

# Nöroblastom olgularımızın dökümantasyonu (49 olgu, retrospektif çalışma)

## Documentation of our neuroblastoma cases (49 cases, retrospective study)

Zübeyde YILDIRIM EKİN<sup>1</sup>, Hülya TOSUN YILDIRIM<sup>2</sup>, Bengü DEMİRAG<sup>2</sup>, Ceren SAYAR<sup>1</sup>,  
Rahmi Gökhan EKİN<sup>1</sup>, Safiye AKTAŞ<sup>3</sup>, Gülden DİNİZ<sup>1</sup>, Canan VERGİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>2</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

### ÖZ

**Amaç:** Nöroblastom çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümör ve infantlarda görülen en sık tümördür. Olguların yaklaşık yarısı 2 yaşından önce görülmemektedir. Nöroblastom nöral krestten köken alan nöroendokrin bir tümördür. En sık görüldüğü yer adrenal medulla olmakla birlikte, boyun gövde abdomen ve pelvisteki nöral dokulardan da gelişebilir. Bu çalışmada, Shimada sınıflaması temeline dayanarak nöroblastom olgularının yine yeniden gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya 2004-2015 yılları arasında nöroblastom tanısı konulan 49 hasta alındı. Tümör boyutu, yerleşimi, diferansiyasyon, mitotik karyorektik indeks (MKİ) ve yaş parametreleri değerlendirildi. Shimada sınıflamasına göre iyi ve kötü prognostik olarak sınıflandırıldı. Shimada sınıflaması ile sağkalm arasındaki ilişki log-rank testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 49 hasta ortalama 62,9±7,8 ay takip edildi. Hastaların 13'ü (%26,5) öldü. Shimada sınıflamasına göre 33 (%67,3) hasta kötü prognostik, 16 (%32,7) hasta iyi prognostik grupta yer aldı. İyi ve kötü prognostik grupta sağkalm oranları sırası ile %87,5 ve %66,7 olarak bulundu (p=0.011).

**Sonuç:** Shimada sınıflaması ile sağkalm ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Nöroblastom, Shimada klasifikasyonu, nöral krest

### ABSTRACT

**Objective:** Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid cancer in childhood and the most common cancer in infancy. Nearly half of neuroblastoma cases occur in children younger than two years. It is a neuroendocrine tumor, arising from neural crest. It most frequently originates from one of the adrenal glands, but can also develop in neural tissues in the neck, chest, abdomen, or pelvis. In this study, neuroblastoma cases were reviewed and classified according to the Shimada classification.

**Methods:** Forty-nine patients who were diagnosed as neuroblastoma from 2004 to 2015 were included the study. Parameters as tumor size, location, differentiation, mitotic caryorrhectic index and age were evaluated. Tumors were categorized into favourable and unfavourable prognostic groups according to the Shimada classification. Log-rank test was used to assess interaction between the Shimada classification and survival.

**Results:** Forty-nine patients included in this study, were followed up for a mean period of 62.9±7.8 months. Thirteen (26.5%) patients died. According to the Shimada classification, 33 (67.3%) patients were in unfavourable while 16 (32.7%) patients in favourable prognostic group. Survival rates in favourable and unfavourable prognostic groups were 87.5% and 66.7%, respectively (p=0.011).

**Conclusion:** Shimada classification was found to be associated with survival.

**Key words:** Neuroblastoma, Shimada classification, neural crest

**Alındığı tarih:** 25.04.2016

**Kabul tarihi:** 21.06.2016

**Yazışma adresi:** Uz. Dr. Hülya Tosun Yıldırım,  
İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir  
**e-mail:** drhulyatosun@gmail.com

## GİRİŞ

Nöroblastom, primitif nöral krest hücrelerinden köken alan ve sıklıkla adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda yerleşen bir tümördür. Hastalığın klinik prezentasyonu çok geniştir. Tedavisi ise bazı klinik ve biyolojik faktörlerin varlığına veya yokluğuna göre değişmektedir <sup>(1)</sup>. Çok heterojen bir tümör grubu olması nedeni ile hastalığın sınıflandırılmasında birçok faktör rol oynamaktadır. International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) tarafından 1999 yılında iyi ve kötü histolojik özellikleri saptamada Shimada sınıflandırmasını geliştirilmiştir <sup>(2)</sup>. 2004 yılında ise International Neuroblastoma Risk Group (INRG) tarafından yedi prognostik risk faktörünün kombinasyonlarına göre 16 tedavi öncesi grup oluşturulmuş <sup>(3)</sup>. Tedavi grupları ise sağkalım ile ilişkisine göre çok düşük, düşük, orta ve yüksek olmak üzere 4 risk grubuna indirgenmiştir.

Bu çalışmada 2004-2015 yılları arasında Behçet Uz Çocuk Hastanesinde nöroblastom tanısı almış 49 hastanın histopatolojik ve klinik özelliklerinin gözden geçirilip, Shimada sınıflandırmalarına göre dokümanite edilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2004-2015 yılları arasında nöroblastom tanısı konulan, tedavi ve izlemi yapılan 49 hasta alındı. Materyalin alınış şekli eksizyon, tru-cut veya konsültasyon olarak değerlendirildi. Tümörün boyutu ile tümör yerleşimi sürrenal, mediasten, lenf nodu ve diğer olarak sınıflandırıldı. Hastaların H&E boyalı histopatolojik kesitleri değerlendirildi. Tümör diferansiyasyonu indifferansiye, az diferansiye ve diferansiye olarak değerlendirildi. Hiç nöropil içermeyen, küçük yuvarlak veya pleomorfik büyük indifferansiye hücrelerden oluşan tümörler indifferansiye olarak değerlendirildi. Diferansiyasyon bulgusu göstermeyen ama zeminde nötropil içeren tümörler ile %5'in altında diferansiyasyon gösteren tümörler az diferansiye olarak değerlendirildi. Çok sayıda ara ya da ganglion hücresine benzer sayıca %5'ten fazla diferansiyasyon

gösteren nöroblastları içeren tümörler ise diferansiye olarak değerlendirildi. Histopatolojik bulgulara ek olarak hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve mitotik karyorektik indeksini (MKİ) içeren INPC Shimada sınıflaması kullanıldı ve hastalar iyi ve kötü olarak iki prognostik gruba ayrıldı (Tablo 1). MKİ düşük (<%2), orta (%2-4) ve yüksek (>%4) olarak değerlendirildi.

**Tablo 1. Shimada sınıflandırması.**

| Prognostik Kategori | Diferansiyasyon | MKİ       | Yaş (yıl) |
|---------------------|-----------------|-----------|-----------|
| İyi                 | Diferansiye     | D / O     | <1,5      |
| İyi                 | Diferansiye     | D         | 1,5-5     |
| İyi                 | Az Diferansiye  | D / O     | <1,5      |
| Kötü                | Diferansiye     | O / Y     | 1,5-5     |
| Kötü                | Az Diferansiye  | D / O / Y | 1,5-5     |
| Kötü                | İndifferansiye  | D / O / Y | <1,5      |
| Kötü                | İndifferansiye  | D / O / Y | 1,5-5     |
| Kötü                | Herhangi        | Y         | <1,5      |
| Kötü                | Herhangi        | D / O / Y | >5        |

D: Düşük, O: Orta, Y: Yüksek

**Tablo 2. Hastaların tümör özellikleri.**

| Cinsiyet dağılımı | Sayı/Yüzde |
|-------------------|------------|
| Kız               | 27 (%55,1) |
| Erkek             | 22 (%44,9) |

| Tümörün yerleşim yeri | Sayı/Yüzde |
|-----------------------|------------|
| Sağ sürrenal          | 16 (%32,6) |
| Sol sürrenal          | 10 (%20,4) |
| Mediasten             | 7 (%14,3)  |
| Lenf nodu             | 1 (%2)     |
| Diğer                 | 15 (30,7)  |

| Histopatoloji derece | Sayı/Yüzde |
|----------------------|------------|
| Diferansiye          | 20 (%40,9) |
| Az diferansiye       | 24 (%48,9) |
| İndifferansiye       | 5 (%10,2)  |

| Shimada sınıflaması  | Sayı/Yüzde | Sağkalım oranı |
|----------------------|------------|----------------|
| İyi prognostik grup  | 16 (%32,7) | %87,5          |
| Kötü prognostik grup | 33 (%67,3) | %66,7          |

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 19 programı kullanıldı. Tanımlayıcı ve dağılımsal değerlendirmeler yapıldı. Kaplan-Meier sağkalım analizi yapıldı ve gruplar arasındaki sağkalım farkı log-rank testi ile yapıldı.

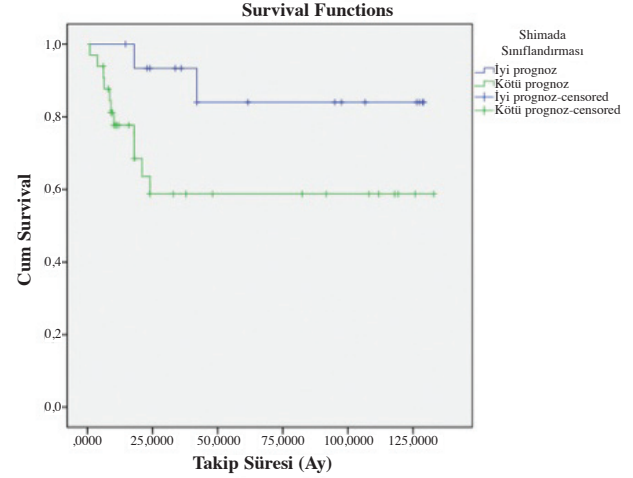
## BULGULAR

Çalışmadaki 49 hastanın 27'si kız (%55,1) ve 22'si erkek (%44,9) idi. Hastaların ortalama yaşı  $40,34 \pm 39,2$  (1-151) ay ve ortanca 25,6 ay idi. Hastaların 22'si (%44,9) 18 ay altında, 17'si (%34,7) 18 ay ile 5 yaş arasında, 10'u (%20,4) 5 yaş üstünde idi. Hastaların 4'ü (%8,1) evre 1, 3'ü (%6,1) evre 2, 20'si (%40,9) evre 3 iken, 22'si (%44,9) evre 4 idi.

Hastalar ortalama  $62,98 \pm 7,8$  ay ve ortanca 45,1 ay takip edildi. Takip süresince hastaların 13'ü (%26,5) öldü. Tümör yerleşimi 10 hastada (%20,4) sağ sürrenalde, 16 hastada (%32,6) sol sürrenalde, 7 hastada (%14,3) mediastende, 1 hastada (%2,0) lenf nodunda ve 15 hastada (%30,7) ise çeşitli diğer alanlarda idi. Tümör çapı ortalama  $5,2 \pm 0,4$  (1-13) cm idi. Materyalin temin edilme şekli 35 hastada (%71,4) eksizyon, 10 hastada (%20,4) tru-cut biyopsi ve 4 hastada (%8,2) konsültasyon blokları idi.

Histopatolojik değerlendirmede hastaların 20'si (%40,9) diferansiye, 24'ü (%48,9) az diferansiye ve 5'i (%10,2) indiferansiye idi. MKİ değerlendirmesinde 23 hastanın (%46,9) düşük, 10 hastanın (%20,4) orta ve 16 hastanın (%32,7) yüksek idi. Nekroz varlığı değerlendirildiğinde 31 hastada (%63,3) nekroz tespit edilmez iken, 11 hastada (%22,4) fokal nekroz odakları ve 7 hastada (%14,3) yaygın nekroz tespit edildi. Yirmi bir hastada (%42,8) hemoraji odakları vardı. Bir hastada kapsül rüptürü, 8 hastada kalsifikasyon, 18 hastada kemik iliği tutulumu tespit edildi. İmmunohistokimyasal değerlendirmede hastaların 48'i (%97,9) NSE pozitif, 48'i (%97,9) sinaptofizin pozitif idi. Tüm hastalarda CD99 ile boyanma negatif idi. Shimada sınıflamasına göre hastaların 16'sı (%32,7) iyi prognostik grupta iken, 33'ü (%67,3) kötü prognostik grupta yer almakta idi. Hastaların myc amplifikasyon verilerine ulaşamadığımız için değerlendirmede kullanılamamıştır.

Kaplan-Meier sağkalım analizinde Shimada risk sınıflamasına göre iyi prognostik gruptaki hastaların sağkalım oranı %87,5 iken, kötü prognostik grupta %66,7 olarak tespit edilmiştir (p=0.011) (Şekil 1).



Şekil 1. Shimada risk gruplarına göre Kaplan-Meier sağkalım eğrisi.

## TARTIŞMA

Nöroblastom en sık görülen ekstrakraniyal solid tümör olup, çocukluk çağı malignitelerinin %8-10'unu oluşturur. Etiyolojisi net değildir. Embriyolojik olarak nöral krest gelişim bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmektedir<sup>(1,2)</sup>. Tanı konulduğu anda hastaların %36'sı 1 yaşın altında iken %75'i 4 yaş altındadır<sup>(4)</sup>. Çalışmamızda tanı anında hastaların %79,6'sı 5 yaş altında idi. Erkek kız oranı ise 1.2 idi<sup>(4)</sup>. Çalışmamızda ise kızlarda daha sık olduğu tespit edilmiştir.

Nöroblastom, Ewing sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, rabdomyosarkom ve periferik primitif nöroektodermal tümörlerinde bulunduğu küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubundandır. Nöroblastom, sempatoadrenal yolu oluşturan nöral krest hücrelerinden köken alır. Tümörün diferansiyasyon derecesi ile prognoz arasındaki ilişki net olarak Beckwith ve Martin<sup>(5)</sup> tarafından ortaya konulmuştur. Bu konuda çalışmalar devam etse de, Shimada ve ark.<sup>(2)</sup> tarafından histopatolojik bulgular ile yaşın birlikte değerlendirildiği sınıflandırma ile prognoz daha iyi gösterilmiştir. Bu sınıflamada nöroblast diferansiyasyon bulgularına ek olarak Schwann hücresi, perinöral ve endonöral elemanlar gibi stromal bileşenler ve hücrelerin mitoz oranı da değerlendirilmiştir. Shimada ve ark.<sup>(2)</sup> çalışmalarında, indiferansiye tümörlerin sıklığını %88 bildirirken, iyi diferansiye tümörler sıklığı

%8,5'tir. Ayrıca, Shimada sınıflamasına göre kötü prognostik grupta 3-yıllık hastaliksız sağkalımı %41 tespit ederken, iyi prognostik grupta %85 bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, sağkalım oranları ile Shimada sınıfı, MKİ ve diferansiyasyon arasında ilişki bulunmamıştır<sup>(6)</sup>. Çalışmamızda, diferansiye tümör oranı %40,9 bulunurken, indiferansiye tümör oranı ise %10,2'dir. Çalışmamızda, iyi prognostik grupta sağkalım oranı %87,5 iken, kötü prognostik grupta %66,7 olarak bulunmuştur. Nöroblastomun uygun histolojik tanısı ve genetik incelemelerinin yapılabilmesi için belli boyutta bir doku gereklidir. Bunun içinde 5 adet perkutan iğne biyopsisi yeterli gelmektedir<sup>(7)</sup>.

Nöroblastom prognozunda önemli olan diferansiyasyon, MKİ ve n-myc amplifikasyonu birbiri ile ilişkilidir<sup>(1,3,8)</sup>. N-myc amplifikasyonu ile fazla miktarda üretilen myc-n proteini, daha fazla myc-max protein kompleksi oluşmasına neden olur. Bu kompleks ise hücre çekirdeğinde, hücrenin diferansiyasyonunu azaltır ve hücre proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle N-myc amplifiye eden tümörlerin diferansiyasyonu kötü ve proliferasyon indeksi yüksektir<sup>(1,6,8)</sup>. Bazı ailesel nöroblastom olgularında PHOX2B ve ALK gen mutasyonları tanımlanmıştır<sup>(9,10,11)</sup>.

## SONUÇ

Bu çalışmada, nöroblastom hastalarımız değerlendirilmiş olup, Shimada sınıflamasına göre dağılımları ortaya konulmuştur. Shimada sınıflaması hastalarda prognozu öngörmektedir. İyi ve kötü prognostik gruplar arasındaki sağkalım farkı ve gözlemciler arası uyumun yüksek olması yanında terminoloji birliği açısından Shimada sınıflamasını rutin pratikte uygulamak oldukça yararlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bagatell R, Cohn SL. Genetic discoveries and treatment advances in neuroblastoma. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:19-25. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0000000000000296>
2. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi V V, Roald B, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-72. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990715\)86:2<364::AID-CNCR21>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2<364::AID-CNCR21>3.0.CO;2-7)
3. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International neuroblastoma risk group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-297. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6785>
4. Navalkele P, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Zamba GK, Lynch CF. Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:50-57. <http://dx.doi.org/10.1002/psc.22559>
5. Beckwith JB, Martin RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. *J Pediatr Surg* 1968;3:106-110. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(68\)90989-5](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(68)90989-5)
6. Aktaş S, Ortaç R, Diniz G, Erbay A, Karaca İ, Kızılay N, et al. Nöroblastom olgularımızın modifiye Shimada yöntemiyle histopatolojik sınıflandırılması (35 olgu, retrospektif çalışma). *Turkish J Pathol* 2001;17:7-10.
7. Hoffer FA, Chung T, Diller L, Kozakewich H, Fletcher JA, Shamberger RC. Percutaneous biopsy for prognostic testing of neuroblastoma. *Radiology* 1996;200:213-216. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.200.1.8657913>
8. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3008-3017. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4648>
9. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, Carlisle AJ, Winter CL, Rappaport E, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 2004;75:727-730. <http://dx.doi.org/10.1086/424530>
10. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455:930-935. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07261>
11. Altun Z, Çecen E, Pamukoğlu A, Aktaş S, Olgun N. Silmarin nöroblastom hücrelerinde pro-inflamatuar sitokin üretimini düzenleyerek sispilin ile birlikte hücre ölümünü etkiler mi? *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Derg* 2016;6:37-45.