Çocukluk Çağında Nöroblastoma

(Histopatolojik sınıflandırma, klinik devre ve prognoz ilişkileri).

Dr. Safiye Göğüş* / Dr. Keriman Tınaztepe**

Nöroblastoma, ganglionöroblastoma ve ganglionöroma sempatik sinir sistemi tümörlerinden olup genellikle çocukluk çağında görülür. Sempatik sinir sistemini nöral kanaldan göç eden hücreler oluşturduğu için bu tümörler sadece tek bir organda değil sempatik dokunun bulunduğu herhangi bir yerde gelişebilirler. Tümörü oluşturan hücreler her ne kadar tek tip hücre (nöroblast) orijinli ise'de bu hücrelerin değişik farklılaşma (diferansiyasyon) devreleri gösterdiği hallerde, farklı histolojik görünümler izlenebilir. Farklılaşma göstermiyen veya az farklılaşma gösteren ve malignite derecesi yüksek olan nöroblastoma ile, tam farklılaşma gösteren benign ganglionöromlar arasında bu iki grubun bazı özelliklerini içeren ve malign potansiyeli olan ganglionöroblastomlar yer almaktadır.[1, 9, 19, 25, 26, 28, 30]

Literatürde nöroblastomanın maturasyon göstererek benign ganglionöromaya dönüştüğünü (farklılaştığını) gösteren vakalar yayınlanmıştır.[7, 11, 14, 20, 24, 27] Ayrıca bu tümör kendiliğinden gerileme (spontan regresyon) gösterebilen nadir neoplazmalardan biridir.[2, 3, 5, 6, 10, 16, 1] Hatta uzak metastazları olan herhangi bir tedavi uygulanmamış vakalarda kendiliğinden gerileme saptanmıştır.[23] Bu bulgular tümörün maturasyon derecesi ile biyolojik davranışı ve prognoz arasında bir ilişkinin bulunabileceği olasılığını doğurmuştur. Wahl[28] (1914) malignite derecesi yüksek olan nöroblastomalı vakalarda fibriller yapının hiç bulunmadığını veya çok az bulunabileceğini göstermiştir.

King ve arkadaşları[18] (1961), Beckwith ve Martin[1] (1968), Makinen[22] (1972), Hughes ve arkadaşları[17] (1974), Nöroblastoma vakalarının primer tümörlerini histopatolojik olarak incelemişler, bir sınıf-

* Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Çalışmalarından.
** Pediatri Doçenti Pediatrik Patolojist.
*** Pediatri Profesörü Pediatrik Patolojist.

landırma yapmışlar, ve hücresel diferansiyasyonun prognozla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Bu yazarlar, tümörde diferansiyasyon ne kadar fazla ise hastaların prognozunun o kadar iyi olduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Ülkemizde bu tümörün histolojik sınıflandırılması ile ilgili geniş bir diziyi kapsayan yayınlanmış, çalışma yoktur.

Bu çalışmada amaç Hacettepe Çocuk Hastahanesinde doku tanısı alan 56 nöroblastoma ve ganglionöroblastoma vakalarında primer tümörün histolojik özelliklerini inceleyerek maturasyon derecelerini saptamak ve prognozla bir ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır. Buna ilave olarakta tümörün histolojik özellikleriyle vakaların yaşı, primer tümörün yerleşim yeri ve hastalığın klinik devreleri (stage) arasındaki ilişkileri de incelemek, bulgularımızı literatürdeki bilgilerle karşılaştırmaktır.

Materyel ve Metod

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastahanesinde 1966-1975 yılları arasında nöroblastoma doku tanısı alan 86 vaka mevcuttur.

Bunlardan primer tümörü incelenmiş olan 56 vakanın histolojik preparatları tekrar gözden geçirilmiştir. Tanıları yalnızca metastazlardan alınan biopsilerle konmuş nöroblastoma ve ganglionöroma vakaları çalışmaya alınmamıştır. Bir vakada hem biopsi hem de postmortem materyel incelenmiştir.

Altı vakada da sadece post-mortem materyel üzerinde çalışılmıştır. Otuz vakada insizyon 20 vakada eksizyon materyeli tetkik edilmiştir.

Her vakada dokular % 10 formalin ve çoğunda, ayrıca zenker solusyonunda da tespit edilmiş ve her bir vakada ortalama olarak 4 parafin bloğundan 4-6 mikron kalınlıkta kesitler hazırlanmıştır. Preparatlar rutin olarak hematoksilen ve Eosin ile boyanmış gerekli vakalarda ise, PAS, Gümüşleme boyaları da yapılmıştır. Belirgin lenfositik infiltrasyona sahip olan 10 vakada da yeni kesitler yapılmış ve Methyl-Green Pyronin ve Giemsa ile boyanmıştır. Vakalar histopatolojik olarak Hughes ve arkadaşlarının sınıflandırmasına göre gruplara ayrılmıştır.

Hughes ve arkadaşları[17] 1974 de 83 primer nöroblastoma vakasını histolojik sınıfa ayırarak incelemişlerdir. Buna göre: Grade I: Tümörde diferansiye olmamış hücreler ve matür ganglion hücreleri görülmektedir.

Grade II: Tümör, immatür hücreler yanında bazı diferansiyasyon belirtileri gösteren hücrelerden oluşmuştur. Diferansiyasyon belirtileri ise şunlardır.:

a- Nüvenin veziküler oluşu.
b- Nükleolusun bulunuşu.
c- Sitoplazma-nükleus orantısının sitoplazma lehine artması.
d- Sitoplazmik uzantıların belirmesi.

Grade III: Tümör maturasyon belirtisi göstermeyen hücrelerden oluşmuştur.

Dizimizde vakaların ayrıca dosya verileri gözden geçirilerek klinik devreleri (stage) Evans ve arkadaşlarının sınıflandırmasına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Dizimizi oluşturan hastalarda 4 nekropsi vakası hariç, hepsine cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi gibi tedavi yöntemleri değişik kombinasyonlarda ve değişik sürelerde uygulanmıştır.

Vakalarımız, yaş, cins primer tümörün lokalizasyonu ve bunların prognoz ile olan ilişkileri bakımından da ayrıca incelenmiştir.

Bulgular

Yaş, cins, yaşam süresi: dizimizde yaş 15 gün ile 13 yıl arasında değişmektedir. Erkek kız oranı 2.1/1 dir. Elli altı vakanın 50'si klinikte takip edilmiştir ve bunlardan 5'i halen yaşamaktadır. En uzun yaşama süresi bir vakada 9 yıldır. Yaş ve yaşama süresine göre dağılım Tablo I'de görülmektedir. Vakaların çoğunluğu her yaş grubunda tanıdan sonra 1 yıl içerisinde kaybedilmiştir. Bir yaşın altındaki grubun % 33 oranında 49 ay ve bunun üstünde bir süre yaşadıklarını görüyoruz; 12-48 ay, yaş grubunda bu değer % 6.2 ye inmekte ve 49 ay ve bunun üstündeki yaş grubunda 49 ay ve daha uzun bir süre yaşama şansının olmadığını görüyoruz.

TABLO I

Yaş ve Yaşama Sürelerine Göre Dağılım

Yaşa Göre Gruplar	Vaka	%	Vakaların yaşama süreleri 0-11 ay	12-48 ay	49 ay ve Y.	Takip edilemeyen vakalar.
0-11 ay	9	16.1	5	1	3 (% 33)	—
12-48 ay	32	57.1	21	5	2 (% 6.2)	4
49 ay ve Y.	15	26.8	9	4	—	2
Toplam	56	100	35	10	5	6

Vakalarımızda primer tümör 50 vakada (% 88) batın içinde yerleşim göstermektedir Tablo II. Primer tümörün yerleşiminin yaşa göre dağılımı da bu tabloda görülmektedir. Pirmer tümörün batın içinde yer-

leşimi, en fazla yaşları 12-48 ay olan grupta görülmektedir. Primer tümörün yerleşim yeri ile vakaların yaşama süresi arasındaki ilgi de Tablo III de belirtilmiştir.

TABLO II

Yerleşim Yeri ve Yaşa Göre Dağılım

Tümörün Yerleşim yeri	Vaka sayısı	Vakaların Yaşı 0-11 ay	12-48 ay	49 Yuk.
Abdominal	16	—	12	4
Pelvik	2	1	—	1
Adrenal	14	4	7	3
Retroperitoneal	18	2	10	6
Mediastinal	5	2	2	1
Orbital	1	—	1	—
Toplam	56	9	32	15

TABLO III

Tümörün Yerleşim Yeri ve Yaşama Süresine Göre Dağılım

Tömürün yerleşim yeri	Vakaların Yaşama Süresi 0-11 ay	12-48 ay	49 ve Yuk	Takip edilemeyen vakalar
Abdominal	13	2	—	1
Pelvik	—	—	1	1
Adrenal	11	3	—	—
Retroperitoneal	10	5	—	3
Mediastinal	1	—	3	1
Orbital	—	—	1	—
Toplam	35	10	5	6

Primer tümörün yeri batın ise vakaların yarısından fazlası 1 yıl içerisinde kaybedilmiştir. Yaşıyan vakalarımızın 4 ünde primer yerleşim yeri batın dışındadır.

Tablo IV'de görüldüğü gibi vakalarımızda histopatolojik olarak en fazla grade-III (% 44,7) tesbit edilmiştir. Bunu grade-II takip etmektedir. (% 33.9) grade-I ise % 21.4 oranında görülmektedir (Şekil 1-5). Bu tabloda histolojik sınıflandırma (grade) ile yaşama süresine göre dağılım da görülmektedir. Yaşayan 5 vakamız grade-I ve grade-II grubuna girmektedir. Grade-I grubunda, 1 yıldan az ve 1 yıldan fazla yaşayan vaka sayısı aynıdır. Grade-II ve Grade-III gruplarında'da vakaların çoğunda yaşama süresi 1 yılın altındadır. Grade-III grubunda ise 49 ay ve üzerinde yaşayan vaka yoktur.

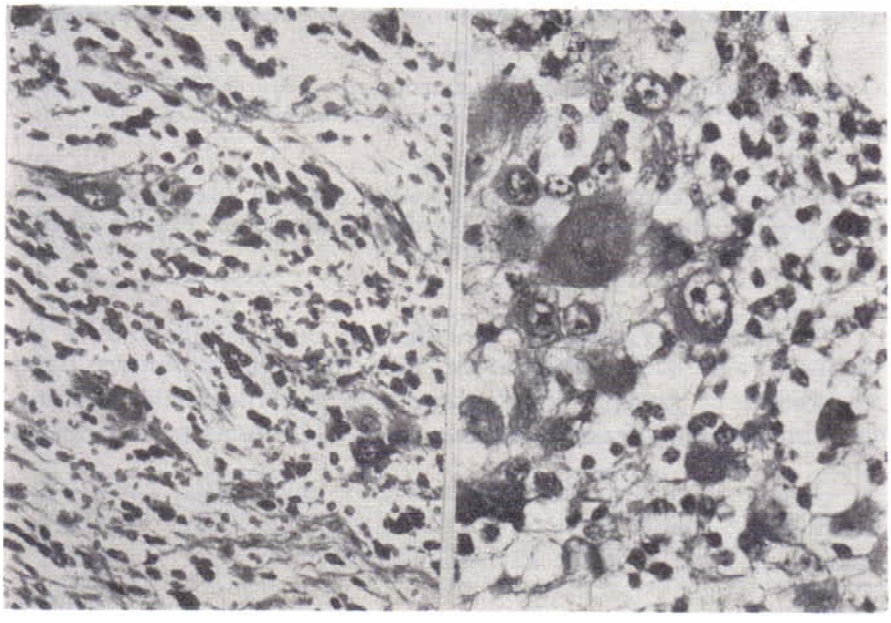
Dizimizde histolojik grade ile yaş arasındaki ilişki tablo V'de belirtilmiş olup, her yaş grubunda her üç histolojik grade'ninde bulunduğu görülmektedir.

TABLO IV

Histolojik Grade ve Yaşama Süresine Göre Dağılım

Histolojik sınıflandırmaya (grade) göre dağılım	Vaka	%	Vakaların yaşama süresi 0-11 ay	12-48 ay	49 ay ve Y.	Takip edilemeyen vakalar.
I	12	21.4	5	2	3 (3)	2
II	19	33.9	11	6	2 (2)	—
III	25	44.7	19	2	—	4
Toplam	56	100	35	10	5	6

(Yaşayan Vakalar Parentez İçerisinde Gösterilmiştir)

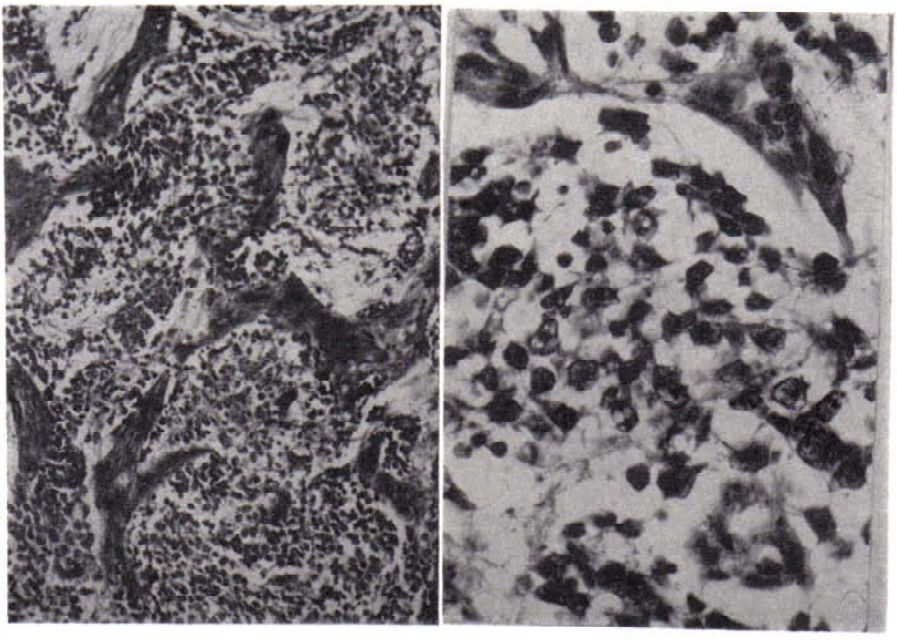


Şekil 1

Grade-I. Nöroblastoma; farklılaşma göstermeyen ve kısmen farklılaşma gösteren hücreler arasında ganglion hücreleri ve fibriller yapı görülüyor, H+E. X 250

Şekil 2

Grade-I. Nöroblastoma: Ganglion hücrelerinin büyütülmüş şekli görülüyor. H+E X 400



Şekil 3

Grade-II. Nöroblastoma: farklılaşma göstermeyen ve kısmen farklılaşma gösteren hücrelerin oluşturduğu lobuler yapı görülüyor. H+E X 100

Şekil 4

Grade-II. Nöroblastoma: Bazı hücrelerde kısmi maturasyon belirtileri olan vesiküler nüve, sitoplazmanın ve nükleolusun belirginleşmesi, sitoplazmik uzantılar görülüyor. H+E X 400

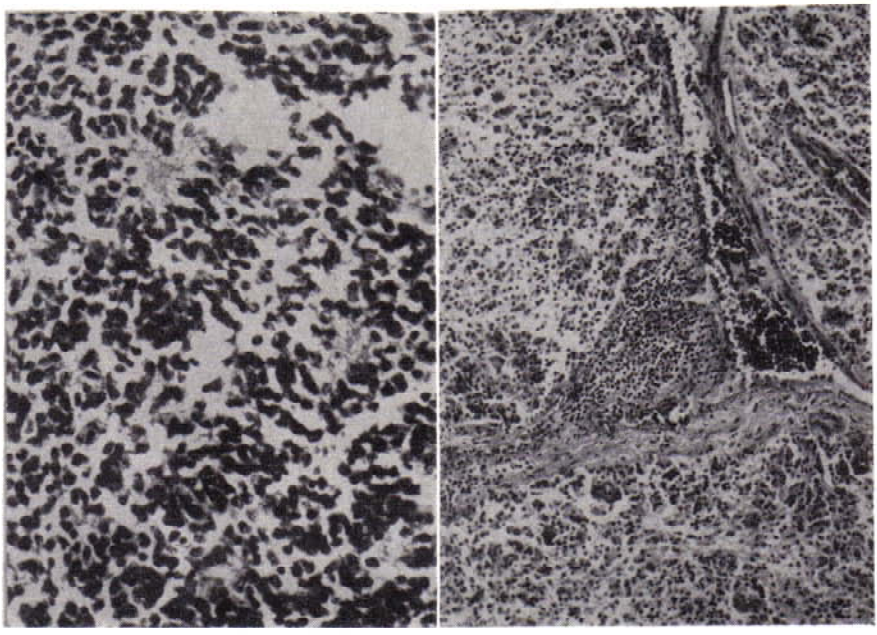
Vakalarımızda tümörün yerleşim yeri ve histolojik grade'e göre dağılımı Tablo VI'da gösterilmiştir. Batın dışı yerleşim gösteren tümörler grade-I ve grade-II histolojik yapısını gösterdiği halde, batın içi yerleşim gösteren vakaların yarısının grade'i III olarak tespit edilmiştir.

Klinik devre ve yaşama süresine göre dağılımı da Tablo VII'de belirtilmiştir. Klinik devre birden dörde doğru ilerledikçe (ağırlaştıkça) vakalar 0-11 ay içerisinde kaybedilmektedir.

Histolojik grade ve klinik devreye göre dağılım Tablo VIII'de gösterilmiştir. Dizimizde 29 vakada klinik devre "4" olarak saptanmıştır. Bu vakaların çoğunluğunun ise histolojik grade'i, grade-II ve grade-III dür.

Yaşayan vakalarımız bu tabloda parantez içersinde gösterilmiştir. ve ayrıca bu yaşayan 5 vakanın özellikleride Tablo IX'da özetlenmiştir.

Vakalar histolojik özellikleri yönünden incelenirken tümörde lenfositik infiltrasyonun mevcudiyeti üzerinde de durulmuştur. On vakada damar çevrelerinde belirgin, tümör içinde de seyrek gruplar halinde içinde nadir plasmositlerinde bulunduğu bir lenfositik infiltrasyon tespit edilmiştir. (Şekil 6.) Bu 10 vakanın dördünde grade-I ve altısındada grade-II histopatolojik görünüm tespit edilmiştir.



Şekil 5

Grade-III. Nöroblastoma: Farklılaşma göstermiyen hücreler arasında nadir olarak rozete benziyen yapılar görülüyor. H + E X 250

Şekil 6

Bir vakada tümörde, damar çevresinde lenfositik infiltrasyon görülüyor. H + E X 100

TABLO V

Yaş ve Histolojik Grade'e Göre Dağılım

Yaş Grubları	Vaka	%	Histolojik (grade) I	II	III
0-11 ay	9	16	1	4	4
12-48 ay	32	57.1	6	12	14
49 ay yukarı	15	26.9	5	3	7
Toplam	56	100	12	19	25

TABLO VI

Tümörün Yerleşim Yeri ve Histolojik Grade'e Göre Dağılımı

Tümörün yerleşim Yeri.	Vaka	%	Histolojik grup (Grade) I	II	III
Abdominal	16	28.5	—	4	12
Pelvik	2	3.5	—	1	1
Adrenal	14	25	3	5	6
Retroperitoneal	18	32.1	5	7	6
Mediastinal	5	9.1	3	2	—
Orbital	1	1.8	1	—	—
Toplam	56	100	12	19	25

TABLO VII

Klinik Devre ve Yaşama Süresine Göre Dağılım

Klinik devre	Vaka	Vakaların yaşama süresi 0-11 ay	12-48 ay	49 ve Yuk.	Takip edilemeyen vakalar
1	9	3	3	2	2
2	13	8	1	2	2
3	4	3	—	1	—
4	29	23	5	—	2
4S	1	—	1	—	—
Toplam	56	37	10	5	6

TABLO VIII

Histolojik Grade ve Klinik Devreye Göre Dağılımı

Histolojik Grade	Vaka	Klinik devre 1	2	3	4	4S
I	12	5 (2)	3 (1)	1	3	—
II	19	2	3(1)	1 (1)	13	—
III	25	2	7	2	13	1
Toplam	56	9	13	4	29	1

(Yaşayan vakalar parantez içerisinde gösterilmiştir)

Postmortem incelediğimiz vakaların metastazlarında maturasyon belirtilerinin olup olmadığını araştırdığımızda metastatik lezyonlarda da primer tümörün histolojik özelliklerini tespit ettik.

Primer tümörlerini incelediğimiz vakalar genelikle kliniğe karın şişliği, ateş ve solukluk şikâyetlerile müracaat etmiştir, ve 3 yaşında bir kız çocuğu ise hastaneye ilk müracaatında akut romatizmal ateşi taklit eden semptomlar göstermiştir. 15 günlük bir bebekte ise bütün vücutta yaygın cilt altı nodülleri ilk müracaat bulgusu olmuştur.

TABLO IX

Yaşayan Vakalar

No.	Adı	Yaş ve	Cins	Tümörün yerleşim yeri	Klinik Devre	Histo. Grade	Takip Süresi
1	M.K	2.5	E	Orbita	1	I	8 yıl
2	T.Y	6/12	E	Mediasten	2	II	9 "
3	A.G	3.5/12	E	Pelvik	3	II	8 "
4	N.Ü	5/12	E	Mediasten	2	I	6 "
5	M.H	14/12	E	Mediasten	1	I	5 "

Tartışma

Nöroblastoma Amerika Birleşik Devletlerinde çocukluk çağı malign hastalıkları arasında görülme sıklığı bakımından, lösemi lenfoma, merkezi sinir sistemi tümörlerinden sonra 4 üncü sırayı almaktadır.[33] Türkiye için, ülkemiz çapında bir çalışma bulunmamakla beraber, ülkemizin her yerinden müracaat eden vak'alardan oluşan Hacettepe Çocuk Hastanesi Pediatrik patoloji arşivinde 1966-1971 yılları arasında lösemi hariç 839 çocukluk çağı solid malign tümörü vardır.

Nöroblastoma, Hacettepenin bu dizisinde sırasıyla lenfomalar, beyin tümörleri, teratom, Wilm's tümörü ve rabdomiyosarkomalardan sonra 6. ncı sırayı almaktadır. Bu tümör Hacettepe pediatrik onkoloji bölümünün ayrı bir ünite olarak organize çalıştığı 1972-1976 yılları arasında, santral sinir sistemi ve lösemi dışında görülen 792 malign tümör içerisinde ikinci sırayı almaktadır.[4]

Literatürde, 3 sene nükssüz yaşayan vakalar iyileşmiş olarak kabul edilmektedir. Serilere göre 2 yıllık yaşama yüzdesi % 10-13 arasında değişmektedir.[25] Hastahanemiz pediatrik onkoloji bölümünde 144 vakalık bir seride 8 vakanın yaşama süresi 3 seneyi aşmıştır ve yaşama yüzdesi % 5.5 dir.[32] Bu yüzde literatüre nisbetle çok düşük bir rakamdır. Ancak ilk yıllarda takip edilen vakaların tedavileri heterojen ve yetersizdir. Bizim serimizde ise 3 sene yaşama yüzdesi 8 olarak tespit edilmiştir.

Vakalarımızda erkek/kız oranı 2.1/1 bulunmuştur. Literatürde 1.22/1, 1.29/1, 1.26/1 gibi değerler mevcuttur.[31] Yayınlanan nöroblastoma vakalarının yarısı ilk 2 yaş, 3/4 ü ilk dört yaş grubu içinde görülmektedir.[25] Bizim vakalarımızın % 67 oranında 2-6 yaş grubu (38 vaka) içerisinde olduğu tesbit edilmiştir.

Nöroblastoma'nın prognozunun yaş ile ilgisi, yaş ne kadar küçük ise prognozun o kadar iyi olduğu bilinmektedir. Gross ve arkadaşları,[15] Makinen,[22] 1 yaşın altında tanı almış vakalarda prognozun, büyük

çocuklara oranla çok daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim dizimizde bir yaşın üzerinde tanı alan 32 vakanın 21'i 1 yılın altında kaybedilmiştir. (Tablo I). Altı ile sekiz yıl yaşayan 3 vakamızda da tanı 1 yaşın altında konmuştur. Vakaların erken kaybedilmelerine etki yapan faktörlerin oldukça çeşitli ve fazla olduğu daima göz önünde tutulmalıdır.

Memleketimizde vakalar genellikle doktora geç müracaat etmektedir. Dizimizde hastalarla ilgili bilgilerin geriye dönülerek yaptığımız incelemesinde (dosyalarının tetkikinde) saptadığımız diğer bir özellik preoperatif veya post operatif enfeksiyonların fazla görülmesidir.

Nöroblastomada prognoz üzerinde primer tümörün yerleşim yerinin de rolü olduğu, örneğin primeri batın dışında olan tümörlerde batın içi yerleşim gösteren tümörlere oranla prognozun daha iyi olduğu belirtilmektedir.[12] Bizim dizimizde primer tümör % 88 oranında batın içinde bulunmakta (Tablo I) ve bu yerleşimde vakaların çoğunluğunu 12-48 aylık yaş grubundaki çocuklar teşkil etmektedir (Tablo II). Dizimizde primer tümörün yeri batın olan vakaların çoğunluğu tanı konduktan sonra bir yıl içerisinde kaybedilmiştir. Her ne kadar yaşama süresi 49 ay ve yukarısında olan vakalarda vaka sayısı az olmakla beraber 3'ünde yerleşim yeri mediastende, 1 vakada orbitada, yani batın dışındadır (Tablo III). Böylece batın dışı yerleşim gösteren vakalarımızda prognozun çok iyi olduğunu gördük. Bu da literatürle bir uyum göstermektedir.

Daha önce Beckwith ve Martin[1] histolojik sınıflandırmada kantitatif bir metod kullanmışlardır. Makinen[22] se tümördeki maturasyonu, kantitatif olarak değerlendirmeden ziyade diferansiyasyon belirtilerinin mevcut olmasının yeterli olduğunu savunmuştur. Bizde çalışmamızda basit ve aynı derecede benzer neticeler alınabilen Hughes ve arkadaşlarının[17] önerdiği sınıflandırmayı kullanmayı uygun bulduk.

Daha önce belirtildiği gibi nöroblastomada diferansiyasyon belirtilerinin prognozu etkilediğini belirten yayınlar vardır. Bizde vakalarımızı bu yönden inceledik (Tablo IV). Uzun süre yaşayan 5 vakamızın 3'ü grade-I,2 side grade-II histolojik özelliklerini göstermektedir.

Bununla beraber grade-II ve grade-III histolojik özelliğini gösteren vakaların büyük çoğunluğu tanı konduktan sonra 0-11 ay içersinde kaybedilmiştir. Grade-I grubunda 1 yıldan az ve 1 yıldan fazla yaşıyan vaka sayısı ise aynıdır. Ayrıca grade-III grubunda 1 yıldan uzun yaşama şansı azalmakta ve 49 ay ve yukarısında da yaşayan vaka yoktur. Bu da vaka sayısı az olmakla beraber tümörün histolojik özelliklerini içeren grade'lerin yaşama süresi ile ilişkisinin önemi bakımından bir anlam taşımaktadır.

Meckwith ve Martin[1] kendi serilerinde hayatın ilk bir yılında tanı alan nöroblastoma vakalarında tümörde diferansiyasyon belirtilerinin fazla olduğunu fakat bu farklılığın iyi bir prognoz için yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Biz vakalarımızda yaş ile histolojik grade arasındaki ilgiyi araştırdığımızda her yaş grubunda her üç histolojik grade'nindc bulunabileceğini gördük (Tablo V). Batın içi yerleşim gösteren vakaların yarısının histolojik grade'nin III olduğunu tesbit ettik. Mediastinal yerleşim gösteren 5 vakanın 3 ünü, orbital yerleşim gösteren 1 vakayı grade-I olarak değerlendirdik. Mediastinal yerleşim gösteren diğer 2 vaka ise grade-II grubuna girmekteydi. Batın dışı yerleşim gösteren vakalarımızda belirgin diferansiyasyon bulduk. Hughes ve arkadaşları[17] isc dizilerinde göğüs ve boyun lokalizasyonu gösteren vakalarında grade-III histolojik yapısını tesbit etmişlerdir.

Evans ve arkadaşları[8] nöroblastomalı çocuklar için bir klinik devre sınıflandırması uygulamışlardır, Hacettepe Çocuk Hastanesinde de bu sınıflandırma uygulanmaktadır.

Vakalarımızın klinik devre ile yaşama süresi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde (Tablo VII) klinik devre kötülcşdikçe vakaların 0-11 ay içersinde kaybedildiğini tesbit ettik. Burada vakaların prognozu üzerinde klinik devrenin de önemli etkisi olduğu görülmektedir.

Literatürde prognoz üzerinde histolojik grade'in de rolünün olduğu belirtilmiştir. Bizim dizimizde de, Tablo VIII'de görüldüğü gibi vakaların çoğunluğunun (29 vakanın) klinik devresi 4 dür. Yani hastalar hastahaneye müracaat ettikleri zaman tümör çok yayılmış durumdadır. Klinik devresi 4 olan vakaların 13'ünde grade-II, 13'ünde grade-III ve 3'ünde grade-I histolojik görünüm tespit ettik. Böylece klinik devresi 4 olan vakaların yarısına yakın bir kısmında hem klinik devre hemde histolojik grade kötüdür. Bu vakalarda iyi bir prognozun beklenmemesi çok makuldur. Görülüyorki ilerlemiş klinik devre prognozu kötüleştirecek şekilde etkilemektedir. Daha önce'de Tablo IV de görüldüğü gibi grade büyüdükçe kaybedilen vakaların sayılarının arttığını da belirtmiştik. Burada grade'in rolü de önemlidir. Prognoz üzerine klinik devre ve histolojik grade'in etkileri rakamlar küçük olduğu için istatistik değerlendirmeye tabii tutamadık ve birbirleriyle mukayese edemedik. Fakat yaşayan vakalarımızı özetleyen tabloyu gözden geçirecek olursak (Tablo IX) yaşayan vakaların hem klinik devreleri hem de histolojik grade leri iyidir. Bir vakada ise klinik devre 3 olduğu halde histolojik grade'nin II olması uzun süre yaşamasını etkilemiş olabilir.

Lauder ve Aherne[21] nöroblastomada, tümörde lenfositik infiltrasyon ile vakaların yaşama süreleri arasında bir uyum olduğunu belirtmiş-

lerdir. Bechwith ve Martin[1] de diferensiye olmuş nöroblastomalarda böyle lenfositik infiltrasyonun sıklıkla görüldüğünü belirtmişler ve olumlu bir immün cevap için önemli bir bulgu olduğunu ileri sürmüşlerdir. bizde genel olarak tüm vakalarda belirgin bir lenfositik infiltrasyon görmemekle beraber, iyi diferansiye olmuş 10 vakada damar çevrelerinde belirgin, tümör dokusu içinde seyrek gruplar halinde aralarında nadir plazmositlerinde bulunduğu lenfositik bir infiltrasyon saptadık.

Burada ilginç olan bir bulgu serimizde yaşayan 3 vakada böyle lenfositik infiltrasyonun mevcudiyetidir ki bu morfolojik bulguların prognozu iyi yönde etkileyen bir anlam taşıdığını telkin etmektedir.

Özet

Hacettepe Tıp Merkezinde son 9 yıllık sürede tanımlanmış 56 primer nöroblastoma vakası histopatolojik olarak incelenmiş ve histolojik gruplara ayrıldığında en fazla grade-III histolojik görünüm tesbit edilmiştir (% 44.7). Klinik devreleri sınıflandırmada % 50 oranında 4. cü devre tesbit edilmiş olup bunlarında yarısına yakın kısmında (% 44) grade-III histolojik morfolojisi görülmüştür.

Dizimizde 5 yıl üzerinde olmak üzere halen yaşamakta olan vaka sayısı 5 olup bunlardan 3 ünde tanı 3 yaşın altında konmuştur. Bu 5 vakada histolojik grade-I ve II olup iyi bir klinik seyir göstermektedir; diğer bir deyimle tümörde histolojik farklılaşmanın varlığı iyi prognoza işaret edebilir, ayrıca dizide tümör % 88 oranında diafragma altında yerleşim gösterirken yaşayan 5 vakanın 4'ünde yerleşim yeri diafragma üzerindedir. Bu bölgedeki yerleşim, prognozu iyi yönde etkileyen diğer bir faktördür.

Summary

Histopathologic studies and clinical analysis in 56 children with primary neuroblastoma seen at Hacettepe Children's Hospital during the last 9 year was carried out to evaluate roles related to age, site, histologic features, clinical Staging and survival of more than 4 years. In 44 % of the cases, the tumor showed the histologic pattern of grade-III and half of these cases had the clinical stage of 4.

Five out of 56 cases are still alive and in three of them the diagnosis was established under the age of one. Histologic grade were I and II in survivors. Maturation appeared to be a good prognosis. In 88 % of the cases, tumors were below the diaphragm. In 4 out of 5 surviving patients tumors were above the diaphragm. This findings illustrates the role of the primary site affecting the survival rate.

KAYNAKLAR

1. Beckwith, J. B., and Martin, R. F.: Observations on the histopathology of neuroblastomas. J. Pediat. Surg. **3:** 106-110, 1968.
2. Carvalho, L.: Spontaneous regression of an untreated neuroblastoma. Brit. J. Ophthal. **52:** 832, 1973.
3. Chao, J. H., Nelson, P., Schmitz, R. L., and Christian J. R.: Survival after neuroblastoma with wide-spread metastasis. Am. J. Dis. Child. **97:** 223-227, 1959.
4. Çevik, Namık: Kişisel konuşma.
5. D'Angio, G. J., Evans. A. E., and Koop. C. E.: Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis.: Lancet: **22:** 1046-1049, May 1971.
6. Douglas, R., Nesbit, M. E. and Kriviti W.: Cure of three patients who had skeletal metastases in disseminated neuroblastoma Pediat. **41:** 47-51, 1968.
7. Dyke, P. C., Mulkey. D. A.: Maturation of ganglioneuroblastoma to gangiloneuroma. Cancer **20:** 1343-49, 1967.
8. Evans, A. E., D'Angio, G. J., and Randolph, J.: A proposed staging for children with neuroblastoma. Cancer **27:** 374-378, 1971.
9. Evans, R. W.: Histological appearances of tumors. Ed. 2. Edinburg E and S Livingstone Ltd. 1966. pp. 288-300.
10. Everson, T. C. and Cole, W. H.: Spontaneous Regression of Cancer. Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1966. pp. 11-87.
11. Eyre, Brook, A. L., and Hewer, T. F.: Spontaneous disappearance of neuroblastoma with maturation to ganglioneuroma. J. Bone Joint Surg. **44:** B: 886-890, 1962.
12. Filler, R. M. Traggis, D. G., Jaffe N. et al.: Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. J. Pediat. Surg. **7:** 136-143, 1972.
13. Goldman, R. L., Winterling, A. N., Winterling, C. C.: Maturation of tumors of the sympathetic nervous system: Report of long term survival in two patient, one with disseminated osseous metastases and review of cases from the literature. Cancer, **18:** 1510-1516, 1965.
14. Griffin, M. E. and Bolande, R.: Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneuroma. Pediatrics **43:** 377-382, 1969.
15. Gross, R. E., Farber, S., and Martin, L. W.: Neuroblastoma sympatheticum; a study and report of 217 cases. Pediatrics. **23:** 1179-1191, 1959.
16. Haber, S. and Bennigton, J. L.: Maturation of congenital extra-adrenal neuroblastoma Arch. of Path. **76:** 121-125, 1963.
17. Hughes, M., Marsden, H. B., and Plmer, M. K.: Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer. **34:** 1706-1711, 1974.
18. King, R. L., Storaash, J. P. and Bolande, R. P. Neuroblastoma: Review of 28 cases and presentation of 2 cases with metastases and long survival. Am. J. Roentgen. **85:** 733-747, 1971.
19. Kissane, J. M.: Pathology of infancy and childhood. Second. ed. C. V. Mosb. Company 1975, pp. 770-777.
20. Kissane, J. M. and Ackerman, L. V.: Maturation of tumors of the Sympathetic nervous system J. Fac. Radiologist. **7:** 109-114, 1955-1956.
21. Lauder, I. and Aherne, W.: The significance of lymphocytic infiltration in neuroblastoma Br. J. Cancer **26:** 321-329, 1972.

22. Makinen, J.: Microscopic pattern as a quide to prognosis of neuroblastoma in childhood. Cancer **29:** 1637-1646, 1972.

23. Schwartz, A. D., Zadeh, M. D., Lee H. and Swaney, J.: Spontaneous regression of disseminated neuroblastoma J. Pediat. **85:** 760-763, 1974.

24. Smithers, D. W. Maturation in human tumors. Lancet **2:** 349, 1969.

25. Sutow, W. W., Vietti, T. J., and Fernbach D. J.: Clinical pediatric oncology C. V.: Mosby Company Saint Louis 1973 pp. 384-410.

26. Swaen, G. J. V., Slooff, J. L. and Stoclinga, G. B. A.: A differentiating neuroblastoma J. Pathol. Bacteriol. **90:** 33-336, 1965.

27. Visfeldt, J.: Transformation of sympathicoblastoma into ganglioneuroma. Acta Path. Microbiol Scand. **58:** 414-428, 1963.

28. Wahl, H. R.: Neuroblastoma with study of a case illustrating the three types that arise from the sympathetic nervous system. J. Med. Res. **30:** 205-260, 1914.

29. Wilkerson, J. A., Van de Water, J. M., Goepfert, H.: Role of embryonic induction in benign transformation of neuroblastoma. Cancer **20:** 1335-1342, 1967.

30. Willis, R. A.: Pathology of tumors. Fourth ed. Burtervorths. 1967. pp. 857-883.

31. Wilson, L. M. K., Draper, G. J.: Neuroblastoma, its natural History and prognosis. A. study of 487 cases. Brit. Med. J. **3:** 301-307, 1974.

32. Yıldız, H.: Çocukluk çağında nöroblastoma, 144 vakanın retrospektif incelemesi. H. Ü. T. F. Çocuk Sağ. Enst. (Uzmanlık tezi), 1975.

33. Young; J. L., Miller, R. W.: İncidence of malignant tumors in US children. J. Pediat. **86:** 254, 1975.