

# Moleküler Tedavide Hedefteki İlk Tümör: Oligodendrogliomlar

## Oligodendrogliomas: Initial Targeted Tumor in Molecular Therapy

### ÖZ

Bailey ve Bucy'nin 1929'da ilk seri yayınları ile gündeme gelen oligodendrogliomlar ABD'de tüm beyin tümörlerinin %4'ünü, Ege Erişkin Nöro-Onkoloji Konseyi (ENOK) olgularının ise %4,6'sını oluşturmaktadır.

Moleküler biyolojideki gelişmeler ile klinik tedavide ilk kez yansımaları ve olumlu sonuçlarını aldığımız tümör grubu olan oligodendrogliomlar nöro-genetik çalışmaların daha da ilerleyerek diğer gliom formlarının da tedavisine ışık tutmasını örnek oluşturmasını umut etmekteyiz.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Oligodendrogliom, FISH, moleküler biyoloji

### ABSTRACT

Interest in oligodendrogliomas increased following the publications by Bailey and Bucy in 1929. These tumors represent 4% of all brain tumors in the USA and 4.6% of the Ege Neuro-Oncology Medical Council (ENOK) cases.

Improvements in molecular biology have allowed us to get better clinical results in oligodendrogliomas and it is hoped that this will be reflected in neuro-genetic studies with other kinds of gliomas.

**KEY WORDS:** Oligodendroglioma, FISH, molecular biology

Nezih OKTAR<sup>1</sup>

Çığır BIRAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir

Geliş Tarihi: 03.03.2005

Kabul Tarihi: 12.05.2005

Yazışma adresi:

**Nezih OKTAR**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroşirürji Anabilim Dalı Bornova, İzmir

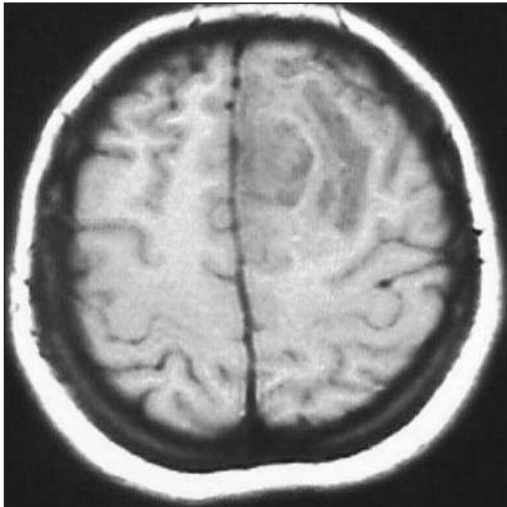
Tel : 0532 612 59 39

Faks : 0232 463 61 30

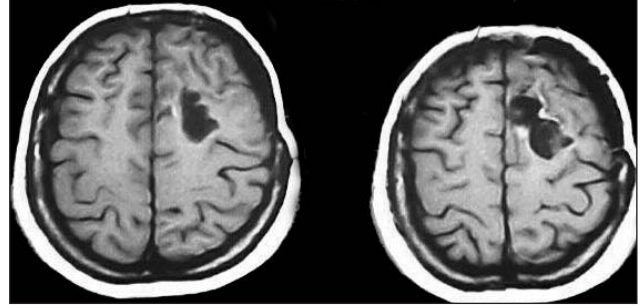
E-posta : nokt@med.ege.edu.tr

### OLİGODENDROGLİOMLAR

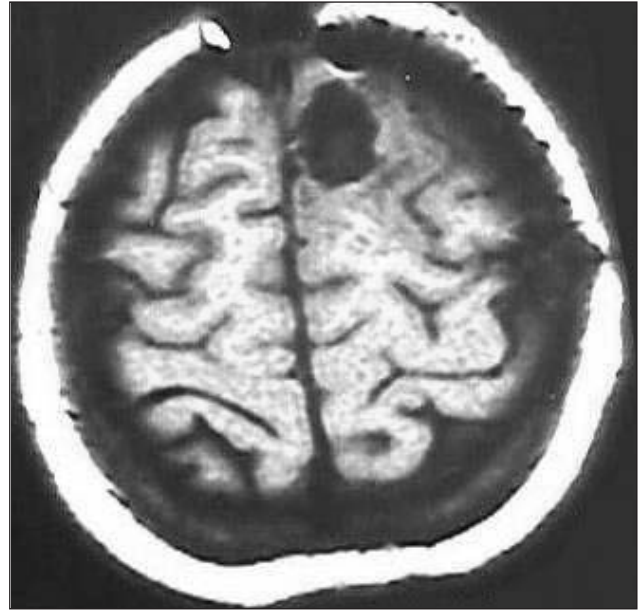
Bailey ve Bucy'nin 1929'da ilk seri yayınları ile gündeme gelen oligodendrogliomlar, ABD'de tüm beyin tümörlerinin %4'ünü (8), Ege Erişkin Nöro-Onkoloji Konseyi (ENOK) olgularının ise %4,6'sını oluşturmaktadır (11). 40-50 yaşlar arasında en sık gözlenen bu gliomların anaplastik olmayanları genellikle 40 yaşın altında, anaplastik olanları ise 40 yaşın üzerinde görülme eğilimindedir. En sık olarak supratentoriyel ve frontal lob yerleşimi ile dikkati çekerken çocuklarda ve beyin sapı, serebellum ve spinal kordda görülmesi daha azdır. Semptomatolojisinin 7-8 yıl gibi uzun olması, gri ve beyaz cevher arasında ve simetrik yerleşim özelliği, epilepsi görülme oranının yüksekliği (%70), özellikle anaplastik tiptekilerin (Derece B) kanama ile gelmeleri tipiktir. Daumas-Duport (3,4) Derece A ve Derece B olarak tanımladığı oligodendrogliomların yaşam sürelerini sırasıyla 3,5 ve 11,5 yıl olarak bildirmiştir. Oligo ile mikst tm (oligo-astroitom) arasında anaplastik olanlar da dahil olmak üzere yaşam süresinde önemli bir fark olmadığını öne süren çalışmalar vardır (15). Histopatolojisinde "sahanda yumurta" ve damar yapılanmasında "kümes ağı" görünümü tipiktir. Damar yapılanmasının tipi ile prognoz arasında belirgin bir ilişki ortaya konmuştur (14). Oligodendrogliomlar uzun süre izlenirlerse hemen hepsi derece yükseltirler (%62-%100). Nükslerin çoğunluğu aynı sahadadır, SSS içinde primer saha dışındaki rekürrensleri tipik olarak simetrik hemisferde, spinal bölgede gözlenir (5,10,17). Burada 1991 yılında oligodendrogliom tanısı ile kliniğimizde opere olan bir olgunun MRG ile öyküsü verilmektedir. (Şekil 1-5)



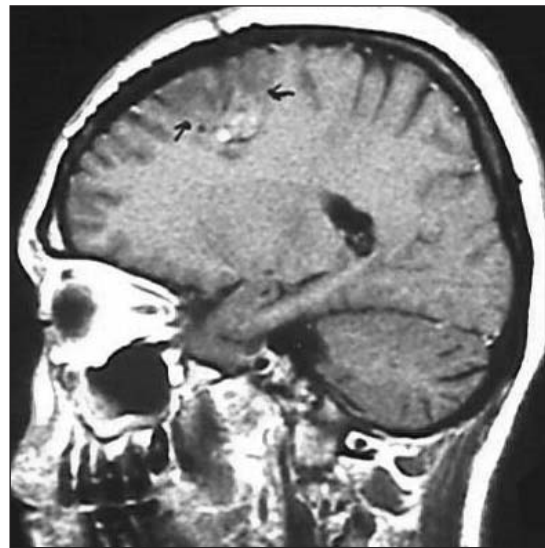
Şekil 1: 1991de saptanan sol frontal hipointens lezyon.



Şekil 2: 1992de operasyon sonrası sadece sistemik kemoterapi verilerek izlem. Patoloji: Oligodendrogliom



Şekil 3: 1996 yılında kontrol MRG



Şekil 4: 1997 yılında primer sahada hiperintensite artışı ve kontrast tutma ile rekürrens belirtisi nedeniyle re-operasyon+lokal KT+post-op RT+sistemik KT. Patoloji: Anaplastik Oligodendrogliom

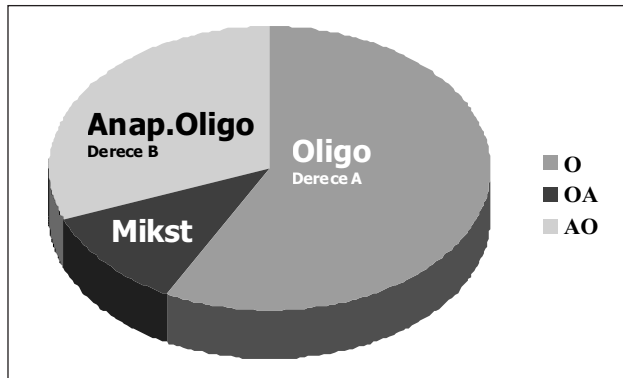


Şekil 5: 1999'da SR etki ile izlenim. Hasta 2004 yılında ex oldu. Total yaşam süresi 13 yıl.

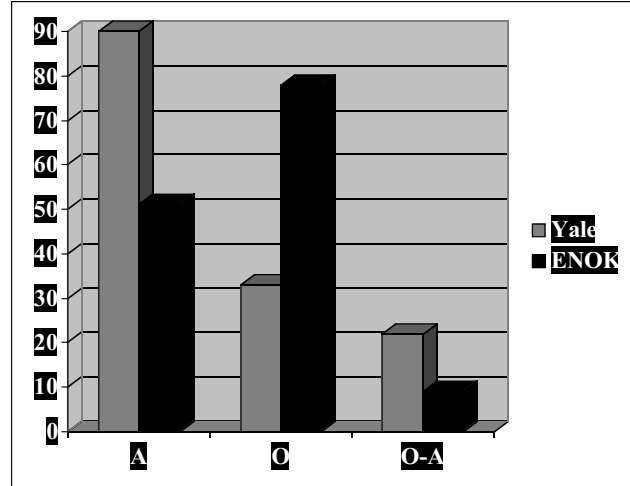
### ENOK olgularında oligodendrogliomlar

1996 yılından beri multidisipliner bir yaklaşımla oluşturulan erişkin nöro-onkoloji konseyinin (=ENOK) verilerine göre gliomlar içerisinde oligodendrogliomların oranı emekli olan bir nöropatoloğumuzun dönemine ait verilerle %20, yerine gelen genç nöropatoloğumuzun verilerine göre ise %10 olmaktadır. Burada nöropatoloğun önemini; yetişme disiplini, eğilim duyduğu nöropatoloji kavramına göre değişebileceğini göstermesi bakımından önemli bir saptamadır.

ENOK oligodendrogliom olguları (O+AO+OA) tümü ile ele alındığında gliomlar içindeki oranı %19 olmaktadır (n=413). Oligodendrogliomlar, anaplastik oligodendrogliomlar ve mikst (Oligo-astrozitomlar) tiplerin oranı Grafik 1'de sunulmaktadır.



Grafik 1: ENOK oligodendrogliomlarının histopatolojik dağılımı. (O=Oligodendrogliom; AO=Anaplastik oligodendrogliom; OA=Oligo-astrozitom)



Grafik 2: ENOK ile Yale Üniversitesi Astrozitom ile Oligodendrogliom olgularının karşılaştırılması. ENOK olguları için genelde Daumas-Duport sınıflandırma kriterlerinin kullanılması sonucu astrozitoma oranla daha fazla tanı almasına neden olduğu gözleniyor. (A=Astrozitom; O=Oligodendrogliom; O-A= Oligoastrozitom - Mikst tip)

### Derece A ve Derece B oligodendrogliomlar

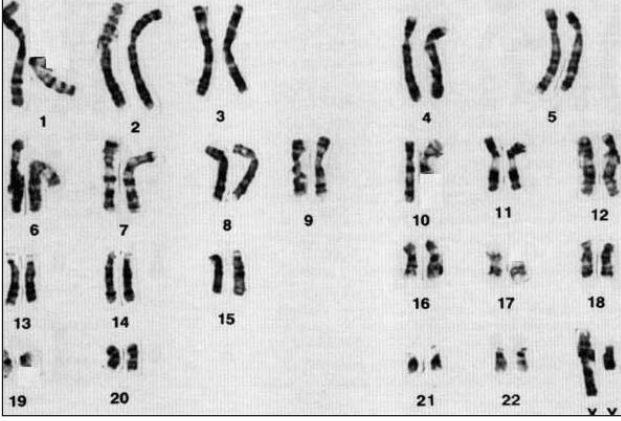
Daumas-Duport sınıflandırmasına göre radyolojik değerlendirme de oligodendrogliomlarda önem taşımaktadır. Derece A denilen olguların BT tetkiklerinde sınırları belirgin olan hipodens kitle kontrast tutmuyor. Kontrastsız BT tetkiklerinde kalsifikasyon gözlenebilir. T1 MRG kesitlerinde kortikal infiltrasyonun sınırları belirgin değil ve beyaz cevherde yalancı kistik lezyon mevcut. T2 kesitlerde hiperintens düzgün konturlu kitle özellikleri var.

Derece B ise, BT ya da MRG kontrastlı tetkiklerinde boya tutan düzensiz kenarlı kitle görüntüsü veren olgular olmaktadır ve histopatolojilerinde endotel hiperplazi saptanmaktadır.

Bu sınıflandırmanın en önemli özelliği prognoz değerlendirmesinde ortaya çıkmaktadır. Derece A olguları ortalama 3,5 yıl, derece B olguları ise ortalama 11,5 yıl yaşamaktadırlar (3,4).

### Moleküler biyoloji ve oligodendrogliomlar

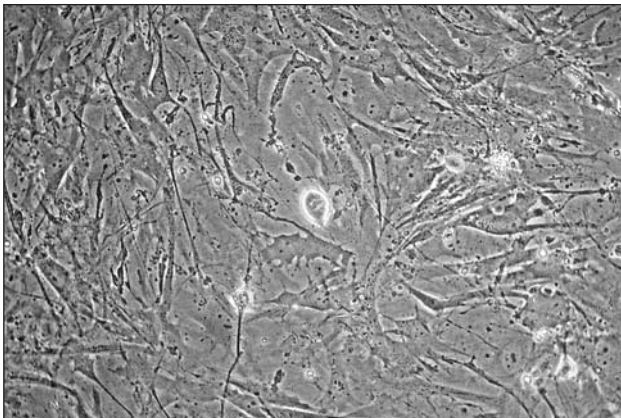
Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki inanılmaz ilerlemeler sonucu bazı oligodendrogliomların kliniği, radyolojisi, patolojisi, ameliyat kalitesi benzer olmasına karşın prognozundaki bu farkın tek nedeni olarak yapılan ileri kromozomal analizlerde 1p34-36 ile 19q13.3 lokus yitimi olduğunun saptanmasıdır (9,16) (Şekil 6).



Şekil 6: Oligodendrogliomda tipik olarak 1p-;19q-kromozom yitimleri

Cairncross ve ark. 2000 ve 2002 yıllarında yayınladıkları çalışmada kromozomlarının 1p ve 19q kollarında kayıp olan olguların radyoterapi ve kemoterapiye daha iyi yanıt verdiklerini saptayarak nöroonkolojide yeni bir çığır açmış oldu (1,2,13). Daha sonra yapılan çalışmalarda da 1p-+19q- olan olguların yaşam süreleri ve KT'ye yanıtları daha yüksek bulundu (6). (Tablo III.) Nispeten ucuz bir yöntem olan FISH (Fluorescence in situ hybridization) yöntemi ile 1p ve 19q kayıplarını göstermek olası. Kliniğimizde bu yöntemlerle izlenen bir oligodendrogliom olgusunda hücre kültürü (Şekil 7) ve FISH yöntemi ile 1p36 kaybının gösterilmesi (Şekil 8 ve 9) ve yapılan temozolomide (Temodal®) ile sistemik kemoterapi sonrası klinik ve radyolojik yanıt elde edildi (Şekil 10).

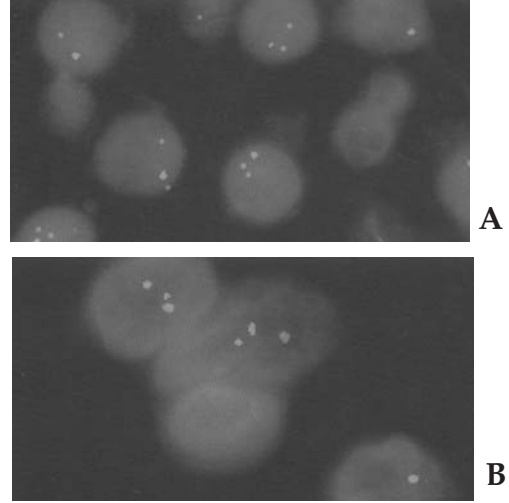
Tablo I ve II de oligodendrogliom, oligo-astrozitom ve astrozitom ile anaplastik formlarında saptanan kromozomal anomalilerin dökümleri verilmektedir (7,12). Tablo III de ise Ino ve ark.larının anaplastik oligodendrogliom olgularında



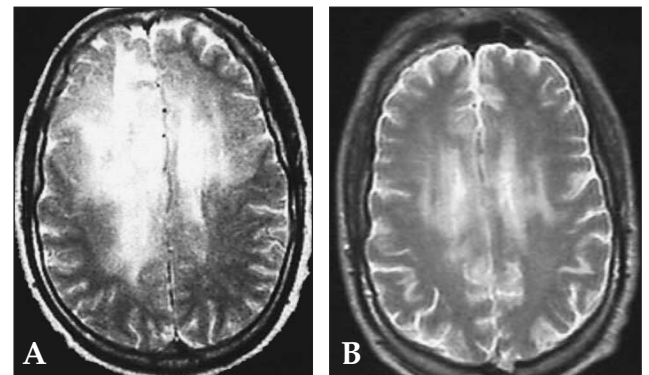
Şekil 7: Hücre kültüründe oligodendrogliom hücreleri



Şekil 8: Aynı hastanın 1p36 yitimini gösteren FISH görüntüsü. (Yeşil renkli sinyalin eşinin yitimi)



Şekil 9: (A) FISH (Fluorescence in situ hybridization) yöntemi ile 1p ve 19q kayıpları olan WHO GII Oligodendrogliom olgusunda 1 yeşil p32, 2 kırmızı q42 sinyali. (B) Aynı olguda bir kırmızı 19q13, iki yeşil 19p13 sinyali ile kesin tanı.



Şekil 10: 1p- ve 19q- saptanarak Temozolomide ile 3 kür KT uygulanan ve PR etki gözlenen bir oligodendrogliom olgumuzda 3 ay ara ile alınan (A) KT öncesi (B) KT sonrası T2 ağırlıklı MRG tetkiklerinden örnekler. (B.G.)

kemoterapiye yanıt oranlarında belirtilen kromozomal anomalilerin olması durumunda saptadıkları dramatik yanıt oranı (%100) ve anaplastik astrositomlarla karşılaştırmalı olarak yaşam süreleri sergilenmektedir.

**Tablo I:** Oligo-Mikst ve Astrositomlarda kromozomal bozukluk oranları. [Perry et al.,2003]

| TM | 1p-/19q- | 19q- | Polisomi | Normal |
|----|----------|------|----------|--------|
| O  | %70      | %2   | %16      | %16    |
| OA | %17      | %21  | %47      | %28    |
| A  | %4       | %8   | %53      | %33    |

**Tablo II:** Oligodendrogliomlarda saptanan kromozomal bozukluk oranları ve 1p/19q dışındaki kromozomal aberasyonlar. [Kitange G et al.,2005]

| 1p36.32- | 19q13.3- | 1p- ve 19q- | Diğer                         |
|----------|----------|-------------|-------------------------------|
| %49      | %43      | %37         | 4q33<br>5p15<br>8q24<br>11p15 |

**Tablo III:** Ino ve ark. 2001 (AOD=Anaplastik oligodendrogliom)

| n (hasta sayısı) | Kromozomal anomali | KT'ye yanıt | Yaşam süresi |
|------------------|--------------------|-------------|--------------|
| 23<br>AOD        | 1p-/19q-           | %100        | 123 ay       |
| 8<br>AOD         | 17p-(TP53-)        | %33         | 71 ay        |

### ENOK oligodendrogliom protokolleri

#### EGE ERİŞKİN NÖRO-ONKOLOJİ KONSEYİ 2001-2002

#### OLİGODENDROGLİOM TEDAVİ PROTOKOLÜ Oc, Ocx, OcLx

##### A- GİRİŞ

Primer beyin tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturan oligodendrogliomların %90'ından fazlası supratentoriyel yerleşimlidir. Tüm gliomlarda olduğu gibi oligodendrogliomlarda da en uzun hayatta kalım agressif total eksizyon ile elde edilmektedir. Genellikle ilk üç ay içerisinde kemoterapiye yanıt alınmaktadır. RT son yıllarda yine gündemdedir. 45Gy'den yukarı dozda radyasyon 5 yıllık yaşam oranlarını yükseltebilmektedir.

##### B- AMAÇ

Anaplastik özellik gösteren ya da cerrahi olarak total çıkartılamayan oligodendrogliomlarda cerrahiye ek adjuvant RT ve kemoterapi ile olguların yaşam süreleri ve yaşam kalitelerini ve tedaviye bağlı gelişebilecek toksisite ve yan etkilerin sonuçlarını değerlendirmek.

##### C- SEÇİLECEK OLGULAR

1-16 yaşın üzerinde olgular

2-Oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom (WHO sınıflandırmasına göre) tanısını alan olgular.

3-Cerrahi sonrası radyolojik erken kontrolü (MRG ya da BT (+K)) olan olgular

4-Daha önceden kortikosteroid dışında herhangi adjuvant bir tedavi uygulanmayan olgular.

5-Önerilen tedaviyi kabul eden ve kontrolü düzenli yaptırabilecek olgular.

6-Karnofsky performans skalası %60'ın üstünde olan olgular.

##### D- PER-OPERATUVAR YAPILACAK İŞLEMLER

Kontrastlı BT ya da MRG tetkiklerinde TM derecelendirilmesi (TM kitlesi kontrast tutma, nekroz, peritümöral ödem,v.b.) TM volümü ölçümü.

Karnofsky performans yüzdesi saptanır (0-100%)

Kromozom analizi için periferik kan ve hücre kültürü çalışması için steril ortama örnek TM parçası

##### E- POST-OP

24-72 saat içinde kontrastsız ve kontrastlı BT

Patolojik rutin ve histo-immüno-kimyasal inceleme ile oligodendrogliomun 96 protokolünde bulunan Smith derecelendirilmesi (Derece A,B,C,D) yerine Daumas-Duport'un Derece A ve B sınıflandırması, Ki67 ve p53 ölçümleri.

Karnofsky performans skalası, hemogram, kreatinin, transaminazlar

##### F- CERRAHİ TEDAVİ UYGULANIP PATOLOJİK TANI ALANLAR İÇİN

Radyoterapi protokolü

Anaplastik oligodendrogliomlarda 5940-6000'e ulaşan total doz, lokal saha RT uygulanacak.

KemoRx protokolü

KemoRx kürü

Fotemustine 100mg/m<sup>2</sup> dozunda ışıktan korunmuş 250cc'lik %5 dekstroz içinde 1 saat içinde i.v. infüzyon tarzında infüzyonlar haftalık olacak. 3 hafta süreyle 1'er flakon, 5 haftalık dinlenme sonrası 3 haftalık aralarla 3 flakon ile 2.kür, toplam 6 flakon dozunda.

Hemogram,kreatinin,transaminaz,alkalen fosfataz

**OcLx**

Özellikle rekürren anaplastik oligodendrogliom olgularında açık cerrahi sonrası veya ST cihazla lokal bucladesine uygulaması. Doz ve uygulama şeması aynen anaplastik diğer gliomlarda olduğu gibidir.

**MODİFİYE 2005 OLİGODENDROGLİOM PROTOKOLÜ****Oc, OcX, OcLx OcLk**

2001-02 EN-OK protokolünde 2005 yılında değişiklik yapılarak Fotemustine yanı sıra Temozolomide (Temodal) eklendi. PER-OP YAPILACAK İŞLEMLER ARASINA her tip oligodendrogliom ve rekürren anaplastik oligodendrogliom olgularında FISH yöntemi ile 1p36 ve 19q, CGH ve hTERT analizleri yapılmaya başlandı. 1p36 ve 19q13.3 kromozomlarında lokus kaybı saptanan olgularda Fotemustine veya Temozolomide (Temodal) ya da Temozolomide+ Fotemustine uygulamasına geçildi. Lokal bucladesine uygulaması yeni oluşturulacak kök/dendritik hücre uygulaması ile birlikte yeniden protokole eklenecektir (OcLk). Bu tedavi halen etik ve Sağlık Bakanlığı ilgili kurullarından onay aşamasındadır.

Temozolomide 200mg/m<sup>2</sup> dozunda p.o. olarak ilk beş gün, antiemetik ilaçlarla birlikte verilecek. 26 günlük aralarla 6 kür tamamlandıktan sonra nörolojik ve radyolojik (kontrastlı MRG) olarak WHO kriterlerine göre yanıt eldesi sonucuna göre devamına karar verilecektir. CR durumunda ya da PD saptanırsa tedavi kesilecek. PR ya da SD yanıtında kemoterapiye 3'er ay aralarla devam edilecektir. Her kür başında hemogram ve özellikle trombositler olmak üzere kan hücreleri monitorize edilecek. 3 ayda bir diğer CBC değerleri (alkalen fosfataz, üre kreatinin,...) kontrol edilecektir.

**Ayırıcı tanı**

Ayırıcı tanıda DNT (Disembryoplastik Nöroepityelyal Tümör), ekstrasventriküler santral nörositom, şeffaf hücreli ependimom zorluk çıkartabilir. Ancak bahsi geçen kromozomal anomalilere bu tümörlerde rastlanmamaktadır.

**Sonuç**

Moleküler biyolojideki gelişmeler ile klinik tedavide ilk kez yansımaları ve olumlu sonuçlarını aldığımız tümör grubu oligodendrogliomlar oldu. Nöro-genetik çalışmaların daha da ilerleyerek diğer gliom formlarının da tedavisine ışık tutmasını umut etmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

- Bauman GS, Ino Y, Ueki K, Zlatescu MC, Fisher BJ, Macdonald DR, Stitt L, Louis DN, Cairncross JG: Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 48(3):825-30, 2000
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, ve diğerleri: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 90:1473-1479, 1998
- Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP: Oligodendrogliomas. Birinci kısım: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol.* 34(1):37-59, 1997
- Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, Udo N, Koziak M, Chodkiewicz JP: Oligodendrogliomas. İkinci kısım: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol.* 34(1):61-78, 1997
- Garner J, Morcos Y, Bari M: Extradural cord compression due to metastatic oligodendroglioma. *J Neurooncol.* 58(1):71-75, 2002
- Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res.* 7(4):839-45, 2001
- Kitange G, Misra A, Law M, Passe S, Kollmeyer TM, Maurer M, Ballman K, Feuerstein BG, Jenkins RB: Chromosomal imbalances detected by array comparative genomic hybridization in human oligodendrogliomas and mixed oligoastrocytomas. *Genes, Chromosomes & Cancer* 42:68-77, 2005
- Mork SJ, Lindegaard KF, Halvorsen TB, Lehmann EH, Solgaard T, Hatlevoll R, Harvei S, Ganz J: Oligodendroglioma: incidence and biological behavior in a defined population. *J Neurosurg.* 63(6):881-9, 1985
- Nigro JM, Takahashi MA, Ginzinger DG, Law M, Passe S, Jenkins RB, Aldape K: Detection of 1p and 19q loss in oligodendroglioma by quantitative microsatellite analysis, a real-time quantitative polymerase chain reaction assay. *American J of Pathology* 158:1253-1262, 2001
- Nijjar TS, Simpson WJ, Gadalla T, McCartney M: Oligodendroglioma. The Princess Margaret Hospital experience (1958-1984). *Cancer* 71(12):4002-6, 1993
- Oktar N. 2001-02 ENOK protokolleri. Nöroonkoloji-2 Cerrahi yaklaşım. İstanbul: Format Matbaası, 2002:171-191
- Perry A, Fuller CE, Banerjee R, Brat DJ, Scheithauer BW: Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: Preliminary observations in 287 gliomas and oligodendroglioma mimics. *Front Biosci.* 8:a1-9, 2003
- Sasaki H, Zlatescu MC, Betensky RA, Johnk LB, Cutone AN, Cairncross JG, Louis DN: Histopathological-molecular genetic correlations in referral pathologist-diagnosed low-grade "oligodendroglioma". *J Neuropathol Exp Neurol.* 61(1):58-63, 2002
- Schiffer D, Bosone I, Dutto A, Di Vito N, Chio A: The prognostic role of vessel productive changes and vessel density in oligodendroglioma. *J Neurooncol.* 44(2):99-107, 1999
- Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR: Supratentorial gliomas: A comparative study by grade and histologic type. *J Neurooncol.* 31(3):273-8, 1997
- Smith JS, Alderete B, Minn Y, Borell TJ, Perry A, Mohapatra G, Hosek SM, Kimmel D, O'Fallon J, Yates A, Feuerstein BG, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB: Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene* 18:4144-4152, 1999
- Wallner KE, Gonzales M, Sheline GE.: Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. *J Neurosurg.* 68(5):684-8, 1988