

Maternal Stres Yenidoğan Nöroblastomu Nedenlerinden Birisi midir? Is Maternal Stress Among The Causes Of Newborn Neuroblastoma?

Egemen Eroğlu¹, Gülnihal Şarman², Pınar Dayanıklı², Nur Danişmend³, Rejin Kebudi⁴, İnci Yıldız⁴

1 VKV Amerikan Hastanesi Çocuk Cerrahisi Bölümü

2 VKV Amerikan Hastanesi Çocuk Hastalıkları Bölümü

3 İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

4 İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Adres: Dr. Egemen Eroğlu Amerikan Hastanesi Çocuk Cerrahisi Bölümü Güzelbahçe Sok. No:20
34365 Nişantaşı/Istanbul **Tel:** 02123112000 **Fax:**02123112390 **e-mail:**egemene@amerikanhastanesi.org

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Daha önce yapılan çalışmalarda çeşitli perinatal faktörlerle yenidoğan nöroblastom riski arasındaki bağlantı araştırılmış, ancak bu çalışmaların hiçbirisi annenin duygusal deneyimlerinin etkisini araştırmamıştır. Bu çalışmanın amacı annenin çok korkmasına bağlı oluşan stresle yenidoğan nöroblastomu arasındaki olası bağlantıya dikkat çekmektir.

Gereç ve yöntem: Yenidoğan nöroblastomlu üç olgunun dosyaları incelenmiş, annelerinin perinatolojik dönemde yaşadıkları duygusal deneyimler sorgulanmıştır.

Bulgular: Bebeklerin hepsinin tanısı ilk iki hafta içerisinde konulmuştur. Perinatolojik takipleri tamamen normal olan hastaların anneleri son gebelik ayında ciddi bir korkma anı yaşayarak strese maruz kalmışlardır. İki anne trafik kazasına uğramış, diğer annenin ise çocuğu bisikletle annenin gözü önünde kaza geçirmiştir. İki hastada tümör tamamen çıkarılabilmektedir. Bu iki hasta ameliyattan sonra ikinci ve dördüncü yıllarında sorunsuz takip edilmektedir. Üçüncü hastada cerrahi olarak tam çıkarılamamış, ve kemoterapi uygulanmak zorunda kalmıştır. Kemoterapiden dört yıl sonra myelodisplastik sendrome ve ikincil lösemi tanıları konulmuştur. Hasta halen tedavi altındadır.

Sonuç: Çok nadir tümörler olduklarından etkin kemoterapi protokollerini oluşturmak ve epidemiyolojik tabanı saptayabilmek için daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: nöroblastoma; Stres bozuklukları, post-travmatik; stres.psikolojik

ABSTRACT:

Introduction and Aim: Previous studies have investigated the association between several perinatal factors and the risk of newborn neuroblastoma, but none of these studies have investigated the effect of maternal emotional experiences. The aim of this study is to attract attention to the possible relation between the fear induced maternal stress and newborn neuroblastoma.

Material and Methods: The files of three newborn neuroblastoma patients were analyzed and the mothers were questioned to investigate the presence of emotional stress during the pregnancy period.

Results: Diagnosis of all babies was discovered in the first two weeks of life. The babies were normal during the prenatal sonographic examinations. Just one month prior to delivery, all mothers experienced severe stress. Two of the mothers were involved in a car accident, and the other experienced severe distress because she was involved in an accident where her son was hurt. In two cases the tumor was surgically removed. These infants are disease free two and three years after the surgery. Complete removal was not successful in the third case, and chemotherapy had to be performed. Four years after chemotherapy, the patient was diagnosed with myelodysplastic syndrome and then secondary leukemia and is now undergoing treatment.

Conclusion: Because of the rarity of neonatal neuroblastomas, it is clear that multicenter studies are necessary to understand the epidemiologic background and to develop optimal treatment protocols.

Key words: Neuroblastoma; Stress Disorders, Post-Traumatic; Stress, Psychological

GİRİŞ

Yenidoğan tümörleri yaklaşık 12500-27500 doğumda 1 görülürler ve teratomlar, nefroblastomlar ve nöroblastomlar bunların arasında ilk sıralara yerleşirler (1-7). Detaylı perinatal incelemelerin rutine girmesi nedeniyle yenidoğan nöroblastomu görülme sıklığı artmıştır, buna rağmen ilk günler içerisinde tanısı konulanlar çok nadir olgulardır. Son yıllarda yenidoğan nöroblastomunun epidemiyolojisini araştırmak için sıkça çalışmalar yapılmakla beraber net risk faktörleri ortaya konulamamıştır. Literatür araştırılmasında kanserogenez için risk faktörü oluşturabilecek maternal stres ile ilgili çalışma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmanın amacı, korku kaynaklı maternal stres ile yenidoğan nöroblastomu arasındaki olası bağlantıya dikkat çekmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde ameliyat edilen yenidoğan nöroblastomlu hastaların dosyaları analiz edilmiş, ve annelerin gebelik döneminde stres oluşturabilecek majör bir olayla karşılaşp karşılaşmadıkları sorgulanmıştır.

BULGULAR

2002-2007 yılları arasında üç hasta kliniğimizde yenidoğan nöroblastomu tanısıyla tedavi edilmiştir. Analiz çalışmasının sonuçları Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastalar sırasıyla 36, 38 ve 40. haftalarda sezeryan ile doğmuş iki erkek ve bir kızdan oluşmaktaydılar. İlk olgu abortus tehditleri nedeniyle acil doğurtulmuş, 2. ve 3. olgular ise planlı sezeryanla doğurtulmuş bebeklerdir. Hastaların hepsinin düzgün perinatolojik takipleri gebelik süresince işinin ehli uzmanlarca yapılmıştır. Bebeklerin hayatlarının ilk iki haftaları içerisinde abdominal nöroblastom tanıları konulmuştur. İlk olgudaki karın kitlesi ateş sebebi aramak için yapılan karın ultrasonografisi sayesinde tesadüfen ortaya çıkmış, diğer iki hastada ise rutin muayene esnasında pediatrik tarafından fark edilmişlerdir. Tümör göstergeçleri sadece ilk olguda ferritin değeri 344ng/ml, NSE değeri 27.4ng/ml olacak şekilde hafif yüksek saptanmıştır. Diğer kan biyokimya sonuçları tüm olgularda tamamen normal bulunmuştur. Tümör detaylarını görüntüleyebilmek için karın ultrasonografisi ve MR incelemesi yapılmıştır. Üç hastada da kitle sağ adrenal bez kaynaklı, karşı tarafa geçmeyen, ve uzak metastazı olmayan kitlelerdi. INSS sınıflamasına göre birinci ve ikinci olgu Evre I, üçüncü olgu ise Evre II nöroblastom olarak kabul edildi. İlk iki hastada

(erkek çocuklar) tümör tam olarak çıkarılabildiği ve uzak metastaz olmadığı ve N-myc onkogen amplifikasyonu negatif geldiği için kemoterapiye gerek duyulmamıştır (8). Hastalar cerrahiden sırasıyla 2 ve 3 yıl sonra hastaliksız olarak devam etmektedirler. Histopatolojik değerlendirme, N-myc amplifikasyonu ve Shimada sınıflandırması sonuçları **Tablo 1**’de gösterilmektedir.

Tablo 1: Yenidoğan nöroblastomlu hastaların verileri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Cinsiyet	erkek	erkek	kız
Doğum haftası	36	38	40
Doğum tipi	C/S	C/S	C/S
Semptomlar	ateş	karında kitle	karında kitle
Tanı yaşı	10 gün	7 gün	0 gün
INSS evreleme	I	I	II
N-myc	negatif	negatif	yapılamadı
Mitoz karyorektik indeksi	yüksek	düşük	düşük
Shimada Histolojik sınıflaması	stroma zayıf, kömü diferansiye	stroma zayıf, orta diferansiye	stroma zayıf, orta diferansiye
Tedavi	cerrahi (makroskopik olarak tam tümör çıkarılması)	cerrahi (makroskopik olarak tam tümör çıkarılması)	cerrahi (makroskopik rezidüel tümör var) + kemoterapi
Bugün	iki yıl sonra hastalık yok	üç yıl sonra hastalık yok	dört yıl sonra sekonder AML

Üçüncü hastada (kız çocuk) tümör tam olarak çıkarılamamış ve kemoterapi başlanmıştır. Tedavi Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun kemoterapi protokolüne uygun olacak şekilde port kateterden Siklofosfamid ve Vinkristin verilerek yapıldı (8). İki ayda verilen iki kürlük kemoterapi tedavisi ardından yapılan ultrasonografide kalıntı tümörde büyüme görülmesi üzerinde UKCCSG Infant Neuroblastoma protokolüne göre farklı ilaçlar ile bir tedavi başlandı. Bu kemoterapide VP-16 5 mg/kg/gün ve karboplatin 6.6 mg/kg/gün verildi ve 6 blok tedavi sonucunda kitle tam olarak geriledi. Takip eden 6 ay, tedavinin konsolidasyonu ve kalıntı hücreler için Roaccutane verildi. Cerrahiden 18 ay sonra MRI ve MIBG sintigrafi çalışmalarıyla tümör kalıntısı olmadığı saptandı. Kemoterapiden 3 yıl sonra hastada MDS gelişti ve ondan 6 ay sonra ikincil lösemi (AML) oluştu ve hasta halen remisyonda ve tedavi altındadır. Hastaların annelerinin stres ile ilgili sorgulanmaları sonrasında, hepsinin doğumdan bir ay kadar önce korku kaynaklı ciddi strese maruz kaldıkları gözlemlenmiştir. Annelerden iki tanesi trafik kazası geçirmiş, üçüncüsü ise çocuğunun trafik kazası geçirmesine tanık olarak korku ve stres yaşamıştır.

TARTIŞMA

İlk ay içerisinde tanısı konulan tümörler nadir tümörlerdir ve bütün çocukluk çağı tümörlerinin yüzde 0.5-2 sini oluştururlar (9). Nöroblastomlar sempatik sinir sistemi ve adrenal medullayı oluşturan primordiyal nöral krest hücrelerinden kaynaklanan habis tümörlerdir. Yenidoğan

döneminin en sık görülen solid karın kitlelerini oluştururlar ve bu dönem tümörleri içerisinde %28-39 gibi bir oranı kapsarlar. Görülme sıklıkları 100,000 canlı doğumda 0.61 olarak rapor edilmiştir (3, 5, 6, 7, 10, 11). Çocuklarda kitlenin kendini göstermesi ve tanı konulması geniş bir yelpaze gösterir. Yenidoğan nöroblastomlarının %18'i asemptomatiktir ve rutin muayene esnasında fark edilir (11). Yenidoğanda en sık palpe edilebilen karın içi kitleler böbrek kaynaklı olmalarına rağmen, nöroblastomlar göz ardı edilemezler (11). Mevcut çalışmadaki üç olgu da asemptomatiktir. İki tanesi rutin muayene esnasında fark edilmiştir ve bu bulgular rutin muayenenin öneminin altını bir sefer daha çizmektedir.

Nöroblastomun tanı ve evrelemesi için metod ve kriterlerin standartlaştırılmasına karşın, etyolojisi hala tam bir netlik kazanamamıştır. Bu tümörlerin sebepleri için bazı spekülative açıklamalar mevcuttur. Perinatal ve prenatal bazı faktörlerin etyopatogeneze rol alabilecekleri varsayımı öne sürülmüştür. Literatürde doğum hikayesi, gebelik süresinde sigara içimi, ilaç kullanımı gibi değişik risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmalara rastlamak mümkündür (12-15). Bazı yazarlar yaptıkları çalışmalarda preterm doğumlarda nöroblastom insidansının düştüğünü belirtmişlerdir. Yazarlar bu bulgular ışığında gestasyonun geç dönemlerindeki in utero bir uyarının (onkojenik inhibitör veya promoter) fetal sinir sistemine yapabileceği bir etkinin nöroblastoma neden olabileceği tezini ortaya atmışlardır (16). Yenidoğan tümörlerinin doğal seyri diğer yaş gruplarına oranla daha selimdir ve tedavi sıklıkla cerrahi ve kemoterapiden oluşmaktadır (9). Bir yaş altı nöroblastomlu çocuklarda yaşam oranı %82 iken, bir yaş üzeri olanlarda %31 olarak bildirilmiştir (17). Hatta altı aylıktan küçük bebeklerin daha da iyi seyrettikleri belirtilmektedir. Yine de üç ana grup artmış komplikasyon riskini taşımaktadır: Evre IV hastalık, nörolojik hasarı olanlar, ve potansiyel hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlarından dolayı Evre IVS olanlar (11). Bu çalışmadaki hastalardan hiçbirisi bu üç riskli gruba girmemektedir. Üçüncü olgudaki tümör iyi diferansiye bir tümör olmasına rağmen standart kemoterapi protokolüne iyi yanıt vermemiş, ancak VP-16 ve karboplatin içeren yeni protokol ile küçülmüştür. Tümörlerde tedavilere farklı cevaplar görülebilmektedir ve nöroblastomlar bazen spontan gerileme bile gösterebilmeleriyle merak uyandırabilmektedirler. Rossipal ve arkadaşlarına göre gebeliğin son trimesterindeki bağışıklık sistemi bozuklukları, hayatın ilk altı ayında hücrel immunitiyi baskılayabilmekte, bu da kendisini lenfoma ya da tümörler gibi artan habaset oranlarıyla

gösterebilmektedir (18). Neonatal stresin konakçı direncini düşürdüğü fareler üzerinde gösterilmiştir (19). Fiziksel ve duygusal streslenmede hipotalamik-pituitier-adrenal sistem aktifleşmekte ve plazma glukokortikoid konsantrasyonunda hızlı bir artışa neden olmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, oluşum döneminde olan kortikosteroid artışlarının oluşum, büyüme ve gelişmede ciddi etkileri olabileceğini göstermektedir (20). Acaba kaza anında annelerin salgıladığı adrenal ve diğer stres hormonları nöroblastom gelişiminden sorumlu olabilirler mi? Maternal korku ve heyecanın bir şekilde bu hastalığın etyolojisinde yeri olabilir mi? Yazarlar çalışmadaki sadece üç olguyla bu sorulara cevap verilemeyeceğinin farkındadırlar, fakat sadece bir merkezde arka arkaya üç olguda da benzer streslerin bulunmasından dolayı, en azından dikkat çekmeye değer olduğunu düşünmektedirler.

Sonuç olarak çocuk hekimleri yenidoğan tümörlerini akılda bulundurmalı, erken saptama açısından dikkatli olmalıdırlar. Çok nadir tümörler olduklarından etkin kemoterapi protokollerini oluşturmak ve etyolojik tabanı saptayabilmek için daha çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır. Mevcut yazıdaki olguların limitli olması nedeniyle, maternal stresin yenidoğan nöroblastomu sebeplerinden birisi olabileceği, iginç bir varsayımdan ileri gidememektedir. Bu varsayımın sadece bir koinsidans olmadığının ispatlanabilmesi için, daha çok sayıda olgunun analizi gerekmektedir. Olguların nadir görülen patolojiler olması, limitli deneyimlerin paylaşılabilmesi açısından, tümör merkezlerinin ortak yapacağı bir incelemeye ihtiyaç duyurmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Moore SW, Satgé D, Sasco AJ, et al. The epidemiology of neonatal tumors. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 509-519.
2. Barson AJ. Congenital neoplasia: The society's experience. *Arch Dis Child* 1978; 53: 436.
3. Harms D, Schmidt D, Leuschner I. Abdominal, retroperitoneal and sacrococcygeal tumours of the newborn and the very young infant. Report from the Kiel Paediatric Tumor Registry. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 720-728.
4. Büyükpamukçu M, Varan A, Tanyel C, et al. Solid tumors in the neonatal period. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42:29-34.

5. Rao S, Azmy A, Carachi R. Neonatal Tumors: a single-centre experience. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:306-309.
6. Michalowski MB, Rubie H, Michon J, et al. Groupe Neuroblastome de la Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique: Neonatal localized neuroblastoma: 52 cases treated from 1990 to 1999. *Arch Pediatr* 2004; 11:782-788.
7. Sul HJ, Kang D. Congenital neuroblastoma with multiple metastases. A case report. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 618-620.
8. Olgun N, Turkish Pediatric Oncology Group. An intermediate analysis of the neuroblastoma treatment protocol-2003 of the Turkish Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Hemat Oncol* 2007; suppl 1: 29:14.
9. Albert A, Cruz O, Montaner A, et al. Congenital solid tumors. A thirteen year review. *Cir Pediatr* 2004; 17: 133-136.
10. Parkes SE, Muir KR, Southern L, et al. Neonatal tumors: A thirty year population based study. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22:309-317.
11. Moppett J, Haddadin I, Foot ABM. Neonatal Neuroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:134-137.
12. Buck GM, Michalek AM, Chen CJ, et al. Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001; 15: 47-53.
13. McCall EE, Olshan AF, Daniels JL. Maternal hair dye use and risk of neuroblastoma in offspring. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 743-748.
14. Cook MN, Olshan AF, Guess HA, et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 721-731.
15. Hamrick SE, Olshan AF, Neglia JP, et al. Association of pregnancy history and birth characteristics with neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 328-337.
16. Johnson CC, Spitz MR. Neuroblastoma: case-control analysis of birth characteristics. *Journal of the National Cancer Institute* 1985; 74:789-792.
17. De Bernardi B, Di Tullio MT, Cordero di Montezemelo L, et al. Neuroblastoma under 1 year of age. *Contrib Oncol* 1990; 41:118-128.
18. Considerations regarding the influence of intrauterine and early postnatal diseases and nutritional deficiencies on immunity and disease epidemiology (author's transl)] *Immun Infekt.* 1976; 4:229-235.
19. Avitsur R, Hunzeker J, Sheridan JF. Rule of early stress in the individual differences in host response to viral infection. *Brain Behav Immun*, Epub November 10, 2005.
20. Denver RJ, Crespi EJ. Stress Hormones and Human Developmental Plasticity. *Lessons From Tadpoles.* *Neoreviews* 2006; 7:183-188.