

Oligodendrogliom Tanısı Alan Hastaların Preoperatif Klinik ve Radyolojik Sonuçlarının Prognosa Etkisi

The Effects of Preoperative Clinical and Radiological Results on the Prognosis in Patients Diagnosed with Oligodendroglioma

Levent FIRAT¹, Şafak ÖZYÖRÜK², Ayça ERŞEN DANYELİ³, Fadime AKMAN⁴, Gökmen REYHANLI⁵, Derya Burcu HAZER ROSBERG⁵, Mehmet Nuri ARDA²

¹Özel Letoon Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Fethiye, Muğla

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

⁵Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Oligodendrogliomlar en sık görülen üçüncü intrakranyal glial hücre kökenli primer beyin tümörleridir. Oligodendrogliomlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına göre Derece 2 (klasik) veya Derece 3 (anaplastik) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde oligodendrogliom tanısı alan hastaların takiplerinde rekürrens sebep olan risk faktörlerinin retrospektif analizini yapmaktır. Bu çalışma 2008-2013 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde ameliyat edilen ve patoloji sonucu Derece 2 ve 3 oligodendrogliom ile uyumlu olan 18 hastayı kapsamaktadır. Çalışmamızdaki hastaların 12'si (% 66.7) erkek ve 6'sı (% 33.3) kadın idi. Hastaların başvuru yaş ortalaması 45.22±11.41 (aralık 26-65) idi. Hastaların 6'sı (% 33.3) oligodendrogliom (DSÖ derece II), 12'si (%66.7) anaplastik oligodendrogliom (DSÖ derece III) olarak değerlendirildi. Patoloji sonuçlarına göre DSÖ derece 2 ve derece 3 olarak ikiye ayrılan gruplar radyolojik görüntüler eşliğinde karşılaştırıldığında; kalsifikasyon (p=0.600), orta hat şifli (p=0.316), tümör lokasyonu (p= 0.114) ve ölüm oranı (p= 0.114) arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Gelecekte biyobelirteçler ve moleküler çalışmalar tümör tanı ve takibinde kullanılacak, rekürrens sebep olan risk faktörleri daha ayrıntılı tanımlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik, Derece 2, Derece 3, Oligodendrogliom, Rekürrens

Abstract

Oligodendrogliom tumors are the third most common primary glial originated intracranial tumors. According to the World Health Organization central nervous system histopathological classification, Oligodendrogliomas are classified as Grade II (classic) or Grade III (anaplastic). The aim of this study is to retrospectively analyze the risk factors of recurrence during the follow-up period of the patients who were diagnosed with Oligodendroglioma Grade II or Grade III in our clinic. This study includes 18 patients who have been operated in Dokuz Eylül University Medical Faculty Department of Neurosurgery between 2008 and 2013 with pathology results compatible with Grade II or Grade III Oligodendroglioma. The study consisted of 12 males (66.7%) and 6 females (33.3%). The average age of the patients was 45.22±11.41 (Age range: 26-65). 6 patients (33.3%) were diagnosed with Oligodendroglioma (WHO Grade II), 12 (66.7%) with Anaplastic Oligodendroglioma (WHO Grade III). When the subgroups, which were divided into WHO Grade 2 and 3 by histopathological results, were compared according to the radiological results, a significant statistical difference has not been determined between calcification (p=0.596), midline shift (p=0.393), tumor location (p=0.193), and death rate (0.193). In the future bioindicators and molecular studies will be used in the diagnosis and follow up of tumors and the risk factors that cause recurrence will be defined in more details.

Keywords: Anaplastic, Grade 2, Grade 3, Oligodendroglioma, Recurrence

Başvuru Tarihi / Received: 13.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 15.02.2018

Giriş

Beyin tümörlerinin yaklaşık %50'si glial hücre kökenli primer beyin tümörleridir. Bu tümörler arasında Oligodendrogliomlar en sık görülen üçüncü intrakranyal gliom grubunu oluşturmaktadır. Oligodendrogliomlar (ODG) erişkinlerde %5.9, çocuklarda ise %2.5 oranında görülmektedir (1). Oligodendrogliom ve oligoastrocitom genellikle birlikte oligodendrogliomlar olarak sınıflanırlar. Oligodendrogliomlar tipik olarak frontal ve temporal lob içinde yerleşim gösterirler ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına göre Derece 2 klasik veya Derece 3 anaplastik gruptaki tümörlerdir. Geçmiş yıllarda bu tümörlerin patolojik

olarak tanımlamada zorluk çekilmesi nedeniyle moleküler çalışmalar yapılmıştır. Moleküler çalışmalar, 2016 DSÖ santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik sınıflandırmasına göre tanı kriterlerine eklenmiştir (2,3). Oligodendrogliom tümörleri için en sık kullanılan IDH geni, 1p ve 19q delesyonlarının araştırılmasıdır. 1p ve/veya 19q delesyonuna varlığı, oligodendrogliom tümörünün patolojik tanısında yardımcı olur (2-5). Oligodendrogliomlar genellikle erişkinlerde, 40 ve 60 yaş arası sık görülür. Hastaların %75'i nöbet geçirme şikayetiyle başvururken, %16'sında ilk şikayet fokal defisit, %6-10'unda baş ağrısı, %7'sinde ise bilinç değişikliğidir (6,7). ODG tümörlerin erken tanısında, tedaviye verdikleri cevabın ve progresyonun izlenmesinde görüntüleme yöntemleri kilit rol oynamaktadır. Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesinde Oligodendrogliom'lar, izodens veya hipodens görünümü, sınırları net seçilemeyen lezyonlar olarak görünürler. Kontrast tutulumu değişkenlik

Adres / Correspondence: Levent Firat

Özel Letoon Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Fethiye, Muğla
e-posta / e-mail : levent.firat@gmail.com

gösterirse de çoğunlukla kontrast madde ile boyanmayan, T1 ağırlıklı MR kesitlerinde hipo-veya izo-intens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise daha yuvarlak hiperintens lezyonlar olarak görünürler. Kontrast tutulumu genellikle malign transformasyonu işaret etmektedir (8,9).

Oligodendrogliomun progresyonunu için primer olarak tümör patolojisi önemli olsa da, literatürde demografik faktörler ve radyolojik faktörleri hastalığın prognozu açısından önemli olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yaş, ameliyat öncesi nöbet varlığı, tümör çapı ve yerleşimi preoperatif olarak prognoz hakkında bilgi verebilmektedir (4,10).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde oligodendrogliom tanısı alan hastaların takiplerinde rekürrense sebep olan risk faktörlerinin retrospektif analizi yapmaktır.

Gereç ve Yöntem

2008-2013 yılları arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesinde ameliyat edilen glial tümörlerden patoloji sonucu Oligodendroglioma (DSÖ Derece II) ve Anaplastik Oligodendroglioma (DSÖ Derece III) olarak değerlendirilen toplam 18 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu retrospektif çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan etik kurul izni ile yapılmıştır. Hastaların tanı yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, orta hat şifti, tümör kalsifikasyon, nörolojik durum, Karnofsky performans skalası, adjuvan tedavileri araştırılmış ve tümör rekürrensine etkileri değerlendirilmiştir.

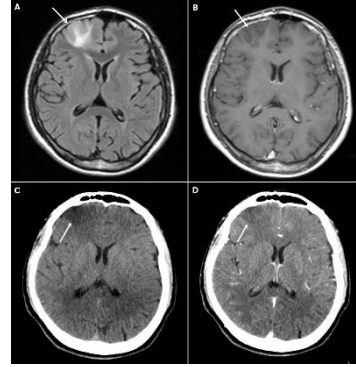
Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 (Chicago, ABD) paket programından yararlanıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Fisher'in Kesin Testi uygulandı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.050$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

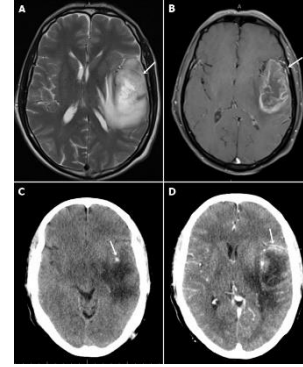
Çalışmamızdaki hastaların 12'si (%66.7) erkek ve 6'sı (%33.3) kadın idi. Hastaların başvuru yaş ortalaması 45.22 ± 11.41 (26 – 65 yaş) idi. 40 yaş altı hasta sayısı 7 (%38.9) olup, yaş ortalaması 33.85 ± 4.91 olarak değerlendirildi. 40 yaş üstü hasta sayısı 11 (% 61.1) olup, yaş ortalaması 52.45 ± 7.68 olarak değerlendirildi (Tablo 1). Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama tümör çapı 45.83 ± 17.08 mm (20-75 mm) bulundu. Preoperatif radyolojik tetkikler değerlendirildiğinde; 7 hastada (%38.9) orta hat şifti, 6 hastada (%33.3) kalsifikasyon saptandı (Tablo 2).

Tüm hastaları gross total tümör eksizyonu uygulandı. Patoloji sonuçlarına göre 6 hastada (%33.3) oligodendrogliom (DSÖ derece II), 12 hastada (%66.7) anaplastik oligodendrogliom (DSÖ derece III) saptandı (Resim 1 ve 2). Anaplastik oligodendrogliom (DSÖ derece III) tanısı alan

hastaların tümüne postoperatif radyoterapi uygulandı.



Resim 1. A; T2 Flair ağırlıklı sekanslarda infiltratif kitle, B; T1 ağırlıklı sekanslarda kontrast tutulumu yok, C; Kontrastsız Beyin Tomografisi kalsifikasyon yok, D; Kontrastlı Beyin Tomografisi'nde kontrast tutulumu yok.



Resim 2. A;T2 ağırlıklı sekanslarda heterojen hiperintens infiltratif kitle,tipik olarak korteksi genişletmiş, B; T1 ağırlıklı sekanslarda heterojen kontrast tutulumu, C; Kontrastsız Beyin Tomografisi'nde mikst dansite (hipo/izointense), nodular kalsifikasyon, D; Kontrastlı Beyin Tomografisi

Ameliyat edilen 13 hasta (%72.2) Karnofsky performans skalası 90-100 arasında taburcu edilirken, 1 hasta (%5.6) postoperatif erken dönemde kardiyak sebep ile eksitus oldu. Postoperatif takiplerinde progresyonsuz izlem süresi 28.55 ± 23.31 ay olarak değerlendirildi. Postoperatif takipte toplam 5 hasta (%27.8) eksitus oldu.

Patolojik olarak DSÖ Derece 2 ve DSÖ Derece 3 Oligodendroglioma tanısı alan hasta grupları karşılaştırıldığında; radyolojik olarak preoperatif kalsifikasyon varlığı ($p=0.600$ Fisher'in Kesin Testi), preoperatif orta hat şifti olması ($p=0.316$ Fisher'in Kesin Testi), tümör lokasyonu ($p=0.114$ Fisher'in Kesin Testi) ve ölüm ($p=0.114$ Fisher'in Kesin Testi), oranları arasında istatistiksel fark saptanmadı. DSÖ 2 ve DSÖ 3 gruplarını arasında tümör çapı bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0.114$ Fisher'in Kesin Testi). Sadece 40 yaş altı hastalarda derece II Oligodendrogliom görülme insidansı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$ Fisher'in Kesin Testi).

Tablo 1. Oligodendrogliomların Demografik ve klinik/patolojik karakteristik özellikleri (n=18)

Faktör	N (%) veya Ortalama (aralık)
Başvuru Yaşı (yıl)	45.22±11.41 (aralık 26-65)
<40 yaş	33.85±4.91 (aralık 26-40)
>40 yaş	52.45±7.68 (aralık 42-65)
Cinsiyet	
Kadın	6 (%33.3)
Erkek	12 (%66.7)
Preop Epilepsi	
Var	12 (%66.7)
Yok	6 (%33.3)
Tümör Lokasyonu	
Frontal	6 (%33.3)
Temporal	2 (%11.1)
Paryetal	5 (%27.8)
Birden fazla lob	5 (%27.8)
Patoloji	
Oligodendrogliom (DSÖ II)	6 (%33.3)
Anaplastik Oligodendrogliom (DSÖ III)	12 (%66.7)
Radyoterapi	
Var	12 (%66.7)
Yok	6 (%33.3)
Kemoterapi	
Var	1 (%5.6)
Yok	17 (%94.4)
Taburculuk KPS	
90-100	13 (%72.2)
70	2 (%11.1)
50	2 (%11.1)
0	1 (%5.6)
Progresyonsuz Takip (ay)	28.55±23.3
Postoperatif Takipte Ölüm	5 (%27.8)

Tablo 2. Oligodendrogliomların Preoperatif Radyolojik özellikleri

	Tüm Hastalar	Oligodendrogliom (DSÖ II)	Anaplastik Oligodendrogliom (DSÖ III)
Tümör Çapı (mm)	45.83±17.08 (aralık 20-75)	33.33±10.32 (aralık 20-50)	52.08±16.57 (aralık 30-75)
<60mm	13 (%72.2)	6 (%33.3)	7 (%38.9)
>60mm	5 (%27.8)	0	5 (%27.8)
Orta hat şifti			
Var	7 (%38.9)	1 (%5.6)	6 (%33.3)
Yok	11 (%61.1)	5 (%27.8)	6 (%33.3)
BBT Kalsifikasyon			
Var	6 (%33.3)	1 (%5.6)	5 (%27.8)
Yok	12 (%66.7)	5 (%27.8)	7 (%38.9)
Tm lokasyonu			
Tek lob	13 (%72.2)	6 (%33.3)	7 (%38.9)
Birden Fazla Lob	5 (%27.8)	0	5 (%27.8)
Ölüm oranı	5 (%100)	0	5 (%100)
40 yaş altı	7 (%38.9)	5 (%27.8)	2 (%11.1)
40 yaş üstü	11 (%61.1)	1 (%5.6)	10 (%55.6)

Tartışma

Oligodendrogliomlar 3. en sık karşılaşılan glial tümörler olup, yüksek dereceli tümörlere göre daha uzun sağkalım oranlarına göstermektedir. DSÖ derecelendirmesi dikkate alındığında; Derece 2 Oligodendrogliom tanılı hasta grubunda, Derece 3 Oligodendrogliom (anaplastik) tanılı hasta grubuna göre morbitite ve mortalite daha düşüktür (1-3).

Oligodendrogliomlar en sık 40-50 yaşları arasında gözlenir. 40 yaş altında derece 2 oligodendrogliomlar daha sık görülürken, 40 yaş üstü olgularda derece 3 (anaplastik)

oligodendrogliomlar daha sık görülmektedir (11). Bizim çalışmamız da bu sonuçla uyumlu çıkmıştır.

Olsen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Oligodendrogliom olgularının %54'ü frontal lob yerleşimli olduğunu saptamışlardır (12). Smits yaptığı derlemede bu tümörlerin %85'i supratentoryal yerleşimli olduğunu saptamış ve en sık frontal lob (%50-65) yerleşimli olduğunu belirtmiştir (8, 13-16). Bizim çalışmamızdaki tüm hastalarda tümör lokasyonu supratentoryal olup, en sık frontal lob tutulumu görülmüştür. Tümörün agresif eksizyonu yaşam süresini uzatmaktadır. Son yıllarda Anaplastik oligodendrogliom hastalarında kemoterapi de önerilmektedir. Bizim çalışmamızda

Anaplastik oligodendrogliom tanısı alan ve rekürrens gösteren 1 hasta kemoterapi tedavisi almıştır.

Koeller ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada patoloji sonucu oligodendrogliom olan hastaların kontrastsız beyin tomografisinde kalsifikasyon görülme oranı %20 olarak saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda kalsifikasyon oranı %33.3 olarak bulunmuştur. Smits'in yaptığı derlemede ödem, hemoraji, kistik dejenerasyon ve kontrast tutulumunun Anaplastik Oligodendroglioma' larda görüldüğünü bildirmiştir (8).

Hlaihel ve ark.'nın yaptığı 21 oligodendrogliom (DSÖ Derece II) olgusunu kapsayan bir çalışmada, takiplerde 5 hastada anaplastik transformasyon saptadı. Hastaların anaplastik transformasyon süresi ortalama 15.4 ay olarak bildirmiştir. Yine aynı çalışmada 3 hastanın patolojisi anaplastik oligodendroglioma (DSÖ Derece III) iken 2 hastada patolojik doğrulama yapılmadığını bildirdi (17). Bizim çalışmamızda patoloji tanısı oligodendrogliom (DSÖ Derece II) olan 6 hasta mevcuttu. Bu hastaların sadece birinde 70 ay sonra reoperasyonda patolojisi anaplastik oligodendroglioma (DSÖ Derece III) olarak saptandı.

Lebrun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 100 hastayı taramış ve 3 gruba ayırmıştır. Sırasıyla, 1 grup: oligodendrogliom DSÖ derece II, 2. Grup: takiplerde anaplastik transformasyon gösteren ve 3. Grup: anaplastik oligodendroglioma DSÖ Derece III olarak ayırmış. Bu hastaların tanı anında %75'inde nöbet öyküsü mevcuttu. Bu grupların 60 aylık yaşam süresi sırasıyla %88, %64 ve %16 olarak raporlanmıştır (18). Bizim çalışmamızda nöbet ile başvuran hastaların oranı %66.7 idi. Bizim çalışmamızda postoperatif takipte ölüm oranı % 27.8 olarak bulunmuştur.

Park ve ark. hızlı progresyon gösteren bir hastada yaptığı moleküler bir çalışmada hastada peroksiredoksin 6 ve rho GDP (Guanozin Difosfat) inhibitör alfa olmasının oligodendrogliom (DSÖ Derece II) hızlı transformasyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (19). Fellah ve ark. yayınladıkları makalede, oligodendrogliom (Derece II ve Derece III) hastalarında genetik ve radyolojik analiz yapmışlardır. 1p ve / veya 19q delesyonuna sahip hastalarda kalsifikasyon oranını %40'ın üzerinde bulmuşlardır. Bu hastaların çoğunluğunda tümör lokasyonu frontal lob olarak saptanmıştır. T1 ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemelerde heterojen görünümü tipik olduğunu bildirmişlerdir (20).

Bu çalışmada rekürrens neden olan risk faktörleri incelenmiş; DSÖ Derece 2 ve Derece 3 oligodendrogliomlar arasındaki preoperatif etyolojik, demografik, radyolojik ve takip süreleri karşılaştırılmıştır. Son DSÖ 2016 tanı kriterlerine moleküler çalışmalar eklenmiş ve gelecekte prognoz açısından moleküler çalışmaların önemini daha da

arttırmıştır. Gelecekte biyobelirteçler ve yapılacak prelinik araştırmalar ile oligodendrogliom tanısı alan hastalarda rekürrens sebep olan risk faktörleri daha ayrıntılı şekilde ortaya konulacaktır.

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 08.06.2017 tarih ve 2017/15-32 sayılı onayı ile alınmıştır.

Kaynaklar

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2014;16(Suppl 4):1-63.
2. Aldape K, Nejad R, Louis DN, Zadeh G. Integrating molecular markers into the World Health Organization classification of CNS tumors: a survey of the neuro-oncology community. *Neuro Oncol.* 2017;19(3):336-344.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
4. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers.. *Acta Neuropathol.* 2015;129(6):809-27.
5. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7: 839-45.
6. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology.* 2000;54(7):1442-8 .
7. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology.* 2004;62(10), 1783-7.
8. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol.* 2016;89(1060):20150857.
9. Wessels PH, Weber WE, Raven G, et al. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003;2(7):395-403.
10. Van Den Bent MJ, Bromberg JE, Buckner J. Low-grade and anaplastic oligodendroglioma.. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:361-80
11. Oktar N, Biray C. Moleküler Tedavide Hedefteki İlk Tümör: Oligodendrogliomlar *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2005;15(2):130-5
12. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology.* 2000;54(7):1442-8.
13. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005;25:1669-88.
14. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrastenhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res.* 2009;31(9):931-9.
15. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 2002;59:947-9.
16. White ML, Zhang Y, Kirby P, Ryken TC. Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26:784-90.
17. Hlaihel C, Guilloton L, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Cotton F. Predictive value of multimodality MRI using conventional, perfusion, and spectroscopy MR in anaplastic transformation of low-grade oligodendrogliomas. *J Neurooncol.* 2010;97(1):73-80.
18. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A et al. Nice Brain Tumor Study Group. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology.* 2004; 62(10):1783-7.
19. Park CK, Kim JH, Moon MJ et al. Investigation of molecular factors associated with malignant transformation of oligodendroglioma by proteomic study of a single case of

rapid tumor progression. J Cancer Res Clin Oncol. 2008;134(2):255-6.

20. Fella S, Caudal D, De Paula AM et al. Multimodal MR imaging (diffusion, perfusion, and spectroscopy): is it

possible to distinguish oligodendroglial tumor grade and 1p/19q codeletion in the pretherapeutic diagnosis? AJNR Am J Neuroradiol. 2013; 34: 1326–33.