

NÖROBLASTOM OLGULARIMIZIN MODİFİYE SHIMADA YÖNTEMİYLE HISTOPATOLOJİK SINIFLANDIRILMASI (35 OLGU, RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)

Dr. Safiye AKTAŞ*, Dr. Ragıp ORTAÇ*, Dr. Gülden DİNİZ*, Dr. Ayşe ERBAY**, Dr. İrfan KARACA***, Dr. Nazihat KIZILAY****, Dr. Canan VERGİN*****

ÖZET: Nöroblastik tümörler farklı organlarda gelişen, karışık makroskopik ve mikroskopik özellikler içeren heterojen bir tümör grubudur. "Children's Cancer Group" ve "Paediatric Oncology Group" nöroblastomlarda (NB) risk kategori sistemi geliştirmişlerdir. Bu sistemde yaş, N-myc amplifikasyonu, iyi ya da kötü histoloji (favourable/unfavourable histology) ve DNA ploidisine dayanılarak düşük, ara ve yüksek risk grupları saptanıp tedavi kararı verilmektedir. Uluslararası NB komitesi iyi ve kötü histolojiyi saptamada morfolojik özelliklere ve yaşa dayalı modifiye Shimada sınıflandırmasını geliştirmiştir. Bu çalışmada modifiye Shimada sınıflaması temeline dayanarak 35 adet NB olgusu histopatolojik olarak tekrar gözden geçirilmiş ve olgular diferansiyasyon, mitotik karyorektik indeks (MKİ) ve yaş parametrelerine dayanılarak iyi ve kötü histoloji olarak sınıflandırılmıştır. 30 olgu (%85.7) kötü histoloji, 5 olgu (%14.3) iyi histoloji grubunda değerlendirilmiştir. Evre, prognoz ve sağkalımla ters ilişkili, iyi ve kötü histoloji ayırımı prognoz, evre ve tedaviye yanıtla ilişkili saptanmıştır. Ayrıca diferansiyasyon derecesi sağkalım ile ters ilişkili bulunmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Nöroblastom, modifiye Shimada sınıflaması, histoloji

SUMMARY: HISTOPATHOLOGIC CLASSIFICATION OF NEUROBLASTOMAS BY MODIFIED SHIMADA SYSTEM (A RETROSPECTIVE STUDY WITH 35 CASES): Neuroblastic tumors are a heterogen group of tumors occurring in different organs having varying mixed macroscopic and microscopic features. Children's Cancer Group and Paediatric Oncology Group had represented a risk categorisation system for neuroblastomas (NB). In this system, low, intermediate and high risk groups are classified and treated depending on age, myc-N amplification, favourable/unfavourable histology and DNA ploidy. International Neuroblastoma Committee had improved modified Shimada classification to determine favourable/unfavourable histology groups. In this study the histopathology of 35 NB cases were reviewed and classified according to the modified Shimada classification system depending on age, degree of differentiation and mitotic/caryorrhectic index. Thirty (85.7%) cases were in unfavourable histology group, while 5 cases (14.3%) were in favourable histology group. Stage was found in negative relationship with survival and prognosis, favourable/unfavourable histology classification was related with prognosis, stage and response to therapy. Differentiation status was in negative relationship with survival.

KEY WORDS: Neuroblastoma, modified Shimada classification, histology

GİRİŞ

Nöroblastik tümörler (NT) farklı bölgelerde gelişen, karışık makroskopik ve mikroskopik özellikler içeren heterojen bir tümör grubudur. Bu nedenle tanımsal ve prognostik bir sınıflandırmayı basit, kolay öğrenilebilir ve uygulanabilir hale getirmek oldukça zordur (1). "Children's Cancer Group" ve "Paediatric Oncology Group" nöroblastomlarda (NB) risk kategori sistemi geliştirmişlerdir (Tablo 1). Bu sistemde yaş, n-myc amplifikasyonu, iyi ya da kötü histoloji (favourable/unfavourable histology) ve DNA ploidisine dayanılarak düşük ara ve yüksek risk grupları saptanıp tedavi kararı verilmektedir (2). Uluslararası NB komitesi iyi ve kötü histolojiyi saptamada morfolojik özelliklere ve yaşa dayalı modifiye Shimada sınıflandırmasını geliştirmiştir (3).

Bu çalışmada modifiye Shimada sınıflaması temeline dayanarak 35 adet NB olgusu histopatolojik olarak tekrar gözden geçirilmiş ve olgular diferansiyasyon, mitotik karyorektik indeks (MKİ) ve yaş parametrelerine dayanılarak iyi ve kötü histoloji olarak sınıflandırılmıştır. Bu parametrelerin prognozları ve sağkalım süreleriyle ilişkisi araştırılmıştır.

| TABLO 1: NB RİSK KATEGORİ SİSTEMİ (2) | | | | | |
|---------------------------------------|-----------|------|-----------|-------------------|------------|
| Risk Grubu | INSS Evre | Yaş | N-myc amp | Shimada histoloji | DNA Ploidi |
| Düşük | 1 | 0-21 | Herhangi | Herhangi | Herhangi |
| | 2A-2B | <1 | Herhangi | Herhangi | Herhangi |
| | 2A-2B | >1 | - | Herhangi | Herhangi |
| | 2A-2B | >1 | - | İyi | Herhangi |
| | 4S | <1 | - | İyi | >1 |
| Orta | 3 | <1 | - | İyi | >1 |
| | 3 | >1 | - | İyi | Herhangi |
| | 4 | <1 | - | İyi | >1 |
| | 3-4 | <1 | - | İyi | 1 |
| | 3-4 | <1 | - | Kötü | >1 |
| | 4S | <1 | - | Kötü | Herhangi |
| | 4S | <1 | - | İyi | 1 |
| Yüksek | 2A-2B | >1 | + | Kötü | |
| | 3 | 0-21 | + | Herhangi | Herhangi |
| | 3 | >1 | - | Kötü | Herhangi |
| | 4 | >1 | Herhangi | Herhangi | Herhangi |
| | 4 | <1 | + | Herhangi | Herhangi |
| | 4S | <1 | + | Herhangi | Herhangi |

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1991-2000 yılları arasında hastanemizde tanı konulan, tedavi ve izlemleri yapılan NT grubu hastalardan 35 adet NB olgusu incelenmiştir. Bu olgulara ait H-E boyalı 2-10 adet histopatolojik kesit, 3 patoloji uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak tekrar değerlendirilmiş ve modifiye Shimada sınıflaması kriterlerine göre iyi ve kötü histoloji grupları belirlenmiştir. Tümör diferansiyasyonu indifferansiyasyon, az diferansiyasyon ve diferansiyasyon olan olarak 3 grupta toplanmıştır (Resim 1,2,3,4). Zeminde hiç nöroepitel içermeyen, küçük yuvarlak ya da pleomorfik büyük indifferansiyasyon hücre-

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Onkoloji Grubu, İzmir

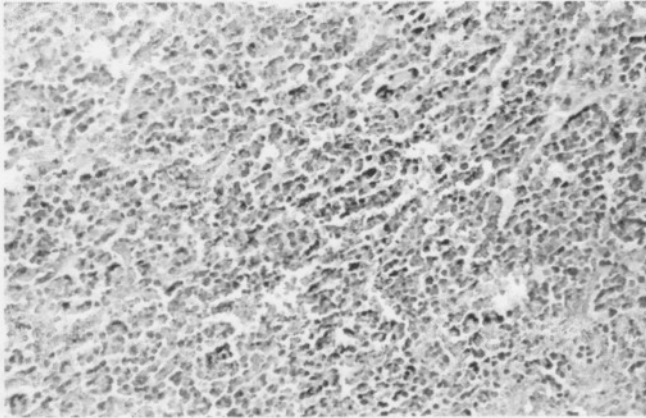
* Patoloji Bölümü

** Pediatrik Onkoloji Bölümü

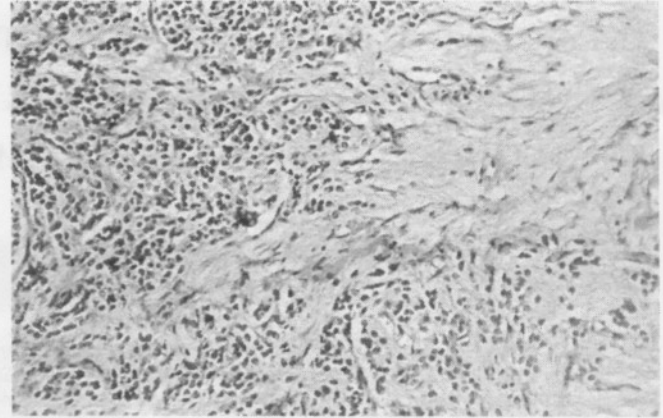
*** Çocuk Cerrahisi Bölümü

**** Radyoloji Bölümü

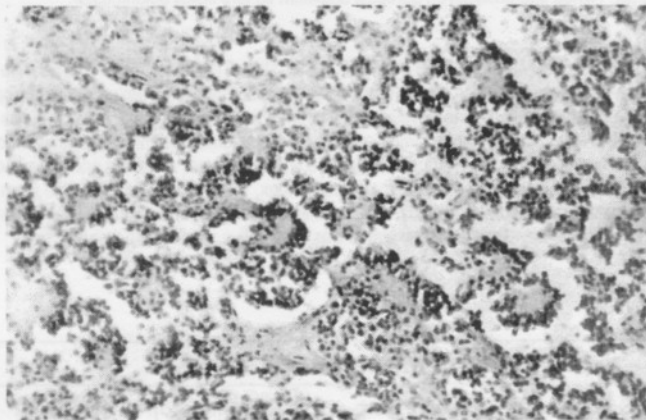
***** Pediatrik Hematoloji Bölümü



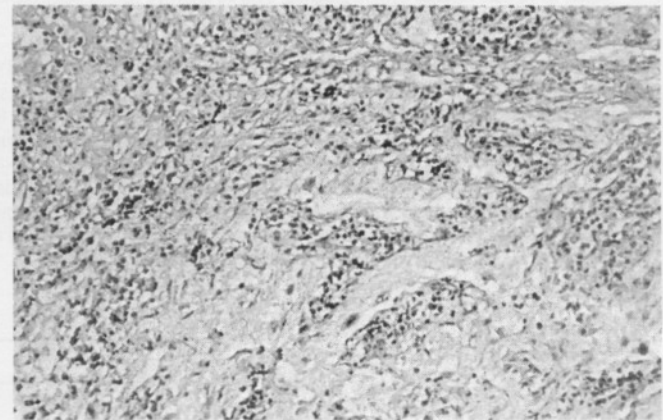
Resim 1: İndiferansiye NB, (H.E x100)



Resim 4: Diferansiye olan NB, (H.E x100)



Resim 2: Az diferansiye NB, (H.E x100)



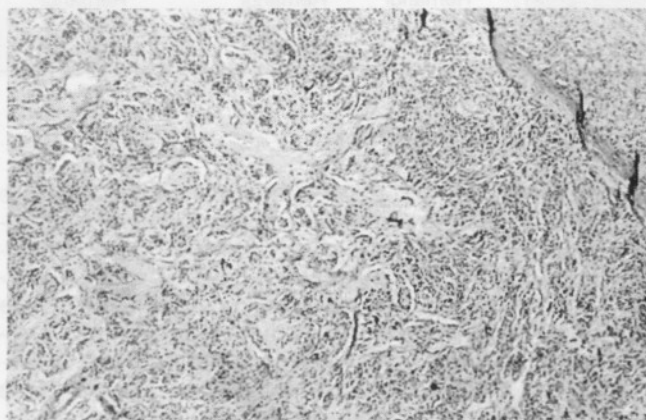
Resim 5: GNB, intermikst, (H.Ex 100)

lerden oluşan tümörler indiferansiye olarak değerlendirilken, zeminde nöropil içeren yuvalar halinde diferansiyasyon bulgusu göstermeyen küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümörler ile %5'in altında diferansiyasyon gösteren tümörler az diferansiye ve oldukça çok sayıda ara ya da ganglion hücrelerine benzer final düzeyde sayıca %5'den fazla diferansiyasyon gösteren nöroblastları içeren tümörler diferansiye olan NB olarak değerlendirildi. Ganglionöroblastom (GNB) (Resim 5) ve ganglionörom (GN)'lar sınıflandırılmadı.

MKI oranı hesaplaması düşük, ara ve yüksek olarak 3 grupta değerlendirilmiştir. MKI'nin sağlıklı olarak saptanabil-

mesi için nekroz, kanama, takip ve ezilme artefaktı içermeyen alanlar x400 büyük büyütme alanında sayılmıştır. 5000 hücredeki mitotik karyorektik hücre sayısı saptanmıştır (Resim 6). Mitotik figürdeki ve karyorektik, apoptotik görünümdeki hücrelerin tümü sayıldı. Daha pratik sayım yapabilmek için bir büyük büyütme alanındaki hücre sayısı saptanıp (hücreden seyrek, orta sayıda hücreli ve hücreden yoğun alanlar sırasıyla 200, 400, 800 hücre gibi) 5000 hücreye tamamlayacak kadar alanda (6-25 alan) sayım yapılmıştır. Yüzde 2'nin altı (100 ↓ / 5000 hücre) düşük, %2-4 arası (100-200 / 5000 hücre) orta, %4'ün üzeri (200 ↑ / 5000) yüksek MKI olarak kabul edilmiştir.

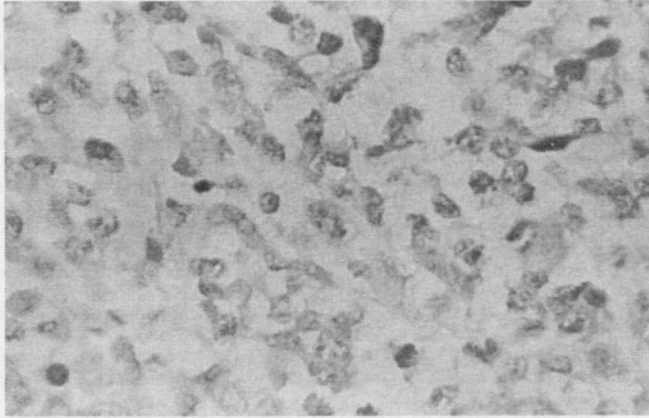
Hastaların yaşı da göz önüne alınıp Tablo 2'ye göre iyi ve kötü histoloji olarak sınıflama yapıldı. SPSS programında tanımlayıcı ve dağılımsal değerlendirme yapıp, Kaplan-Meier



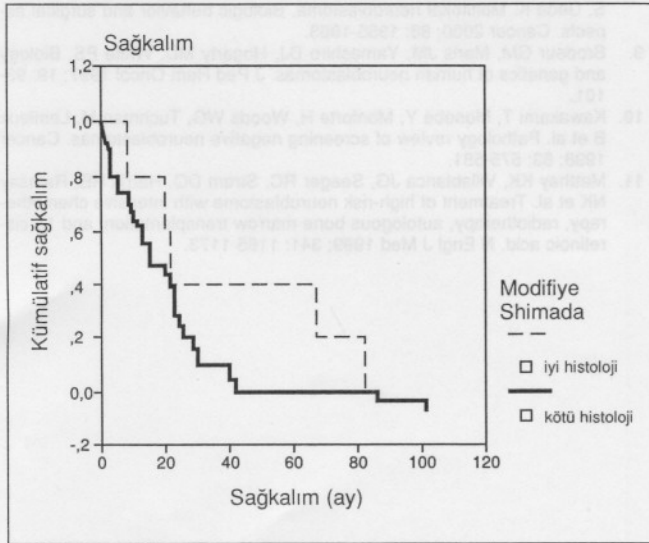
Resim 3: Diferansiye olan NB, (H.E x40)

TABLO 2: MODİFİYE SHİMADA SINIFLANDIRMASI (1)

| Yaş (yıl) | Diferansiyasyon (dif) | MKI | Prognostik Kategori |
|-----------|-----------------------|--------------|---------------------|
| <1.5 | indif | herhangi | kötü histoloji |
| <1.5 | az dif, dif olan | düşük, orta | iyi histoloji |
| <1.5 | herhangi | yüksek | kötü histoloji |
| 1.5-5 | indif, az dif | herhangi | kötü histoloji |
| 1.5-5 | dif olan | düşük | iyi histoloji |
| 1.5-5 | dif olan | orta, yüksek | kötü histoloji |
| >5 | herhangi | herhangi | kötü histoloji |



Resim 6: NB'da artmış MKI (H.Ex 400)



Şekil 1: İyi-kötü histoloji ayrımına dayalı Kaplan Meier sağkalım eğrileri (4).

sağ kalım analizi, Pearson korelasyon analizi ve multivariate stepwise regression analizi uygulandı.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan 35 olgunun 17'si kız (%48.6), 18'i erkektir (%51.4). İki olgu evre I, 1 olgu evre II iken 15 olgu (%42.9) evre III ve 17 olgu (%48.6) evre IV'dür. Olguların 32'si (%91.4) adrenal lokalizasyonludur. Yaş ortalaması 3.23(2.12 (1 ay-7 yaş)'dir. Yirmi olgu (%57.1) tedaviye iyi yanıt kabul edilirken, 15 olgu (%42.9) tedaviye kötü yanıt ya da refrakter kabul edilmiştir. Bir ile 104 aylık izlemde olguların 14'ü (%40) sağ iken 21 tanesi (%60) ex olmuştur.

Modifiye Shimada sınıflandırmasına göre yeniden değerlendirilen olgularımızın 5 tanesi (%14.3) diferansiyasyon oranı, 12 tanesi (%34.3) az diferansiyasyon ve 18 (%51.4) tanesi indifferansiyedir. MKI 9 olguda (%25.7) düşük, 11 olguda (%31.4) orta, 15 olguda (%42.9) yüksek saptanmıştır. MKI sayı ortalaması 160 ± 110 (20-500/5000 hücre)'dir. Oniki olgu (%34.3) 1.5 yaş altı, 16 olgu (%45.7) 1.5-5 yaş arası, 7 olgu (%20) 5 yaş üzerinde ilk tanı almışlardır. 30 olgu (%85.7) kötü histoloji, 5 olgu (%14.3) iyi histoloji grubunda değerlendirilmiştir. Ex olan olgular ortalama 12.6 ± 11 ay (1-40), yaşamıştır. Yaşayan olguların ortalama izlem süresi 40 ± 32 (7-104) aydır.

Ex olguların yaş ortalaması 3.27 yaşayan olguların 3.18'dir. Ex olguların MKI sayısı ortalaması 174,7 iken yaşayan olguların 138.2'dir. Ex olan 21 olgunun 2 si diferansiyasyon oranı, 6'sı az diferansiyasyon ve 13'ü (%62) indifferansiyedir.

Pearson korelasyon analizinde evre, prognoz ve sağkalımla ters ilişkilidir. İyi ve kötü histoloji ayrımı prognoz, evre ve tedaviye yanıtla ilişkili saptanmıştır. Ayrıca diferansiyasyon derecesi sağkalım ile ters ilişkili bulunmuştur ($p=0.02$). Stepwise regresyon analizinde (multivariate analiz), prognoz belirlemede bu seride evre ve ikinci olarak iyi-kötü histoloji ayrımı bağımsız değişken olarak saptanmıştır. Kaplan Meier sağkalım analizinde MKI, diferansiyasyon derecesi ve genel olarak iyi-kötü histoloji ayrımı sağkalım ile ilişkisiz saptanmıştır (Şekil 1).

TARTIŞMA

Periferik NT'ler beyinde gelişen NT'lerin aksine simpatik sinir sisteminde (adrenal medulla, servikal, torasik, abdominal ve pelvik bölgedeki, sakral, koksigeal simpatik ganglionlarda, Zuckerkandel organında) ortaya çıkarlar (1).

NT'ler indifferansiyasyon nöroblast, nöropil, değişik matürasyon derecelerinde diferansiyasyon nöroblast, ganglion hücresi, matür nöritik süreç, Schwann hücresi ve fibröz dokulardan bir veya daha fazlasından oluşur. Temel olan NT terimi Schwannian stroma miktarına göre NB stromadan fakir, GNB stromadan zengin ve GN stroma baskın olarak ayrılır. NB'lar ise nöropil varlığı ve ganglion hücresine diferansiyasyon özelliklerine göre indifferansiyasyon, az diferansiyasyon (%5<) ve diferansiyasyon oranı (%5<) şeklinde sınıflanır. Diferansiyasyon oranı nöroblastın nükleusu giderek veziküler bir hal alır ve nükleol gözlenir, sitoplazma genişler ve eosinofilik ya da amfofilik görünüm kazanır. Nöropil varlığı matürasyon yoksa indifferansiyasyon ve az diferansiyasyon NB ayrımında önemlidir.

NB'ları prognostik gruplara ayırma çabaları son 20 yıldır sürmektedir (4). Uluslararası NB Patoloji Komitesi (INPC) morfolojik özellikler ve yaşa dayalı modifiye Shimada sınıflamasını yayınlamıştır (1). Modifikasyon şunları katmış ya da değiştirmiştir:

- Az diferansiyasyon NB eklenerek subtip sayısı 2'den 3'e çıkmıştır.
- MKI %2'nin altı, %2-4 ve %4'ün üzeri şeklinde yüzde oran olarak ifade edilmiştir.
- Stromadan zengin iyi diferansiyasyon NB terimi ve borderline GNB terimi, matürleşmekte olan GN olarak değiştirilmiştir.
- Nodüler GNB kategorisi klasik ve atipik varyantlar olarak genişletilmiştir.

NT'ün içerdiği komponentler NB, GNB ya da GN şeklinde konfigürasyonunu belirler. Eğer tümör NB ise diferansiyasyon derecesi ve MKI belirlenir. Tümör GNB ise nöroblastomatöz komponentin ganglionöromatöz zeminde dağılımına göre nodüler ya da intermikst olup olmadığı belirlenir. Yaş GNB ya da matürleşmekte olan GN prognozunda yer almaz. Tümör intermikst GNB ve matürleşmekte olan GN ise iyi histoloji, nodüler ya da atipik GNB ise kötü histoloji, matür GN ise benign grupta kategorize edilir. Nodüler GNB, GNB içinde iyi sınırlı NB alanının bulunmasıdır. Bu alan sert beyaz sarı renkli tümör içinde yumuşak hemorajik doku şeklinde gözlenir (5). NT'lerde histolojik tanı ve genetik prognostik incelemelerin yapılabilmesi için ideali $2 \times 2 \times 2$ cm boyutlarda doku bulunmasıdır. Ancak 5 adet perikutan kor iğne biopsileri bu incelemeler için yeterli olmaktadır (6).

NB olgularını yüksek risk grubuna taşıyan faktörlerden olan diferansiyasyon, MKI ve myc N amplifikasyonu birbiri ile

