

Nöroblastik Tümörlerde Shimada Klasifikasyonunun Prognostik Öneminin Değerlendirilmesi

Dr. Şennur İlvan *, Dr. Sergülen Dervişoğlu *, Dr. Figen Aksoy *, Dr. İnci Yıldız **, Dr. Lebriz Soycan **

ÖZET

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1977-1992 yılları arasında tanı almış 54 adet nöroblastom olgusu Shimada klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Histopatolojik bulgulara ek olarak yaş ve mitozun da gözönüne alındığı prognostik gruplamada sağkalım oranları iyi prognostik grupta % 85.7, kötü prognostik grupta % 3 bulundu ($p<0.001$). Bu klasifikasyonun iki gözlemci arasındaki uyum oranı histolojik gruplamada % 96,3 prognostik gruplamada %100 olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Nöroblastom, histopatoloji, prognoz.

GİRİŞ

İndiferansiye nöroblastom ile tamamen diferansiye benign ganglionöromun orijinleri aynı olup nöroblastik tümörlerin iki ayrı ucunu oluşturmaktadırlar. Bu iki antite arasında değişik diferansiyasyon derecesindeki nöroblastomlar ile her ikisinin de özelliklerini içerebilen ganglionöroblastomlar mevcuttur (1,2).

Nöroblastik tümörler diferansiyasyon süreci içinde olduklarından, aynı tümörde veya değişik tümörlerde birbirinden çok farklı ara formlar görülebilir. Bu nedenle nöroblastik tümörlerin terminoloji, klasifikasyon ve grade'lenmesinde çelişki ve zorluklar yaşanmakta ve bunlar günümüzde de hala devam etmektedir. Kullanılan terminoloji aynı olsa bile bazen aynı grup içine alınan tümörleri tanımlamada kullanılan kriterler de değişebilmektedir (1,3-7). Bu tümörlerde histolojik tablo ile prognoz arasındaki ilişkinin anlaşılmasından sonra nöroblastlardaki nukleus büyümesi, nukleol belirginliği, sitoplazma genişlemesi gibi bulgular yanısıra, rozet ve fibril yapımı da değerlendirilerek çeşitli gradeleme sistemleri geliştirilmiştir (8). Nöroblastlardaki diferansiyasyon bulguları ve stromal komponentin yanısıra yaş ve mitozun da değerlendirildiği Shimada ve arkadaşlarının (2) önerdiği klasifikasyon prognostik belirleyiciliği açısından pek çok araştırmacı tarafından kabul görmekte ve uygulanmaktadır (4,6,9-11). Bununla birlikte bazı araştırmacılar mitotik hücrelerin sayımının zaman alıcı olması nedeni ile bu klasifikasyonun ileride terkedilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (12).

* İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Patoloji AD

** İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. ÇocukSağlığı ve Hastalıkları AD

SUMMARY

The prognostic significance of Shimada classification in neuroblastic tumors

In our study 54 cases of neuroblastoma diagnosed between 1977-1992 at our department were reevaluated according to Shimada classification. In the prognostic groups, distinguished according to histopathologic features, age and mitotic activity, the survival rates were 85.7% in favorable group and 3% in unfavorable group ($p<0.001$). We assessed interobserver concordance in this classification; the agreement rate was 96.3% in histologic grouping and 100% in prognostic grouping.

Key words: Neuroblastoma, histopathology, prognosis.

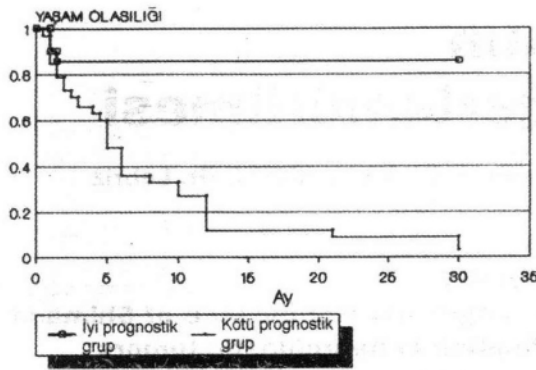
Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 54 adet nöroblastom olgusu Shimada klasifikasyonuna göre değerlendirilmiş, bu klasifikasyonun prognostik önemi, gözlemciler arasında gösterdiği uyum ve uygulama bilirliliği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

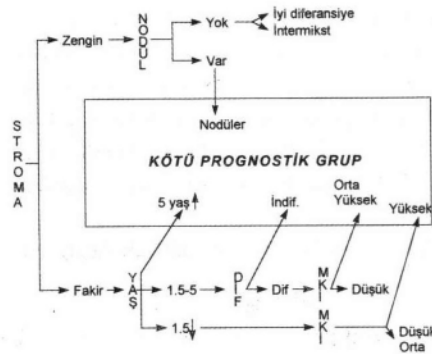
Çalışmamızda 1977-1992 yılları arasında Anabilim Dalı'mızda tanı almış en az 2 yıl takipli 54 adet nöroblastom olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Olgularımızın 31'i geniş cerrahi eksizyon, 23'ü biyopsi ile tanı almıştır. Örneklemenin çok az, dokunun ileri derecede nekrotik ve artefaktlı olduğu olgular, metastaz



Resim 1: Stromadan zengin, intermikst tip nöroblastom olgumuzda değişik diferansiyasyon derecesindeki nöroblastlar, immatür ganglion hücreleri ve arada nöropil izlenmekte (HE,x200)



Şekil 1: Nöroblastik tümörlerde Shimada klasifikasyonu (2).



Şekil 2: Shimada klasifikasyonuna göre belirlenen prognostik grupların yaşam eğrileri.

tik lezyondan alınan biyopsi ile tanı konulmuş olgular çalışmaya alınmamıştır. Olgularımıza ait hematoksilen eozin boyalı kesitler pediatrik tümör patolojisi konusunda deneyimli 2 patoloj tarafından birbirlerinden bağımsız olarak Shimada ve arkadaşlarının (2) prognostik klasifikasyonuna göre değerlendirilmiştir. Bu sınıflamada olgular Schwann hücresi, perinöral ve endonöral elemanlar gibi stromal komponentlerin varlığına göre "stromadan fakir" ve "stromadan zengin" olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Stromadan zengin grup klasik nöroblastom sınıflamasında ganglionnöroblastoma karşılık gelmekte olup, immatür nöroblastik elemanların makroskopikve/veya mikroskopik dağılımlarına göre "iyi diferansiyel", "intermikst" ve "nodüler" olmak üzere 3 alt gruba ayrılmaktadır. İyi diferansiyel alt grupta ganglionnöromatöz doku içinde çok az sayıda ve rastgele

5000 hücredeki MKH sayısı	MKİ sınıfı
<100	Düşük
100-200	Orta
>200	Yüksek

MKH: Mitoz ve karyoreksis gösteren hücre
MKİ: Mitoz-karyoreksis indeksi

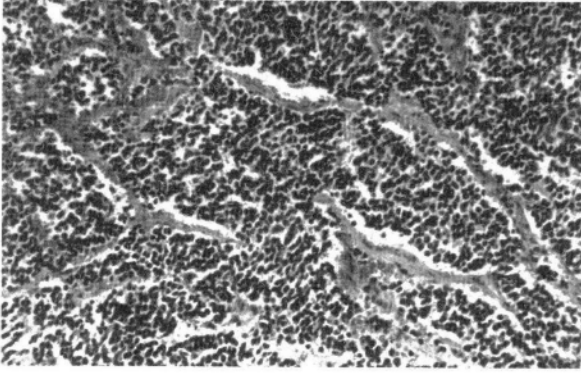
Tablo I: MKH sayısına göre MKİ sınıflarının belirlenmesi

dağılmış nöroblastik hücreler mevcuttur. İntermikst alt grupta nöroblastik hücreler iyi sınırlı kümeler oluşturmaktadır (resim 1). Nodüler alt grupta ise matür matriks içinde, makroskopik olarak da görülebilen bir veya birden fazla stromadan fakir nöroblastom kitlesi mevcuttur. Stromadan fakir grup ise diferansiyasyon gösteren nöroblastların oranına göre "indifferansiyel" ve "diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastların oranına göre "indifferansiyel" ve "diferansiyasyon bulguları gösteren" olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Burada nükleusun büyümesi, sitoplazmanın genişlemesi, sitoplazma eozinofilisinin artması ve sınırlarının belirginleşmesi, sitoplazmik uzantılar diferansiyasyon bulguları olarak kabul edilmektedir. İntifferansiyel alt grup immatür nöroblastlardan yapıları olup % 5 den az oranda diferansiyel hücre içerebilmektedir (resim 2). Diferansiyasyon bulguları gösteren alt grup ise % 5 veya daha fazla oranda değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren nöroblastik hücrelerden oluşmaktadır (resim 3). Stromadan fakir grupta rastgele seçilen alanlarda 5000 hücredeki mitoz ve karyoreksis gösteren hücreler sayılarak düşük, orta, yüksek olmak üzere 3 grup mitoz-karyoreksis indeksi (MKİ) belirlenmektedir (tablo I). Shimada klasifikasyonunda histopatolojik bulgulara ilave olarak hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve MKİ gözönüne alınarak "iyi" ve "kötü" olmak üzere 2 prognostik grup oluşturulmaktadır. Stromadan zengin tümörlerin iyi diferansiyel ve intermikst tipi ile stromadan fakir tümörler grubunun 1.5 yaş altında, düşük-orta MKİ gösteren olguları ve diferansiyasyon bulguları gösteren alt gruptaki 1.5-5 yaş arası düşük MKİ'li olgular iyi prognostik gruba alınmaktadır. Kötü prognostik grupta ise stromadan zengin grubun nodüler alt tipi ile, stromadan fakir gruptaki tüm 5 yaş üzerindeki olgular, yüksek MKİ'li 1.5 yaş altı olgular, diferansiyasyon bulguları gösteren grubun orta veya yüksek MKİ'li 1.5-5 yaş arası olguları ve 1.5-5 yaş arası indifferansiyel olgular mevcuttur (şekil 1).

İstatistiksel incelemelerde log-rank testi kullanılmış, yaşam eğrisi Kaplan-Meier metoduna göre çizilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 54 nöroblastom olgusunun yaşları 22 gün ile 13 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 23.5 aydır. Olguların % 25,9'u 1 yaş altında, % 81,5'i ise ilk 5 yaşındadır. Erkek/kız oranı 1,45/1, sağkalım oranı % 35,2 dir. Olgularda en kısa izleme süresi 2 yıl, en uzun izleme süresi 14 yıldır. Shimada'ya göre yapılan histolojik gruplamada (tablo II), stromadan fakir grupta 50, stromadan zengin grupta ise 4 olgu saptandı, sağkalım oranları sırası ile % 32 ve % 75 bulundu, aradaki farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Stromadan fakir grubun diferansiyasyon bulguları gösteren alt grubunda (36 olgu) sağkalım oranı % 41,7, indifferansiyel alt grupta (14 olgu) ise % 7,1 olup



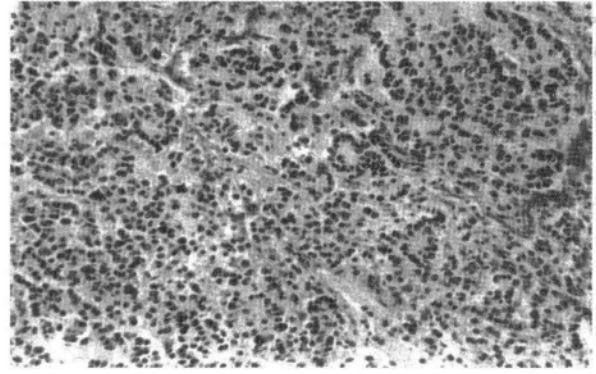
Resim 2: Stromadan fakir indifferansiyasyon nöroblastom olgumuzda küçük hiperkromatik nüveli hücreler ve arada ince fibrovasküler septumlar mevcut (HE, x200)

aradaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Stromadan zengin gruptaki 4 olgunun 3'ü yaşamaktadır. Ölen 1 olgu nodüler tiptir. MKİ'e göre olgularımız gruplandırıldığında MKİ yükseldikçe sağkalım oranının azaldığı görüldü. MKİ sınıfı düşük olan grupta (17 olgu) sağkalım oranı % 82,4, orta olanda (19 olgu) % 21,1, yüksek olanda (18 olgu) ise % 5,6 olup aradaki fark anlamlıdır ($p < 0,001$). Prognostik gruplamada ise iyi prognostik (21 olgu) ve kötü prognostik (33 olgu) gruplar arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). İyi prognostik grupta sağkalım oranı % 85,7 iken bu oran kötü prognostik grupta % 3'e düşmektedir (şekil 2).

Olgularımız pediatrik tümör patolojisi konusunda deneyimli 2 patolog tarafından birbirlerinden bağımsız olarak Shimada klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde histolojik gruplamada 2 olguda, MKİ sınıfının belirlenmesinde 3 olguda uyumsağlanamadı. Prognostik gruplamada ise uyum % 100 bulundu. Farklı tanıları alan olgular her iki patolog tarafından birlikte değerlendirilerek kesin tanıya varıldı.

TARTIŞMA

Nöroblastomda diferansiyasyon derecesinin prognoz ile ilişkisinin anlaşılması 1912 yılına daynamaktadır. Bu tarihlerde rozet ve fibril yapımı, daha sonraki yıllarda hücrenin büyümesi diferansiyasyon bulgusu olarak değerlendirilmiştir (7,13). Bu gözlemlere karşın, histolojik diferansiyasyon derecesi ile yaşam süresi arasındaki kesin ilişkinin gösterilmesi Beckwith ve Martin (14) tarafından başarılmıştır. Daha sonra bu yöndeki çalışmalar artmış, diferansiyasyon bulgularının kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildiği çeşitli histolojik sınıflamalar geliştirilmiştir (3,7). Shimada ve arkadaşlarının (2) histopatolojik bulgular yanısıra hastanın yaşını da değerlendirdikleri prognostik sınıflaması oldukça ilgi toplamıştır. Araştırmacılar nöroblastlarda diferansiyasyon bulgularına ek olarak daha önce üzerinde pek durulmamış Schwann hücresi, perinöral ve endonöral elemanlar gibi stromal komponentleri ve mitozu da değer-



Resim 3: Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom olgumuzda rozet yapıları ve arada nöropil görülmekte (HE, x200).

lendirmişlerdir. Olgularımız Shimada klasifikasyonuna göre değerlendirildiğinde, yaş ve mitozun da gözönüne alındığı prognostik gruplamada, iyi ve kötü prognostik gruplardaki olguların sağkalım oranlarının birbirinden çok farklı olduğu görüldü. Sağkalım oranı iyi prognostik grupta % 85,7 iken, kötü prognostik grupta % 3'tür. Shimada ve arkadaşlarının (2) çalışmasında bulunan sağkalım oranları bizim sonuçlarımıza çok yakın olup, iyi prognostik grupta % 87, kötü prognostik grupta % 3 bulunmuştur.

Schwannian stroma varlığına göre oluşturulan histolojik gruplamada olgularımızın 50'sinin stromadan fakir, 4'ünün stromadan zengin olduğu görüldü. Stromadan zengin grup tüm olgularımızın % 7,4'ünü oluşturmaktadır. Çeşitli serilerde bu oran % 10-20 olarak bildirilmektedir (2,10,11). İki gruptaki sağkalım oranlarımız Shimada ve arkadaşlarının (2) çalışmasında saptanan oranlara (% 47 ve % 67) oldukça yakın olup, stromadan fakir grup için % 32, stromadan zengin grup için % 75 olarak bulundu, ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p > 0,05$). Stromadan zengin grup, klasik nöroblastom sınıflamasında ganglionnöroblastoma karşılık gelmektedir. Bu grupta nodüler alt tip dışında diğer 2 alt tipin (iyi diferansiyasyon ve intermikst) prognozu iyidir (2,15). Nodüler alt tipin prognozunun kötü olması, stromadan zengin grubun sağkalım oranını düşürmektedir.

Shimada ve arkadaşları (2), stromadan fakir grubu nöroblastlardaki diferansiyasyon bulgularına göre "diferansiyasyon bulguları gösteren" ve "indifferansiyasyon" olmak üzere 2 gruba ayırmışlar ve bu gruplardaki sağkalım oranlarını sırasıyla % 72 ve % 36 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da bu oranlar daha düşük olarak bulundu (% 41,7, % 7,1) Ancak aradaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$).

Çalışmamızda MKİ grupları arasında da sağkalım yönünden anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Yüksek, orta ve düşük MKİ gruplarında saptadığımız sağkalım oranlarının (sırasıyla % 82,4, % 21,1 ve % 5,6) Shimada ve

arkadaşlarının (2) bulduğu sonuçlarla uyumlu olduğu görüldü.

Histolojik gradeleme sistemlerinin prognostik değerleri kadar, patoloğlar arasında gösterdikleri uyum ve uygulanabilirlikleri de önemlidir. Joshi ve arkadaşları (11), 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada Shimada klasifikasyonunun patoloğlar arası uyumunu araştırmışlardır. Bu çalışmada olguların stromadan zengin-stromadan fakir olarak ayırımında ve bunların alt gruplarının belirlenmesinde uyumun % 100, MKİ sınıfının tespitinde % 95, prognostik gruplamada % 98 olduğu saptanmıştır. stromadan fakir olguların alt gruplarının belirlenmesinde % 96.3, MKİ sınıfının tespitinde ise % 94.4, prognostik gruplamada % 98 olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda gözlemciler arası uyum olguların Shcwannian stroma miktarına göre ayırımlarında ve prognostik gruplamada % 100, stromadan fakir

olguların alt gruplarının belirlenmesinde % 96.3, MKİ sınıfının tesbitinde ise % 94.4 olarak bulundu. Stromadan fakir olguların alt gruplamasında 2 olguda uyum sağlanamadı. Ancak, yaş ve MKİ gözönüne alınarak yapılan prognostik grublamada bu olgular her iki araştırmacı tarafından da kötü prognostik gruba alındı. MKİ sınıfının sınıfının tespitinde 3 olguda uyumsuzluk gözlemlendi. Bu olguların histolojik tipleri ve yaşları dikkate alınarak prognostik gruplama yapıldığında her iki araştırmacı tarafından da aynı gruba alınmıştır. MKİ sınıfının farklı olması burada prognostik grubu değiştirmemiştir.

Sonuç olarak iyi ve kötü prognostik gruplar arasındaki sağkalım farkının belirgin ve gözlemciler arası uyumun yüksek olması yanısıra terminoloji birliğine ulaşılması yönünden Shimada klasifikasyonunun rutin çalışmada uygulanabileceği inancındayız.

	Olgu sayısı (n)	Sağkalım oranı (%)
<u>Histolojik grup</u>		
Stromadan fakir grup	50	32.0
Diferansiyasyon bulguları gösteren	36	41.7
İndiferansiye	14	7.1
Stromadan zengin grup	4	75.0
İyi diferansiye	-	-
İntermisk	3	100.0
Nodüler	1	0.0
<u>Mitoz-karyoreksis sınıfı</u>		
Düşük	17	82.4
Orta	19	21.1
Yüksek	18	5.6
<u>Prognostik grup</u>		
İyi prognostik	21	85.7
Kötü prognostik	33	3.0

Tablo II: Olgularımızın Shimada klasifikasyonuna göre dağılımı

KAYNAKLAR

1. Joshi VV, Silverman JF, Altshuler G, et al. Systematization of primary histopathologic and fine-needle aspiration cytologic features and description of unusual histopathologic features of neuroblastic tumors. A report from the Pediatric Oncology Group. *Hum Pathol* 1993; 24:493-504.
2. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:405-416.
3. Hughes M, Marsden HB, Palmer MK. Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer* 1974;34:1706-1711.
4. Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, et al. Recommendations for modification of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Shimada classification. A clinicopathologic study of 213 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1992; 69:2183-2196.
5. Joshi VV, Rao QV, Cantor AB, Altshuler G, Shuster JJ, Castleberry RP. Modified histologic grading of neuroblastomas by replacement of mitotic rate with mitosis karyorrhexis index. A clinicopathologic study of 223 cases from the Pediatric Oncology group. *Cancer* 1996; 77:1582-1588.
6. Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, et al. Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. A clinicopathologic study of 211 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1992;69:2197-2211.
7. Makinen J. Microscopic patterns as a guide to prognosis of neuroblastoma in childhood. *Cancer* 1972;29:1637-1646.
8. Keley DR, Joshi VV. Neuroblastoma and related tumors. In Parham DM (ed). *Pediatric Neoplasia*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996;105-152.
9. Evans AE., D'Angio GJ, Proper K, Anderson J, Hann HL. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987;59:1853-1859.
10. Gansler T, Chatten J, Varello M, Bunin GR, Atkinson B. Flow cytometric DNA analyses of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. *Cancer* 1986;58:2453-2458.
11. Joshi VV, Chatten J, Sather HN, Shimada H. Evaluation of the Shimada classification in advanced neuroblastoma with a special reference to the mitosis-karyorrhexis index: A report from the Childrens Cancer Study Group. *Mod Pathol* 1991;4:139-147.
12. Oppedal BR, Storm-Mathisen I, Lie SO, Brandtzaeg P. Prognostic factor in neuroblastoma. Clinical, histopathologic and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer* 1988;62:722-780.
13. Gitlow SE, Dziedzic LB, Strauss L, Greenwood SM, Dziedzic SW. Biochemical and histologic determinants in the prognosis of neuroblastoma. *Cancer* 1973;32:898-905.
14. Beckwith JB, Martin RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. *J Pediatr Surg* 1968;3:106-110.
15. Aoyama C, Qualman SJ, Regan M, Shimada H. Histopathologic features of composite ganglioneuroblastoma. Immunohistochemical distinction of the stromal component is related to prognosis. *Cancer* 1990;65:255-264.