2, 2 tanesi (%17) Grade 3 ve 4 tanesi (%33) Grade 4 idi. Hafif (+) boyanma gösteren 11 olgunun gradelere göre dağılımı; 5 tümör (%46) Grade 2, 3 tümör (%27) Grade 3 ve 3 tümör (%27) Grade 4 şeklinde idi. NSE ile orta şiddette (++) boyanan 35 olgunun 7 tanesi (%20) Grade 1, 9 tanesi (%26) Grade 2, 7 tanesi (%20) Grade 3 ve 12 tanesi (%34) Grade 4 idi. 4 olgu NSE ile şiddetli (+++) derecede boyanmıştı. Bu tümörlerin 1 tanesi (%25) Grade 2, 1 tanesi (%25) Grade 3 ve 2 tanesi (%50) Grade 4 idi (Tablo 13) (Resim 22, 23). Astroglial tümörlerin malignensi derecesiyle NSE ile boyanma özellikleri arasında istatistiki olarak bir anlam bulunamadı ($p=0.60$, $p > 0.05$, $X^2=1.85$).

Tablo 13. Çalışmamızdaki astrositomların NSE ile boyanma şiddetlerinin, tümör malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

NSE Boyanma Şiddeti	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
-	2 (23)	4 (21)	2 (15)	4 (19)	12 (19)
+	0	5 (25)	3 (23)	3 (14)	11 (48)
++	7 (77)	9 (47)	7 (53)	12 (57)	35 (56)
+++	0	1 (5)	1 (7)	2 (9)	4 (7)
Toplam	9	19	13	21	62(100)

GFAP, Vimentin, NSE ve S-100 ile pozitif olarak boyanan 62 olgunun gradelerine göre dağılımı Tablo 14'te verildi.

Tablo 14. Çalışmamızdaki astroglial tümörlerde GFAP (Glial fibriler asidik protein), Vim (Vimentin), S-100 ve NSE (nöron spesifik enolaz) ile pozitif boyanma oranlarının gradelere göre dağılımı.

Boyama Yöntemi	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
GFAP	%100	% 67	% 76	% 84
VIM	% 55	% 82	% 91	% 91
S-100	% 88	% 85	% 93	% 79
NSE	% 77	% 79	% 85	% 81

Oligodendroglial fokus taşıyan astrositom olgularının, 2 tanesi Grade 2, 2 tanesi Grade 4 olarak değerlendirildi. Tümörlerin GFAP, VIM, S-100 ve NSE ile boyanma özellikleri Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Çalışmamızdaki oligodendroglial fokus taşıyan 4 astrositom olgusunun gradeleri ve immun boyanma özellikleri.

Olgu No	Grade	GFAP	VIM	S-100	NSE
1	2	++	-	++	-
2	2	+++	+++	++	++
3	4	++	++	++	+
4	4	++	++	++	-

Dört miks oligoastrositom olgusunun, karşılaştırmalı gradeleri Tablo 16'da verilmiştir. Bu olguların hepsinde astroglial dokunun gradi, tümörün oligodendroglial komponentinin gradinden daha yüksek veya en azından eşit idi. Miks tümörlerin immun boyanma özellikleri her iki hücre komponenti için beklenildiği şekildeydi. 4 tümörde de

GFAP, neoplazik oligodendroglial hücreleri negatif boyarken, neoplazik astroglial hücreler şiddetli derecede pozitif boyanmıştı (Tablo 17).

Tablo 16. Çalışmamızdaki 4 miks oligoastrocitom olgusunda, tümörün her iki komponentinin malignensi dereceleri.

Olgu No	Astroglial Doku	Oligodendroglial Doku
1	Grade 4	Grade 2
2	Grade 2	Grade 2
3	Grade 4	Grade 2
4	Grade 3	Grade 3

Tablo 17. Çalışmamızdaki miks oligoastrocitom olgularının immün boyanma özellikleri.

Boyama Yöntemi		Olgu No			
		1	2	3	4
GFAP	Astroglial doku	+++	++	++	++
	Oligodendroglial doku	-	-	-	-
VIM	Astroglial doku	+++	+	+	+
	Oligodendroglial doku	++	+	-	-
S-100	Astroglial doku	+++	++	++	+
	Oligodendroglial doku	+	++	+	+
NSE	Astroglial doku	+++	++	+	+
	Oligodendroglial doku	++	++	-	+

17 oligodendrogliom olgusu üç basamaklı sistemle incelendiğinde, 3 tümör (%18) Grade 1, 7 tümör (% 4) Grade 2 ve 7 tümör (% 4) Grade 3 olarak değerlendirildi. Daha önce oligodendrogliom olgularının 1 tanesi (% 6) Grade I, 13 tanesi (%76) Grade II ve 3 tanesi (%18) Grade III olarak değerlendirilmişti (Tablo 18).

Tablo 18.Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının daha önceki grade değerleri ile, üç kademeli gradeleme sisteminin karşılaştırılması.

Üç Basamaklı Sistem	Önceki Gradeleme			Toplam Olgu Sayısı
	Grade I	Grade II	Grade III	
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	
Grade 1	0	3	0	3
Grade 2	1	6	0	7
Grade 3	0	5	2	7
Toplam	1	14	2	17

Grade 1 olarak değerlendirilen 1 olguda (% 6) diffüz lenfosit infiltrasyonu izlenirken, Grade 2 ve 3 iki ayrı olguda (%12) perivas-küler lenfosit infiltrasyonu görüldü. 9 olguda (%53) mikroskopik kalsifikasyon izlendi. Bu olguların 1 tanesi (%11) Grade 1, 5 tanesi (%56) Grade 2 ve 3 tanesi (%33) Grade 3 idi.

GFAP ile yapılan immun boyama sırasında, 17 oligodendrogliom olgusunun 11 tanesi (%65) negatif (-), 4 tümör (%23) hafif şiddette (+), 2 olgu ise orta şiddette(++) boyandı. GFAP ile (-) boyanan olguların 1 tanesi (% 9) Grade 1, 3 tanesi (%27) Grade 2 ve 7 tanesi (%64) Grade 3 idi. Hafif (+) boyanan 4 tümörün 1 tanesi (%25) Grade 1, 3 tanesi (%75) Grade 2 idi. Orta derecede (++) boyanan olguların 1 tanesi Grade 1 iken, diğeri Grade 2 olarak değerlendirilmişti (Tablo 19) (Resim 25).

Tablo 19. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının GFAP ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

GFAP Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	
-	1	3	7	11
+	1	3	0	4
++	1	1	0	2
+++	0	0	0	0
Toplam	3	7	7	17

VIM ile 8 olgu (%47) negatif boyanırken, 2 olgu (%12) +, 5 olgu (%29) ++ ve 2 olgu (%12) +++ olarak boyandı. Boya almayan (-) 8 olgunun 2 tanesi (%26) Grade 1, 1 tanesi (%12.5) Grade 2, 5 tanesi (%62.5) Grade 3 idi. Hafif boyama (+) gösteren 2 olgu Grade 1 ve Grade 2 olarak değerlendirildi. Orta şiddette (++) boyanan 5 olgunun 4 tanesi Grade 2, 1 tanesi Grade 3 idi. Şiddetli (+++) boyanan 2 olgu Grade 2 ve Grade 3 idi (Tablo 20) (Resim 26).

Tablo 20. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının VIM ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

VIM Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	
-	2	1	5	8
+	1	1	0	2
++	0	4	1	5
+++	0	1	1	2
Toplam	3	7	7	17

S-100 ile immun boyama sonrasında 17 olgunun 5 tanesi (%29) negatif boyanırken, 3 olgu (%18) hafif (+) şiddette ve 9 olgu da (%53) orta şiddette (++) boyandı. Boyanmayan olguların 1 tanesi Grade 1, 1 tanesi Grade 2 ve 3 tanesi Grade 3 idi. Hafif (+) boyanan olguların 2 tanesi Grade 2 ve 1 tanesi Grade 3 idi. Orta şiddette (++) boyanan 9 olgunun 2 tanesi Grade 1, 4 tanesi Grade 2 ve 3 tanesi Grade 3 idi (Tablo 21) (Resim 27).

Tablo 21. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının S-100 ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

S-100 Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	
-	1	1	3	5
+	0	2	1	3
++	2	4	3	9
+++	0	0	0	0
Toplam	3	7	7	17

NSE ile immun boyama sonrasında; 1 olgu (% 6) negatif, 6 olgu (%35) hafif (+), 6 olgu (%35) orta şiddette (++) ve 4 olgu (%24) şiddetli (+++) boyandı. (-) boyanan tek olgu Grade 3 iken, zayıf (+) boyanan 6 olgunun 1 tanesi Grade 1, 3 tanesi Grade 2 ve 2 tanesi Grade 3 idi. Orta şiddette (++) boyanan 6 olgunun 2 tanesi (%33) Grade 1, 3 tanesi (%50) Grade 2 ve 1 tanesi (%16) Grade 3 idi. Şiddetli (+++) boyanan 4 olgunun, 3 tanesi Grade 3 ve 1 tanesi Grade 2 idi (Tablo 22).

Tablo 22. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının NSE ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

NSE Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	
-	0	0	1	1
+	1	3	2	6
++	2	3	1	6
+++	0	1	3	4
Toplam	3	7	7	17

Oligodendrogliomaların MBP (Myelin basic protein) ile yapılan immunperoksidaz boyama sonrasında; olguların 6 tanesi (%35) - boyandı. Diğer olguların 2 tanesi (%12) hafif şiddette (+), 6 tanesi (%35) orta şiddette (++) ve 3 tanesi (%18) şiddetli (+++) olarak boyandı. Negatif boyanan olguların 1 tanesi (%17) Grade 1, 1 tanesi (%17) Grade 2 ve 4 tanesi (%66) Grade 3 idi. Hafif (+) boyanan 2 olgunun 1 tanesi Grade 1 ve diğeri Grade 3 idi. Orta şiddette (++) boyanan olguların 1 tanesi Grade 1, 4 tanesi Grade 2 ve 1 tanesi Grade 3 idi. Şiddetli (+++) boyanan 3 olgudan 2 tanesi Grade 2 ve 1 tanesi Grade 3 olarak değerlendirildi (Tablo 23) (Resim 28).

Anti-Leu 7 monoklonal antikoru ile yapılan immun boyama sonrasında 2 olgu (%12) negatif olarak boyandı. Anti-leu 7 ile oligodendrogliomalarda pozitif boyanma oranı %88 idi. 1 olgu Grade 1, 2 olgu Grade 2, 3 olgu Grade 3 olmak üzere toplam 6 olgu (%35) Hafif şiddette (+) boyandı. Orta şiddette boyanan 6 olgunun (%35) 1 tanesi Grade 1, 3 tanesi Grade 2 ve 2 tanesi Grade 3 idi. 1 tanesi Grade 1, 1 tanesi Grade 2, 1 tanesi Grade 3 olmak üzere toplam 3 olgu şiddetli (+++) olarak boyandı (Tablo 24) (Resim 29).

Tablo 23. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının MBP ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

MBP Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu sayısı	
-	1	1	4	6
+	1	0	1	2
++	1	4	1	6
+++	0	2	1	3
Toplam	3	7	7	17

Tablo 24. Çalışmamızdaki oligodendrogliom olgularının anti-Leu 7 ile boyanma özelliklerinin tümörlerin grade değerleri ile karşılaştırılması.

Anti-Leu 7 Boyanma Şiddeti	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam Olgu Sayısı
	Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Olgu sayısı	
-	0	1	1	2
+	1	2	3	6
++	1	3	2	6
+++	1	1	1	3
Toplam	3	7	7	17

10 ependymoma olgusunun 3 tanesi (%30) malign, 7 tanesi (%70) benign ependymoma olarak değerlendirildi. GFAP ile olguların 4 tanesi (%40) negatif, 1 tanesi (%10) hafif (+), 2 tanesi (%20) orta şiddette (++), 3 tanesi (%30) şiddetli (+++) olarak boyandı (Tablo 25) (Resim 30)

Vimentin ile 4 olgu (%40) negatif, 1 olgu (%10) hafif (+), 3 olgu (%30) orta şiddette (++), 2 olgu (%20) şiddetli (+++) olarak

boyandı (Tablo 25) (Resim 31).

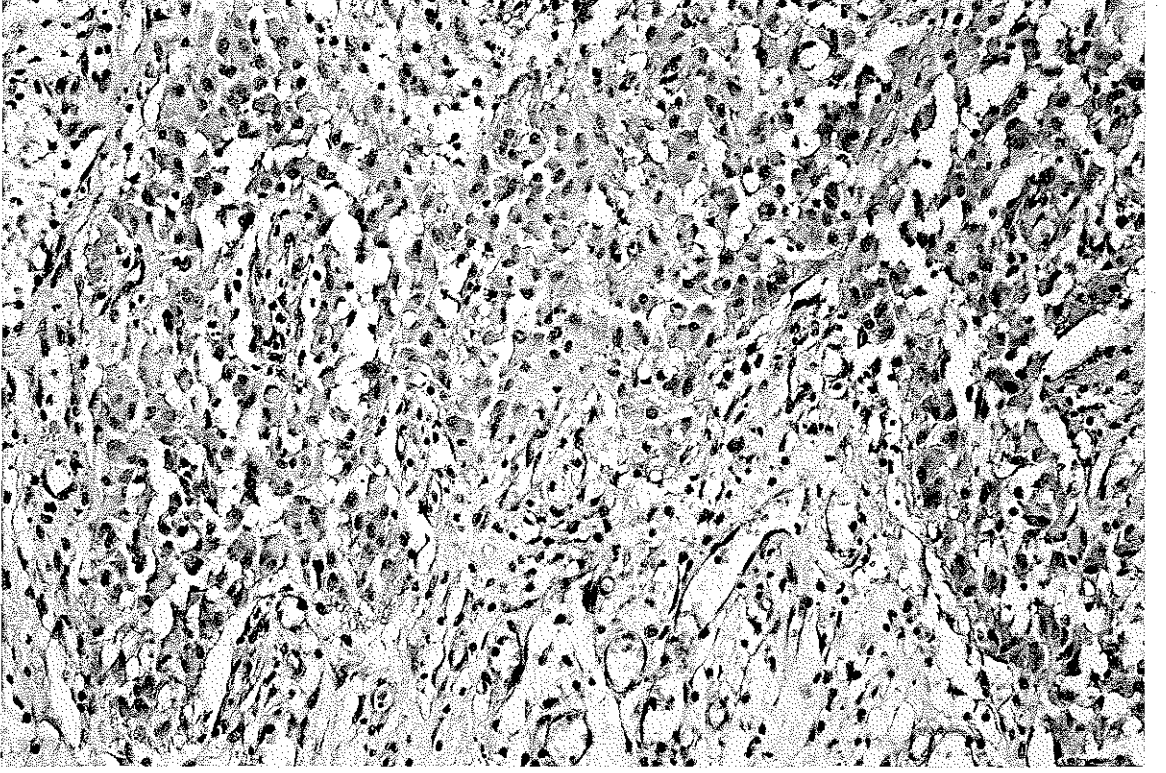
S-100 ile yapılan immunperoksidaz boyama sonrasında, 2 olgu (%20)negatif boyanırken, 3 olgu (%30) hafif şiddette (+), 2 olgu (%20) orta şiddette (++) ve 3 olgu (%30) şiddetli (+++) olarak boyandı (Tablo 25) (Resim 32).

NSE ile 4 olgu (%40) negatif boyandı. 1 olguda (%10) hafif şiddette (+), 1 olguda (%10) orta şiddette (++) ve 4 olguda (%40) şiddetli olarak boyandı (Tablo 25) (Resim 33).

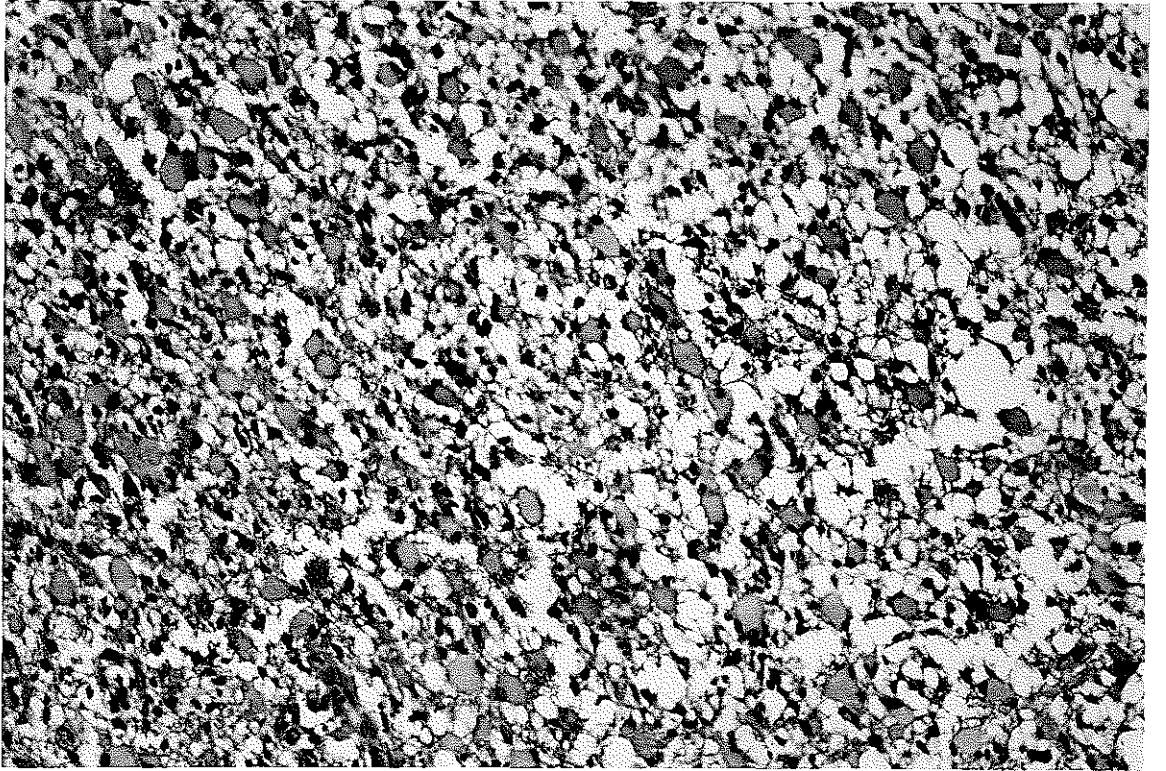
Tablo 25. Çalışmamızdaki ependymoma olgularının GFAP, VIM, S-100, NSE ile boyanma özelliklerinin malignensi dereceleri ile karşılaştırılması.

Boyama Yöntemi		Boyanma Şiddeti			
		-	+	++	+++
GFAP	Benign	2	1	2	2
	Malign	2	0	0	1
VIM	Benign	2	1	2	2
	Malign	2	0	1	0
S-100	Benign	1	3	1	2
	Malign	1	0	1	1
NSE	Benign	2	1	0	4
	Malign	2	0	1	0

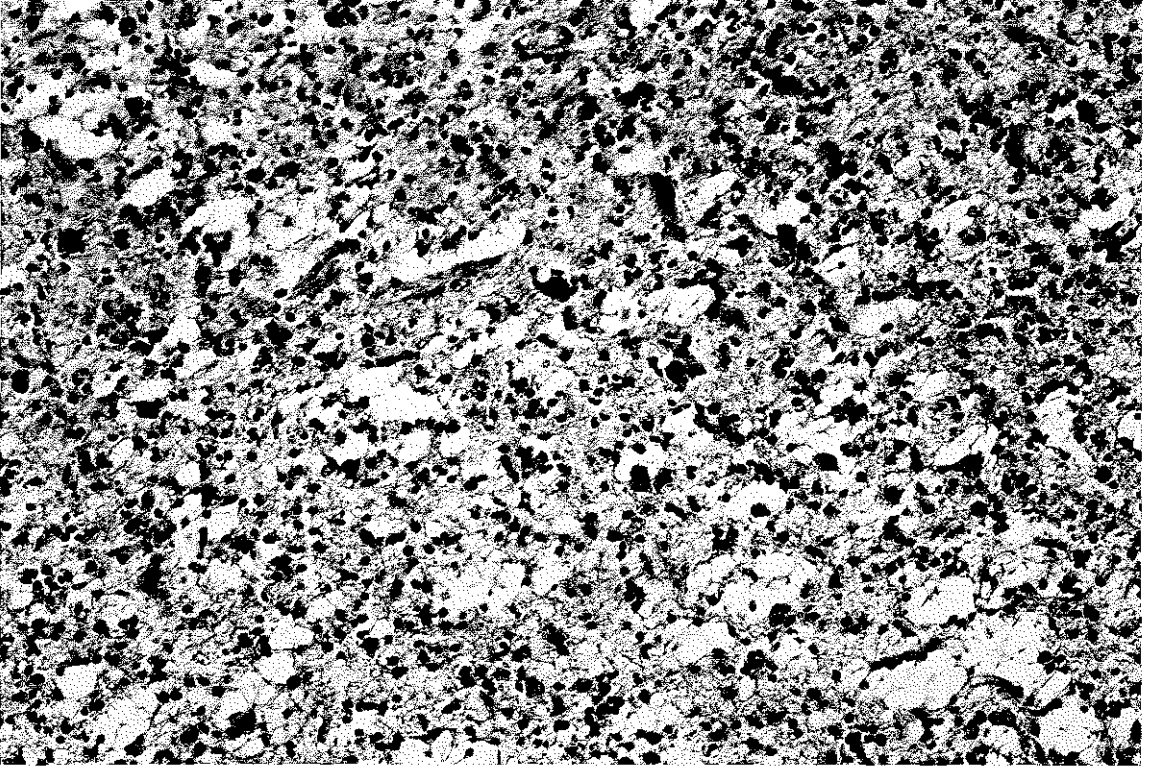
Choroid plexus papillomunun immunperoksidaz boyama sonrasında; GFAP ile negatif, VIM ve NSE ile şiddetli pozitif (+++) ve S-100 ile de orta şiddette pozitif (++) boyandığı izlendi (Resim 34, 35, 36).



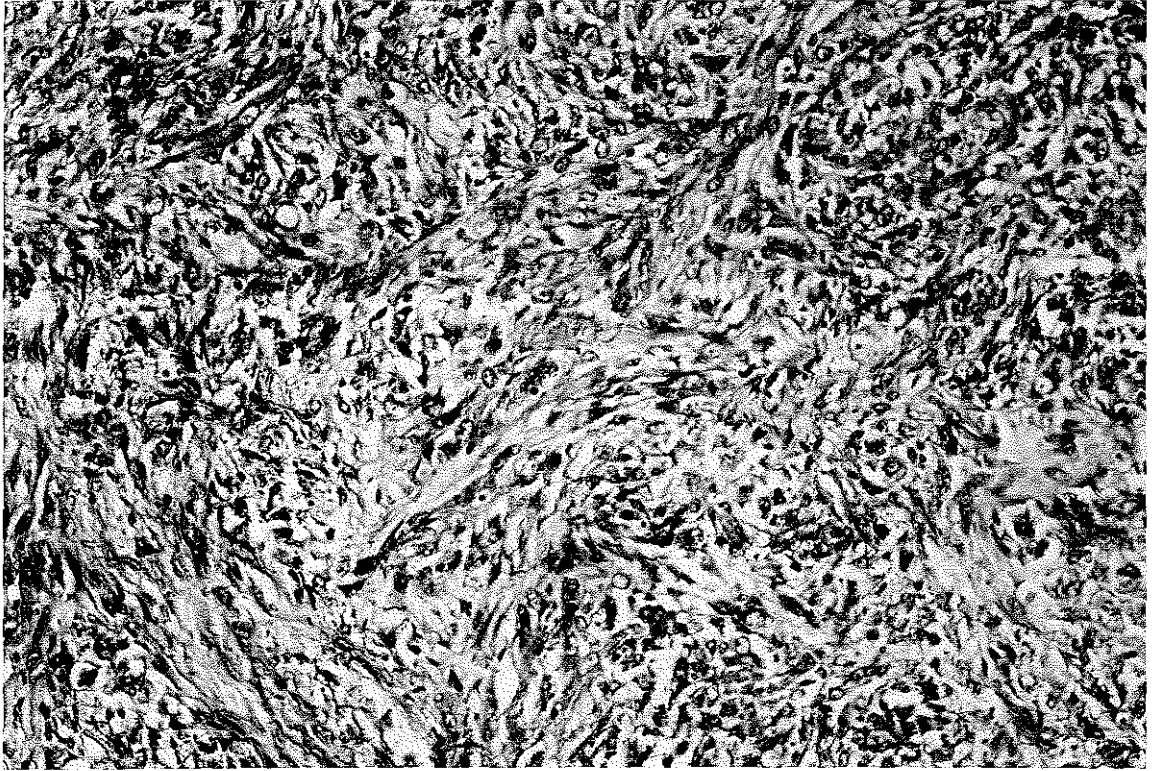
Resim 1. Saf gemistositik astrositom. Tümör hücreleri GFAP ile şiddetli derecede pozitif boyandı. GFAP x200



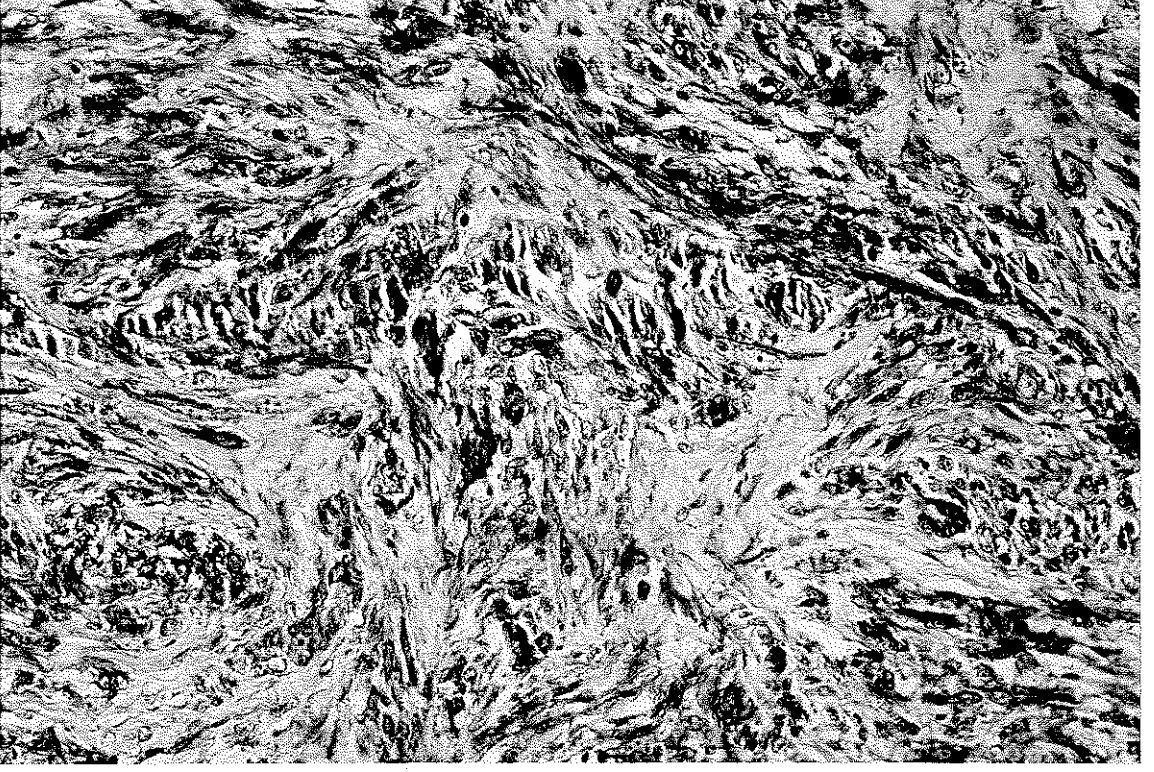
Resim 2. Küçük fibriller astrositlerden ve neoplazik gemistositlerden oluşan grade 3 miks gemistositik astrositom. H.E x200



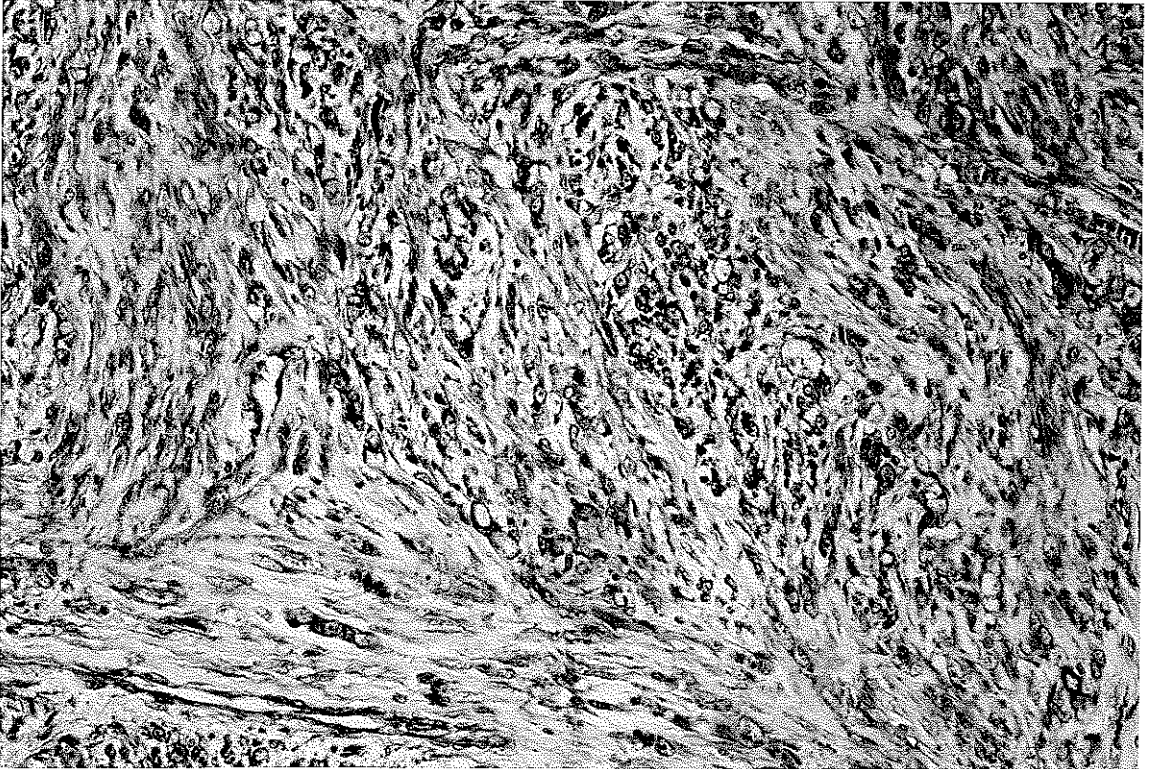
Resim 3. %20'den az oranda gemistositlerden oluşan grade 2 astrositom.
H.E x200



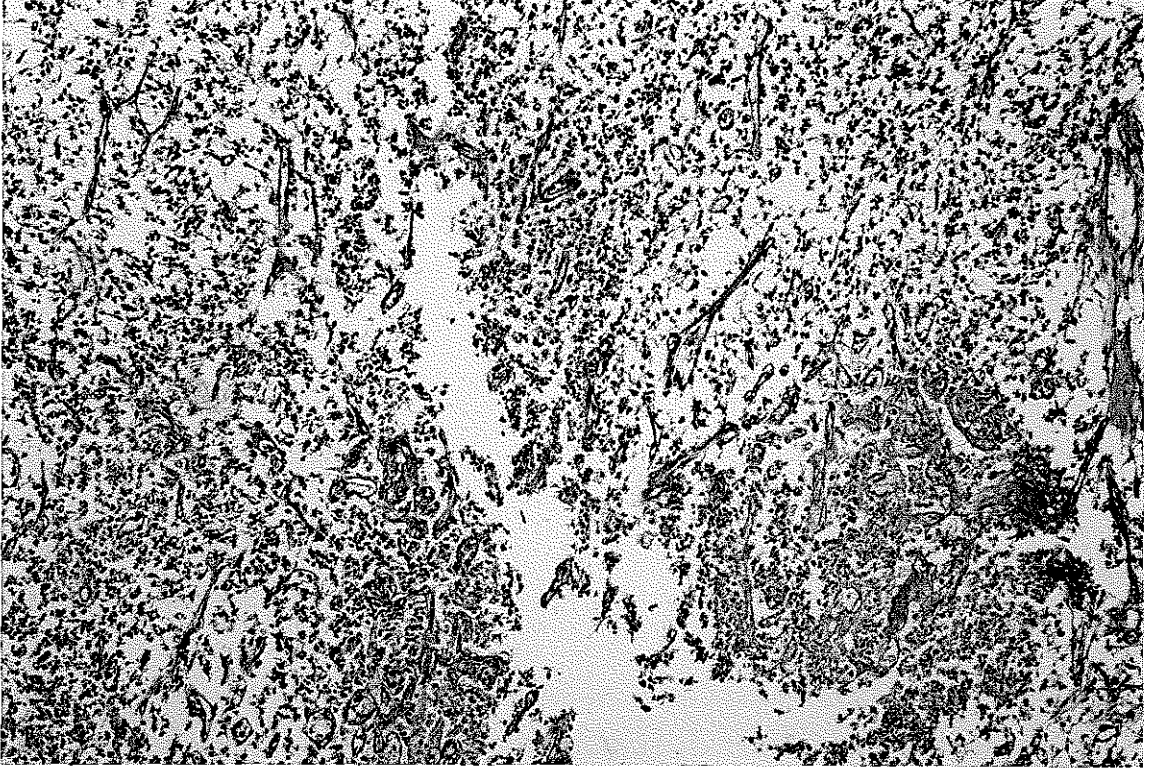
Resim 4. Fasiküler yapılar yapan, fuziform şekilli glial hücrelerden oluşan
grade 4 astrositom. H.E x200



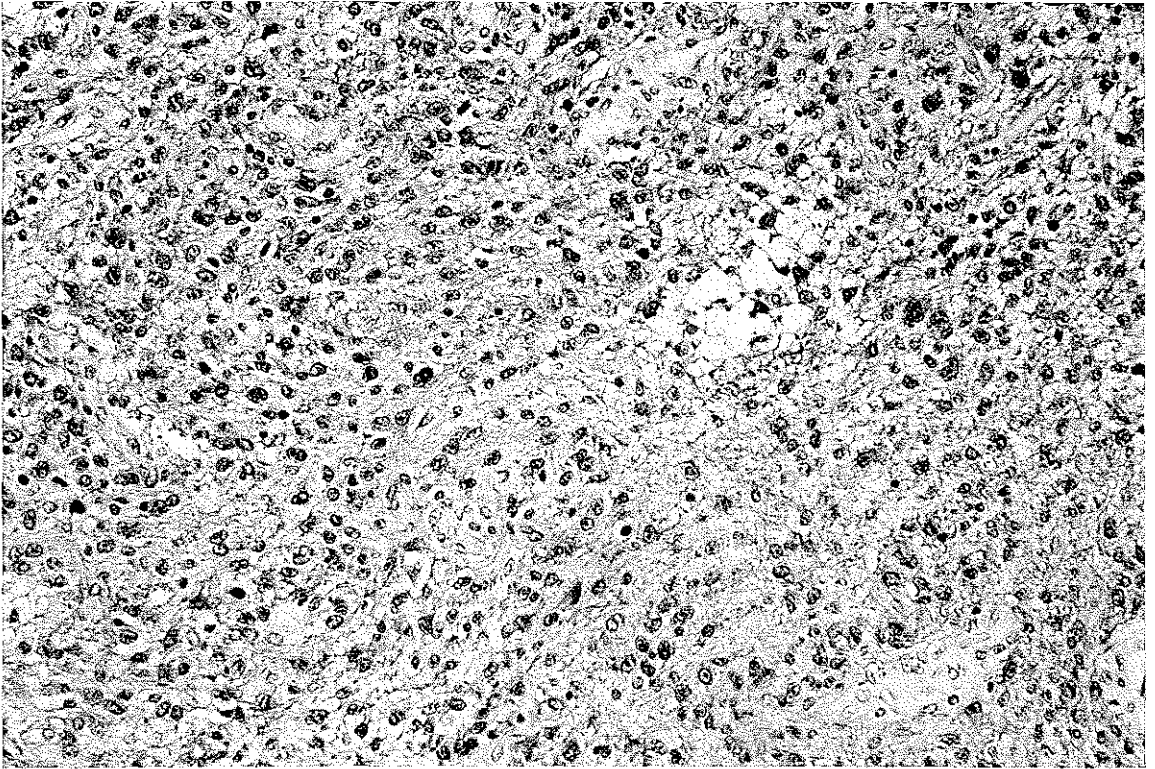
Resim 5. Fuziform şekilli glial hücreler GFAP ile sitoplazmik ve nükleer şiddetli boyanma gösteriyorlar. GFAP x200



Resim 6. Fuziform şekilli glial hücrelerde VİM ile şiddetli derecede boyanma izliyoruz. Vimentin x200



Resim 7. Belirgin hücresel atipi dahi içermeyen, nekroz izlenen grade 1 astrositom. H.E x100



Resim 8. Nükleer atipi izlediğimiz grade 3 astrositom. S-100 ile difüz pozitif boyanma izleniyor. S-100 x200

TARTIŞMA

Çalışmamızda en genç 7 aylık kız olgu choroid plexus papillomu, en yaşlı 83 yaşındaki olgu ise glioblastoma multiforme tanısı aldı. Glioblastoma multiforme daha çok ileri yaşlarda gözlenen, glial hücrelerin en kötü prognozlu malign tümörüdür. 8 ve 1.5 yaşındaki iki olgumuz da glioblastoma multiforme olarak değerlendirildi. Literatürde benzer şekilde çocukluk çağı ve konjenital glioblastoma multiforme olguları bildirilmektedir (16,22,57,63,81).

Çalışmamızdaki astrositom olguları 38.3, oligodendrogliom olguları ise 44.4 yaş ortalamaları ile literatürle uyumlu idi. Ependymomalar ileri yaşlarda da görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağı tümörleridir. Bizim ependymoma olgularımızın yaş ortalaması 38.8 olup, bu değer literatürlere göre yüksek idi. Choroid plexus papillomu tanısı, 7 aylık kız olguya verilmişti. Choroid plexus papillomları esas olarak birinci dekatta görülen tümörler olmakla birlikte kızlarda nadirdir (24,35,78,87).

Olgularımızın çoğunda tümör supratentorial bölgede lokalize olmuştu. Sadece 16 tümör infratentorial yerleşimliydi. İntrakranial yerleşimli tümörlerin çoğunun temporal ve frontal lobda yerleşmesi literatürle uyumluydu (18,23,41,74).

Olgularımızın çoğunda, hastaları hastaneye getiren en yaygın ve belirgin klinik şikayet, baş ağrısıydı. Literatürde baş ağrısı, kusma, jeneralize veya fokal nöbetler, glial tümörlerde en sık gözlenen semptom veya şikayetleri oluşturmaktadırlar (23,35,54,57).

Gemistositik astrositomlar, nadir görülen tümörlerdir. Daha önceki çalışmalarda astrositomların %25'ini oluşturdukları bildirilirken, son çalışmalarda astrositomlar içindeki oranlarının çok azaldığını gözlemliyoruz. Gemistositik astrositomların insidansındaki bu büyük farklılık histolojik tanımlarındaki değişiklikten kaynaklanmaktadır (45). Gemistositik hücreler, astrositomların diğer tiplerinde gözlenebildikleri gibi, tümör reaktif dokuda hatta, hipoksiye karşı oluşmuş reaktif gliosis dokusunda dahi izlenmektedirler (43,58). Büyük orandaki tanı değişikliği bu nedenle oluşmuştur. Dünya Sağlık örgütü, gemistositik astrositomları Grade 2 tümörler olarak kabul etse de, bu tümörlerin malignensi potansiyelleri hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Benign gemistositik astrositomun nadir olduğu, bu tümörlerin çoğunun glioblastoma multiformeye döndüğünü bildiren yayınlar yanında, flow cytometry, H³ timidine bromodeoxyuridine işaretleme yöntemi ile yapılan çalışmalar gemistositlerin proliferasyon potansiyellerinin düşük olduğunu göstermiştir (25,38,45,87).

Daumos Duport gradelemesi ile, saf gemistositik astrositom tanısı alan olgumuz Grade 2, miks gemistositik olgumuz ise Grade 3 olarak değerlendirildi. Gemistositler aktif proliferasyon gösteren hücreler olmasa da, tümörün diğer glial komponenti, kötü prognozdan ve hastaların kısa sürevisinden sorumlu tutulmaktadır. Bu açıdan, miks gemistositik astrositomlar daha malign kabul edilse de, sörvi açısından iki tip arasında fark bulunamayan yayınlar da vardır (45). Gemistositlerin

izlendikleri tüm olgularda, GFAP ve vimentin ile, şiddetli derecede pozitif boyandıkları görüldü. Boyanma tüm olgularda, tümörün diğer hücre komponentine göre daha şiddetliydi. Gemistositlerin GFAP ve VIM ile şiddetli boyanması daha önceki çalışmaları destekliyordu (43).

Daha önce glioblastoma multiforme tanısı alan, serebellumda yerleşen 2 tümör, Daumos Duport gradelemesi ile de Grade 4 olarak değerlendirildi. Her iki olgu da, ileri yaşta (6. dekat) erkek hastaydı. Primer beyin tümörleri çocukluk çağının en sık görülen solid tümörleridir (57). Serebellar astrositomlar esas olarak çocukluk çağında izlenir ve serebellumda yerleşen astrositomlarda anaplazi nadir görülen bir bulgudur. Hastaların prognozu iyidir ve sörvileri uzundur (1,17,57,95). İki olgumuz lokalizasyonları, anaplazik özellikte olmaları ve ileri yaşta görülmeleri nedeniyle ayrıca değerlendirildi.

Daha önceden, glioblastoma multiforme tanısı alan 2 olgunun histopatolojik yapısının, mezenşimal bir sarkomu taklit ettiği görüldü. Tümör atipik, iğ şekilli, fasiküler yapılar yapan hücrelerden oluşuyordu. Benzer olgular literatürde, miks glioblastom ve fibrosarkom olarak adlandırılıp, sarkomatöz komponentin fibroblastlardan veya vasküler endotelden geliştiği bildirilmektedir (87). Benzer olgular, farklı serilerde tümör hücrelerinin GFAP ile pozitif boyandığı gösterilerek, yüzeysel serebral astrositomlar başlığı altında incelenmişlerdir (14).

Tümör dokusu; 1. olguda GFAP, vimentin ve NSE ile diğer olguda ise, GFAP ve vimentin ile şiddetli derecede pozitif olarak boyandı. Bu iki tümör glial orijinli olmalarına rağmen, histopatolojik yapıları endotel veya meningeal kaynaklı mezankimal tümörleri taklit

ediyordu. Tümör hücrelerindeki GFAP ile pozitif boyanma, benzer tümörlerin gerçek orijinlerini göstermek açısından, son derece önemlidir (14,87).

Astrositomlarda grade; yaş, cins ve tümör lokalizasyonu ile karşılaştırılırsa, en büyük prognostik faktördür (5,18,74). Bu nedenle astrositomlu hastalarda, prognozu tahmin etmek ve tedavi yöntemini seçmek için, tümörün gradini saptamak ilk adımdır (47). Glial tümörler için, Kernohan'ın 1948'de tanımladığı sayısal gradeleme sistemini, Dünya Sağlık Örgütü kullanmamıştır. Bunun yerine Dünya Sağlık Örgütünün sınıflaması her gliom alt grubu için farklı gradeler öngörür. Böylece astrositomlar Grade 2, anaplazik astrositomlar Grade 3 ve glioblastoma multiforme ise Grade 4 olarak kabul edilmektedir (18,85,111).

Astrositomlar için Daumas Duport gradelemesinde kullanılan mitoz, nekroz, nükleer atipi ve vasküler endotelyal proliferasyon saptanması kolay, subjektif özelliği en az olan 4 malignensi kriteridir. Bu sistemde diğer morfolojik malignensi kriterleri kullanılmamıştır. Çünkü bunların saptanması hem daha subjektiftir hem de daha objektif olan bu 4 kriter diğer parametreleri yansıtabilmektedir (18,41). Örneğin Gilles ve Winston'un, gradeleme sistemlerinde kullandıkları parametrelerden biri olan hücresel dansitenin, astrositomlarda mitozla bağımlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bu şekilde, sadece mitozun değerlendirmeye alınması tümörün hücresel dansitesini de yansıtmaktadır (18).

Daumos-Duport gradelemesi dışında, vasküler endotelyal proliferasyon ve nekrozu bağımsız olarak inceleyen çalışmalar, bu 2 faktörün tek başlarına dahi prognozu ve yaşam süresini etkilediklerini

göstermektedir (5,73).

Dört histopatolojik özelliğin (atipi, mitoz, nekroz, vasküler endotelyal proliferasyon), 62 astrositom olgusundaki dağılımları incelendiğinde, hücrel atipinin tüm gradelerde en yaygın izlenen histolojik özellik olduğu görüldü. Grade 2 tümörlerde hücrel atipi en belirgin özellik olarak izlenirken, Grade 3 tümörlerde mitoz, Grade 4 tümörlerde de nekroz ve vasküler endotelyal proliferasyon, diğer histolojik özelliklere ekleniyordu. Dört histopatolojik özellik, artan malignensi derecesi ile birlikte tahmin edilebilir düzenli bir sıra izliyorlardı. Bu artış yükselen tümör gradi ile beraber sırasıyla atipi, mitoz, nekroz ve vasküler endotelyal proliferasyon şeklindeydi. Bu bulgu özellikle tümör dokusunun tam çıkarılamadığı, patolojiye gönderilen materyalin yetersiz bulunduğu durumlarda, yararlı olabilir. sadece nekroz veya vasküler endotelyal proliferasyon izlediğimiz, bu özellikteki bir ameliyat materyalinde gerçek tümör gradinin Grade 2 değil, daha yüksek olabileceği akla getirilmelidir.

Histolojik özelliklerin astrositomlardaki bu dağılımı, literatürle uyumluydu (18,41). Yanlız üç Grade 2 olgumuzda, tek histolojik özellik olarak izlediğimiz nekroz, literatürden farklılık gösteriyordu. Daha önceki yayınlarda Grade 2 tümörlerde, hücrel atipi tek histolojik özellik olarak bildirilmektedir. Belirgin hücrel atipi dahi içermeyen bu 3 olguda, geniş alanlar halinde izlediğimiz nekrozun, tümörün damar basısına veya, bilgimiz dışı preoperatif radyoterapi veya kemoterapiye bağlı olabileceğini düşündük (5,18,89).

Nekroz, birçok araştırmacı tarafından, astrositomlarda malignensi derecesini gösteren en önemli histolojik kriterlerden biri

olarak kabul edilmektedir. Nelson ve onu izleyen araştırmacılar, anaplazik astrositomları eğer tümör dokusu nekroz içeriyorsa, glioblastoma multiforme olarak sınıflamaktadırlar (21,38,73).

Bizim çalışmamızda vasküler endotelyal proliferasyonun, astrositomların en malign formunu göstermesi açısından, nekrozdan daha yararlı ve güvenilir bir histolojik kriter olduğu görüldü. Belirgin farklılıklar olmasa da literatürde bu konuda farklı bulgular saptanmıştır (18,41).

Daha önce bölümümüzde gradelemeleri yapılan astrositomlar, Daumos Duport gradeleme sistemi ile yeniden değerlendirildiğinde, sonuçta tüm gradelerde büyük oranda farklılıklar izlendi. Sadece %26 olguda iki farklı sistemde benzerlik izleniyordu. İki sistem arasında benzerlik en yüksek oranda Grade 2 tümörlerde, en az oranda da Grade 3 tümörlerde izlendi.

Bildiğimiz kadarıyla, daha önce astrositomların alt gruplarına dayanan Dünya Sağlık Örgütü sistemi ile, Daumos Duport gradeleme sistemi karşılaştırılmamıştır. Kernohan sistemi ile, Daumos Duport gradeleme sistemini karşılaştıran çalışmalarda iki sistem arasında, sadece Grade 4 tümörlerde yüksek oranda uyum gözlenmiş, diğer gradelerde benzerlik bulunamamıştır (18).

Olgularımız içinde, özellikle frontal ve parietal lob yerleşimli olmak üzere, hemisferik tümörler daha çok yüksek gradeli tümörlerden oluşuyordu. Daha önceki çalışmalarda aksial tümörlerin düşük gradeli, hemisferik tümörlerin ise yüksek gradeli olmaya meyil gösterdikleri bildirilmektedir (74).

Çalışmamızda tümörlerin histolojik tipinin, hastaların yaşları-

na göre değişim gösterdiği izlendi. Düşük gradeli tümörler daha çok genç yaşlarda, yüksek gradeli tümörler ise ileri yaşlarda görüldü. Daha önce sadece yetişkinleri, çocukluk çağını veya tüm yaşları kapsayan çalışmalarda, benzer sonuçlar bildirilmiştir (18,41,74).

Çalışmamızda, hem difüz hem de perivasküler kuşak tarzı lenfosit infiltrasyonu özellikle, yüksek gradeli astrositomlarda izlendi. Glial tümörlerde lenfosit infiltrasyonunun prognoz üzerinde etkili olmadığını bildiren yayınlar yanında, iyi prognozu ve uzun sörviyi gösterdiğini bildiren yayınlar da yapılmıştır (38,45,68,84). Bizim olgularımızın çoğu postoperatif dönemde takip edilemediğinden, hastaların prognozu ve sörvi hakkında bir fikir edinemedik. Bu nedenle lenfosit infiltrasyonu gösteren ve göstermeyen astrositomları, prognoz açısından karşılaştırma şansına sahip değildik. Yine de difüz lenfosit infiltrasyonunun %100, perivasküler lenfosit infiltrasyonunun ise %78 oranda, Grade 3 ve Grade 4 tümörlerde izlenmesi anlamlı bulundu. Lenfosit infiltrasyonu bizim olgularımızda, yüksek gradeli astrositomların bir özelliği idi.

Nekroz etrafı, tümör hücrelerinin palizatif dizilim gösterdiği olguların, %88'i Grade 4 idi. Mikroskopik olarak saptadığımız nekroz zaten %75 oranında Grade 4 tümörlerde izlendiğinden, nekroz etrafı palizatif dizilme ile tümörlerin malignensi dereceleri arası ilişki kurmak mümkün olmadı. Bununla birlikte, tümör hücrelerinin nekroz etrafı palizatif dizilim göstermesinin, glioblastoma multiforme için karakteristik bir özellik olduğu bildirilmektedir (87).

Astrositom olgularımızın malignensi dereceleri ile, kistik özellikleri arasında bir ilişki bulunamadı. Makroskopik veya mikroskopik düzeyde kistik dejenerasyon, düşük gradeli ve yüksek

gradeli tümörlerde, benzer şekilde dağılım gösteriyordu. Gilles ve Winston, mikrokistik dejenerasyonu benign bir özellik olarak kabul edip, gradeleme sistemlerinde kullanmışlardır (17,93). Astroglial tümörlerin hepsinde, kistik değişim görülebilmektedir (85,87). Özellikle, çok iyi prognoz gösteren serebellar astrositomlar, kistik olma eğilimindedirler. serebellar pilositik kistik astrositomların, relatif olarak benign bir klinik gidiş izledikleri gösterilmiştir. Bu tip dışında, kistik olanlarla kist içermeyen astrositomlar arasında, uzun süreli sörvi ve prognoz açısından fark bulunamamıştır (74,93). Oligodendrogliomlar için ise, bunun tersine yayınlar rapor edilmiştir (68).

Dev hücreler ve multipl nükleuslu tümör hücreleri, glioblastomlarda sık görülen bir mikroskopik özelliktir (85). Bu hücreler anaplazik görünüşlerine rağmen glioblastomların agresif karakterinden sorumlu tutulmamaktadırlar (25). Buna rağmen olgularımızda dev hücreler büyük oranda Grade 4 tümörlerde izlendi. Dev hücrelerin ve multipl nükleuslu tümör hücrelerinin vimentin ile şiddetli, GFAP ile zayıf boyandıkları bildirilmiştir (43). Biz çalışmamızda dev hücrelerde NSE, S-100 ve vimentin ile, GFAP'a göre daha fazla sayıda olguda pozitiflik izledik.

İmmun çalışmalar dev hücrelerin genellikle GFAP içerdiğini, fakat küçük, az diferansiye hücrelerin GFAP ile, negatif boyandıklarını bildirmektedir (37). Glioblastomlarda küçük az diferansiye hücreler, tümörün metastazlarında ve infiltrasyon alanlarında izlenen, tümörün agresif karakterinden sorumlu olan hücrelerdir (25). GFAP'ın anaplazik karakterde hücreleri boyamaması, veya glioblastomlarda GFAP pozitifliğinin daha diferansiye alanlara sınırlı kalması,

immunohistokimyasal yöntemin, astroglial tümörlerin gradelenmesinde yardımcı olup olmayacağını düşündürmektedir.

Rubinstein, Van der Meulen, Houthoff ve Ebeis, çalışmalarında GFAP ile immun boyanmanın neoplazik astrositlerin diferensiasyon dereceleri ile, kabaca orantılı olduğunu bildirmişlerdir (87). Bir taraftan astrositomlarda, artan malignensi derecesi ile GFAP pozitifliğinin azalması, diğer taraftan astrositomların en malign türü kabul edilen glioblastoma multiforme olgularında, GFAP pozitifliğine sık rastlanması, astrositomlarda prognozda, GFAP'ın değerini tartışılır hale getirmektedir (44,87).

Benzer çalışmalar vimentin ile boyanma özelliğinin, tümör hücrelerinin anaplazi derecesi ile veya maturitesiyle ilişkili olmadığını göstermiştir (87,90). Bildiğimiz kadarıyla Daumos Dupont gradeleme sistemi ile, astroglial tümörlerde yaygın olarak izlenen, bu 4 immun boya arasındaki ilişki incelenmemiştir. Bizim olguların incelenmesinde; GFAP, NSE ve S-100 için tümör hücrelerinin boyanma şiddeti ile, tümör gradeleri arası belirgin bir ilişki saptanmadı. Yanlız vimentin ile pozitif boyanma oranı, tümör gradi yükseldikçe artıyordu. Vimentin astroglial hücrelerin gelişimi sırasında, GFAP'dan önce beliren bir filaman proteindir. Tersine yayınlar olmasına rağmen, biz vimentin dağılımını, tümör malignensi derecesini göstermesi açısından, diğer immun boyalara göre daha anlamlı bulduk (37,48,87,98).

Vimentin, GFAP'a benzer şekilde boyanma gösterirken, NSE astroglial tümörler için, beklediğimizden daha yüksek oranda olguda pozitif olarak izlendi. Yine de NSE ve S-100, GFAP'ın tersine çok az sayıdaki olguda hücreleri şiddetli derecede pozitif olarak boyadılar.

Bu sonuçlara göre; GFAP'ın astroglial tümörler için, en spesifik immunohistokimyasal boyama yöntemi olduğu görülmektedir. Beynin primer tümörlerinin ayırıcı tanısında immunohistokimyasal metod nadiren gerekli olmaktadır. Olguların çoğunda hemotoksilen eosin kesitler ayırıcı tanı için yeterlidir. Yine de özellikle hem nöral, hem de glial diferansiasyon gösterebilen primitif nöroektodermal tümörlerin çalışılmasında, NSE'in daha dikkatli incelenmesi, boyanan hücrelerin boyanma şiddetinin de değerlendirilmesi gerektiği sonucuna vardık.

GFAP ile NSE ve S-100, vimentin ile NSE ve S-100, NSE ve S-100 arasında pozitif boyanan olgular açısından bir benzerlik bulunamadı. Vimentin ise GFAP'a benzer fakat daha az şiddette boyanma gösteriyordu. Bu bulgu literatürle uyumlu idi (89).

Normal oligodendroglial hücre GFAP içermez. Bunun yanısıra Nakagava ve Wilkinson serilerinde, oligodendroglionlarda GFAP ile pozitif boyanan neoplazik ve reaktif astrositlerin yanısıra, pozitiflik gösteren oligodendroglial hücrelere de rastlamışlardır. Bu tümörler bir kavram karmaşası yaratsa da, tipik morfolojik görünümü ile oligodendroglial hücre kolaylıkla diğer hücrelerden ayırt edilebilmektedir (37,44,106).

Biz olgularımızda, tümör çevresi dokuda ve tümör hücreleri arasında dağılmış, GFAP ve vimentin ile de pozitif boyanan hücrelere rastladık. Fakat bu hücreler oligodendrositlerden daha büyük ve sitoplazmik uzantılar taşıyan reaktif fibröz astrositlerdi. 2 olguda ise neoplazik oligodendroglial hücrelerde, GFAP ile difüz, orta şiddette pozitif boyanma saptadık. Vimentin, NSE ve S-100, GFAP'a göre, daha fazla sayıda olguda, daha şiddetli boyanma gösterdi.

İnfantlarda normal oligodendrositleri pozitif boyayan MBP ile, oligodendrogliomlarda çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır. Olgularımızın %50'sinde MBP ile şiddetli boyanma saptandı. 32 olguluk serilerinde hiçbir tümörde boyanma gözlemeyen, Nakagawa ve arkadaşlarının çalışmasına göre, bu oranın oldukça yüksek olduğu gözlemlendi (37,87).

MBP tersine, esas olarak T lenfositlerine 'spesifik olarak üretilen anti-leu 7 monoklonal antikoru ise, oligodendrogliomlar için spesifik sonuç vermiştir. Çalışılan farklı serilerde, oligodendrogliomların anti-leu 7 ile %90 oranında pozitif boyandıkları gösterilmiştir. Anti-leu 7 ile bizim olgularımız %88 oranında pozitif boyanarak, literatürle uyum gösteriyordu (37,87,109).

Oligodendrogliomlar için kullandığımız gradeleme sistemi ile, Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması arası uyumun, astroglial tümörlere göre daha fazla olduğu görüldü. Fakat bu sonuçta, oligodendrogliumlu olgu sayısının relatif olarak az olması ve gradeleme sisteminin 3 kademeli olmasının etkili olduğunu düşündük. Oligodendrogliomları gradelemenin yararı geçmişte daha çok tartışılırken, bugün daha çok destek bulmaktadır. Sitolojik atipi, mitoz, vasküler proliferasyon gibi, astrositik neoplazmlar için geçerliliği kabul edilmiş kriterler, bugün oligodendrogliomlar için hala tartışılmaktadır (10). Mitoz, nekroz, vasküler endotelyal proliferasyon, nükleer atipi, perivasküler lenfositik infiltrasyon ve kalsifikasyonun prognostik önemini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (10,68, 69,98).

Mikroskopik kalsifikasyon olgularımızın %53'ünde pozitif olarak izlendi. Kalsifikasyon hem tümör dokusunda, hem de tümöre komşu alanlarda görüldü. Genel olarak dejeneratif bir durum olarak kabul

edilen kalsifikasyonun, sörvi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir (68,69). Bizim olgularımızda kalsifikasyonun, tümörlerin malignensi derecesi ile karşılaştırılmasında, bir ilişki saptanmadı. kalsifikasyon hem düşük, hem de yüksek gradeli tümörlerde benzer dağılım gösteriyordu.

Difüz ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu sadece oligodendrogliom olgularının %17'sinde izlendi. Lenfositik infiltrasyon ile, tümörlerin gradeleri arası bir ilişki gözlenmedi. Lenfositik infiltrasyonun glial tümörlerde prognostik öneminin olup olmadığını araştıran çok sayıda yayın mevcuttur. Oligodendrogliomlar için yapılan çalışmalarda henüz anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (9,68).

Gemistositik hücreler izlediğimiz 2 oligodendrogliom olgusunda, mikrokistik dejenerasyon da izledik. Mikrokistik dejenerasyonun ve gemistositik astrositlerin sadece bu 2 tümörde izlenip, diğer oligodendrogliom olgularının hiçbirinde görülmemesi, anlamlı olarak değerlendirilmişti. Gemistositik hücrelerin oligodendrogliom tümörlerinde kötü prognozu gösterdiği, tersine mikrokistik değişimin iyi prognozla ve uzun sörvi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Mikrokistik dejenerasyon belki de tümör kitlesini azaltarak, prognozu iyi yönde etkiliyor olabilir denmektedir (44,68).

Oligodendrogliomlarda GFAP ile yapılan immun çalışmalar, GFAP ile pozitif boyanan oligodendrositlerin varlığının hasta sörvi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. GFAP ile boyanan bu oligodendrositler histolojik görünüşleri açısından diğer oligodendrositlerden farklı olmayıp gliofibriler oligodendrositler (GFOC) olarak adlandırılıyorlar (44). Çalışmamızda gradeleme ve GFAP ile pozitif boyanan olgular arasında bir ilişki saptanamadı.

Ependymomlar için, spesifik bir immunohistokimyasal boya yoktur. Ependymomların çoğu GFAP, S-100 ve vimentin ile boyanırlar. Normal ependymal hücreler de bu boyalarla boyanmaktadır (37). GFAP, S-100 ve vimentin ile pozitiflik ependymomlarda sık gözlenirse de, sabit bir bulgu değildir. Boyanma özellikleri bazen ependymomların alt gruplarına göre değişmektedir. Genellikle S-100 varlığı, GFAP pozitifliği ile beraber görülse de, bazı özel yerleşimli ependymom olgularında iki immün boya arası boyanma farklılıkları izlenmiştir (37,76). Bizim olgularımız GFAP, vimentin, NSE ile %60 oranında boyanırken, S-100 olguların %80'ini pozitif olarak boyadı. Daha önceki yayınların aksine GFAP'ın vimentinle tümörlerdeki boyama özelliği, S-100'e göre daha çok paralellik gösteriyordu. NSE'nin ependymomlar için en az diğer üç antikor kadar spesifik olduğu gözlemlendi. İmmün boyama özellikleri açısından malign ve benign ependymomlar arasında belirgin bir fark gözlemedik. Literatürde GFAP ve vimentin ile yapılan benzer çalışmalar, immün boyama özelliklerinin ependymomlarda tümörün malignensi derecesi hakkında bir fikir vermediği yönünde olmuştur (88).

Normal choroid plexus epiteli sitokeratin ile boyanması açısından ependymal hücrelerden ayrılır. S-100, GFAP, NSE ve vimentin ile farklı serilerde farklı sonuçlar verilmiştir (24,87). Bizim olgumuz GFAP ile negatif, diğer immün boyalar ile pozitif idi. Choroid plexus neoplazmlarında immunohistokimyasal yöntemin prognoz ile ilişkisini inceleyen fazla araştırma yoktur. Yanlız Coffin, az sayıda olguda yaptığı araştırmada, karsino embriyojenik antijen (CEA) pozitifliğinin ve S-100 negatifliğinin, choroid plexus neoplazmlarında kötü prognozu işaret ettiğini iddia etmiştir (37).

SONUÇ

Glial tümörler, primer beyin tümörlerinin büyük kısmını oluşturmaktadırlar. Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 41.4 ve erkek kadın oranı 2:1 idi. Olguların %82'sinde tümör, supratentorial bölgede yerleşmişti. Supratentorial bölgede en sık tutulan lokalizasyon, frontal ve temporal loblardı. Astroglial tümörlerin daha önceki grade değerleri ile Daumos Duport gradeleme sistem sonuçları karşılaştırıldığında; sadece 16 olgunun aynı şekilde gradelendiği, diğer olgularda iki sistem arasında büyük farklılıklar olduğu gözlemlendi.

Nekroz ve özellikle vasküler endotelyal proliferasyon esas olarak yüksek gradeli tümörlerde izlenen histopatolojik özelliklerdi. Çalışmamızda vasküler endotelyal proliferasyon sadece Grade 4 tümörlerde izlenirken, 3 olgu dışında nekroz sadece Grade 3 ve Grade 4 tümörlerde izlendi. Hücrel atipi tüm olgularda en yaygın izlenen histopatolojik özellik idi.

Perivasküler ve difüz lenfosit infiltrasyonu, dev hücreler esas olarak Grade 4 tümörlerde izlenirken, kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon hem düşük hem de yüksek gradeli tümörlerde izleniyordu.

GFAP, S-100, NSE primer antikorları ile, astrositomların boyanma özellikleri ve tümör gradeleri arasında bir ilişki

saptanamadı. Yanlız vimentin ile boyanma, yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli tümörlere göre, daha yüksek oranda bulundu. Tümörlerin vimentin ile boyanma oranları ile malignensi dereceleri arasında, doğru orantılı bir ilişki saptandı. NSE ile boyanma oranının astroglial tümörler için yüksek olduğunu, fakat sadece az sayıdaki olgunun NSE ile şiddetli derecede pozitif boyandığını gözledik.

Oligodendrogliomlarda ve ependymomlarda tümörlerin histopatolojik malignensi değerleri ile, çalıştığımız immün boyalar arasında bir ilişki saptanamadı. Oligodendrogliomlarda; anti-leu 7 ile pozitiflik oranı literatürler ile uyumlu iken, MBP ile boyanma oranını oldukça yüksek bulduk.

ÖZET

Çalışmamızda, 1983 ve 1993 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan, 93 olguya ait 98 nöroglial tümör materyali, immunohistokimyasal yöntem kullanılarak yeniden değerlendirildi.

Tümörlerin kadın erkek oranına, yaş dağılımlarına ve lokalizasyonlarına bakıldı. Glioblastoma multiforme ve anaplazik astrositomlar diğer astrositomlarla beraber, astroglial tümörler başlığı altında toplanarak, tümörlerin daha önceki tanıları ve gradeleri dikkate alınmadan, Daumos-Duport sistemi ile yeniden değerlendirildi. Bu sistem nükleer atipi, mitoz, nekroz ve vasküler endotelyal proliferasyonu, temel malignensi kriterleri olarak kabul eden, objektif, uygulanması kolay, hasta sürvi ve prognozu ile yüksek oranda korelasyon gösteren bir sistemdir. Oligodendrogliom olguları da benzer fakat daha komplike bir gradeleme sistemi ile yeniden değerlendirildi. Olguların daha önceki değerleri ile, yeni değerlendirme sistem sonuçları karşılaştırıldı.

Tümörlerde izlenen lenfositik infiltrasyon, kistik dejenerasyon, mikroskopik kalsifikasyon, garip veya çok nükleuslu dev hücreler, nekroz etrafı tümör hücrelerinin palizatif dizilenmesi gibi

histopatolojik özellikler saptanarak, bu özellikler ile tümör malignensi dereceleri arasındaki ilişkiler incelendi. İmmunohisto-kimyasal yöntemle tüm glial tümörler GFAP, vimentin, S-100 ve NSE ile boyandı. Ek olarak 17 oligodendrogliom olgusu MBP ve anti-leu 7 ile incelendi.

Tümörlerin boyanma şiddetleri ile tümör gradeleri karşılaştırılarak incelendi.

KAYNAKLAR

1. Albright A.L., Price R.A., Guthkelch N. : Brain stem gliomas of children. Cancer, 52: 2313-2319, 1983.
2. Allen J.C., Helson L., Jereb B. : Preradiation chemotherapy for newly diagnosed childhood brain tumors. Cancer, 52: 2001-2006, 1983.
3. Al-Mefty O., Al-Rodhan N.R.F., Phillips R.L., El-Senossi M., Fox J.L. : Factors affecting survival of children with malignant gliomas. Neurosurgery, 20: 416-420, 1987.
4. Alpers C.E., Davis R.L., Wilson C.B. Persistence and late malignant transformation of childhood cerebellar astrocytoma. J. Neurosurg., 57: 548-551, 1982.
5. Alvord C.E. : Is necrosis helpful in the grading of gliomas? Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, Editorial Opinion, 51(2): 127-132, 1992.
6. Ashley D.J.B. : Tumours of the nervous system. "Evan's Histological Appearances of Tumours". 4th edition, Churchill Livingstone Inc., Broadway New York, p: 499-571, 1990.
7. Bigner S.H. : Central nervous system. (Ed: Bibbo M. "Comprehensive Cytopathology". First edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p: 468-484, 1991.

8. Bonnin J.M., Rubinstein L.J. : Astroblastomas: A pathological study of 23 tumors, with a postoperative follow-up in 13 patients. *Neurosurgery*, 25(1): 6-13, 1989.
9. Bruner M.J. : Oligodendroglioma, histologic evaluation and prognosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 45: 761-763, 1986.
10. Burger P.C., Rawlings C.E., Cox E.B., McLendon R.E., Schold S.C.Jr., Bullard D.E. : Clinicopathologic correlations in the oligodendroglioma. *Cancer*, 59: 1345-1352, 1987.
11. Burger P.C., Vogel F.S., Green S.B., Strike T.A. : Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer*, 56: 1106-1111, 1985.
12. Cabello A., Madeno S., Castresana A., Diaz-Lobato R. : Astroblastoma: Electron microscopy and immunohistochemical findings: Case report. *Surg. Neurol.*, 35: 116-121, 1991.
13. Campbell A.N., Chan H.S.L., Becker L.E., Daneman A., Park T.S., Hoffman H.J. : Extracranial metastases in childhood primary intracranial tumors. *Cancer*, 53: 974-981, 1984.
14. Chadarevian J.P., Pattisapu J.V., Faerber E.N. : Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. *Cancer*, 66: 173-179, 1990.
15. Chevalier T.L., Smith F.P., Caille P., Constans J.P., Rovesse J.G. : Sites of primary malignancies in patients presenting with cerebral metastases. *Cancer*, 56: 880-882, 1985.
16. Chin H.W., Maruyama Y., Tibbs P., Markesbery W., Young B. : Cerebellar glioblastoma in childhood. *J. Neuro. Oncol.*, 2: 79-84, 1984.
17. Conway P.D., Oechler H.W., Kun L.E., Murray K.J. : Importance of histologic condition and treatment of pediatric cerebellar astrocytoma. *Cancer*, 67: 2772-2775, 1991.

18. Daumas-Duport C., Scheithaver B., O'Fallon J., Kelly P. : Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*, 62: 2152-2165, 1988.
19. Duffner P.K., Cohen M.E., Flannery J.T. : Referral patterns of childhood brain tumors in the state of Connecticut. *Cancer*, 50: 1636-1640, 1982.
20. Esiri M. : Tumors arising in the brain and spinal cord. (Ed: Oppenheimer D.R.) "Diagnostic Neuropathology". Blackwell Scientific Publications, Oxford, p: 171-198, 1989.
21. Fulling K.H., Garcia D.M. : Anaplastic astrocytoma of the adult cerebrum. *Cancer*, 55: 928-931, 1985.
22. Gamis A.S., Do J.E., Roloson G., Young J., Woods G.M., Newman R., Freeman A.I. : Diffuse bony metastases at presentation in a child with glioblastoma multiforme. *Cancer*, 66: 180-184, 1990.
23. Garcia D.M., Fulling K.H., Marks J.E. : The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytomas of the adult cerebrum. *Cancer*, 55: 919-927, 1985.
24. Gertz H.-J., Unger M., Lobeck H., Staltenburg-Didinger G. : Histological and immunocytochemical findings in a case of fetal choroid plexus papilloma. *Zentralbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat.*, 136: 719-722, 1990.
25. Glangaspero F., Burger P.C. : Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. *Cancer*, 52: 2320-2333, 1983.
26. Goldon A.L., Streeter O.E.Jr., Ashayeri E., Collier-Manning J., Barber J.B., Fan, K.J. : Intraoperative radiotherapy for intracranial malignancies. *Cancer*, 54: 2807-2813, 1984.

27. Goldwein J.W., Corn B.W., Finlay J.L., Packer R.J., Rorke L.B., Schut L. : Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer*, 67: 2766-2771, 1991.
28. Goldwein J.W., Glauser T.A., Packer R.J., Finlay J.L. et al. : Recurrent intracranial ependymomas in children. *Cancer*, 66: 557-563, 1990.
29. Hardman J.M., Yang H. : The central nervous system. (ed: Silverberg S.G.) "Principles and Practise of Surgical Pathology". 2nd edition, Churchill Livingstone Inc., Broadway New York, p: 2093-2166, 1990.
30. Hatlevoll R., Lindegaard K.F., Hagen S. et al. : Combined modality treatment of operated astrocytomas Grade 3 and 4. *Cancer*, 56: 41-47, 1985.
31. Hirakawa K., Veda S., Nakagawa Y., Suzuki K., et al. : Effect of human leukocyte interferon on malignant brain tumors. *Cancer*, 51: 1976-1981, 1983.
32. Hirsch J.F., Rose C.S., Kahn A.P., Pfister A, Hirsch E.H. : Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J. Neurosurg.*, 70: 568-572, 1989.
33. Horoupian D.S., Kress Y., Yen S.H., Gaskin F. : Nickel induced changes and reappraisal of Rosenthal fibers in focal CNS lesions. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 41: 664-675, 1982.
34. Hoshino T., Rodriguez L.A., Cho K.G., et al. : Prognostic implications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. *J. Neurosurg.* 69: 839-842, 1988.