

40841

T.C  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Başkan: Prof.Dr. Feriha ÖZ

---

---

NÖROBLASTOMDA PROGNOSTİK  
FAKTÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK  
AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık tezi)

Dr.Şennur İLVAN

*Şennur*

İSTANBUL - 1994

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1-2</b>
<b>GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3-22</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>23-27</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>28-46</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>42-65</b>
<b>ÖZET VE SONUÇ .....</b>	<b>66-68</b>
<b>RESİMLER .....</b>	<b>69-79</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>80-89</b>

## GİRİŞ ve AMAÇ

Genellikle çocukluk çağında gözlenen nöroblastom 15 yaş altı çocuklarda lösemi, lenfoma ve SSS tümörlerinden sonra 4.sırada yer almaktadır.Yenidoğan döneminin ise en sık rastlanan solid tümörüdür (31,60,68).

Bugüne kadar nöroblastom ile ilgili klinik, histopatolojik, sitogenetik ve moleküler düzeyde çok sayıda çalışma yapılmasına karşın günümüzde, bu konu ile ilgilenen araştırmacılar tarafından bile birçok yönü ile hala "bilmece" gibi değerlendirilmektedir. Bir kısmının spontan regresyon ve maturasyon göstermesi, bir kısmının ise oldukça fatal seyretmesi prognostik faktörler üzerindeki çalışmaların yoğunlaşmasına yol açmıştır.

Yaş, cinsiyet, klinik evre, primer tümör yerleşim yeri, tümör histopatolojisi, immunhistokimyasal özellikler, kan ve idrarda bulunan bazı belirleyiciler, sitogenetik bozukluklar prognostik faktörler olarak incelenmiş ve yaşam süresini en çok etkileyen faktör bulunmaya çalışılmıştır.

Flow cytometric DNA analizi ve 1984 yılında Shimada'nın öne sürdüğü prognostik sınıflama nöroblastoma yeni bir bakış açısı getirmiştir. Bu sınıflamanın önemi, birçok araştırmacı tarafından kabul edilmesine karşın bazıları tarafından da reddedilmiştir.

**Biz bu retrospektif alışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 54 adet çocukluk ağı nöroblastom olgusunu klinik, histopatolojik ve flow cytometric açıdan inceleyerek prognostik faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.**

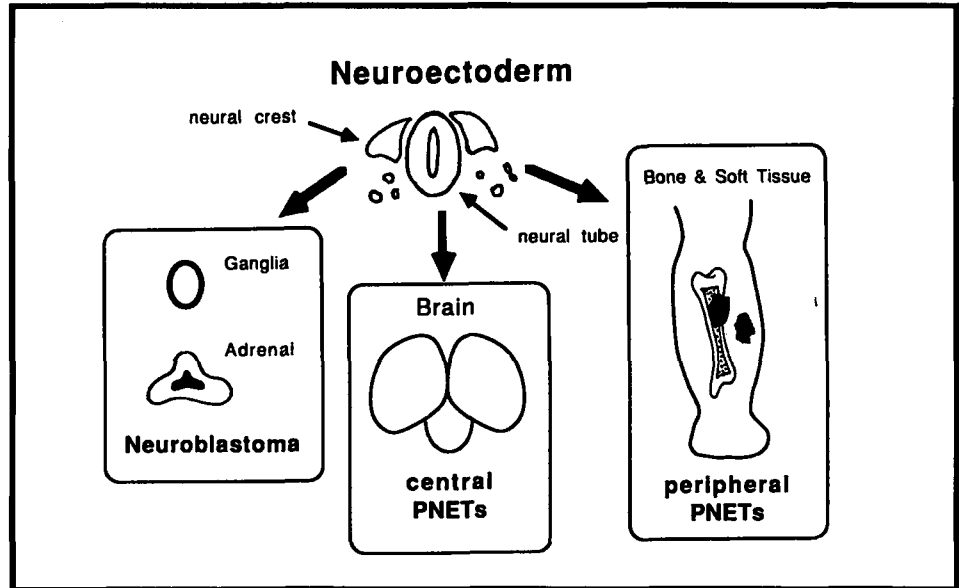


## GENEL BİLGİLER

Sempatik sinir sistemini oluşturan nöral krest hücrelerinden köken alan nöroblastom ilk kez 1864 yılında Virchow tarafından tanımlanmış ve 1891 yılında Marchand tarafından sempatik ganglion ile tümör arasındaki benzerlik ortaya konmuştur (31,66).

### **Histogenez**

Normal embriyogenezde nöroektoderm diferansiasyonu sonucu nöral tüp ve nöral krest oluşmaktadır. Nöral krestte bulunan "sympathogon" denilen stem hücreden sempatik sinir sistemi ile ilişkili nöroblastom, yine aynı stem hücreden vücudun herhangi bir yerindeki kemik ve yumuşak dokularda periferik primitif nöroektodermal tümörler (pPNETs) meydana gelmektedir. Nöral tüpten ise santral yerleşimli primitif nöroektodermal tümörler (cPNETs) gelişmektedir [Şekil 1] (62,63).



**Şekil 1: Çocukluk çağı nöral tümörlerinin gelişim şeması (62).**

## ***Etyoloji***

Tam bilinmemektedir; olası bazı faktörler üzerinde durulmuştur.

İngiltere'de yapılan bir araştırmada nöroblastomdan ölümlerin yaz aylarında arttığı gösterilerek etyolojide virusların rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Ancak, daha sonra ABD'de yapılan bir çalışmada bu mevsimsel fark gösterilememekle birlikte, bazı bölgelerde yıllar arasında anlamlı farklar bulunmuştur (66).

Nöroblastomun erken yaşlarda gözlenmesi, gebelik ya da erken postnatal dönemde etkili olan bir onkogen ajanı (viruslar gibi) düşündürmüştür. Virusların kromozom kırıkları oluşturarak etyolojide rol aldığı söylenmiştir (49).

Bazı bölgelerde nöroblastom insidansının düşük bulunması, genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini akla getirmiştir (31).

Nöroblastomun bir ailede birden fazla bireyde saptanması da genetik faktörlerin rolünü göstermektedir (27,44).

## ***Epidemiyoloji***

Santral sinir sistemi tümörleri hariç tutulursa nöroblastom en sık görülen solid çocukluk çağı tümörüdür. Yenidoğan döneminde tüm malignitelerin %30-50'sini oluşturmaktadır. Ayrıca literatürde çok sayıda konjenital nöroblastom olgusu da bildirilmiştir (2,27,28,40,60,63).

ABD'de nöroblastom insidansı beyaz çocuklarda milyonda 9.6, siyah çocuklarda milyonda 7.0 olarak saptanmıştır (31,60,66).

Nöroblastom insidansı bazı coğrafi bölgelerde daha düşük gözlenmiştir. Örn; Burkitt lenfomanın çocukluk çağı tümörlerinin %50'sini oluşturduğu Afrika'da nöroblastom seyrek olarak görülmektedir (31).

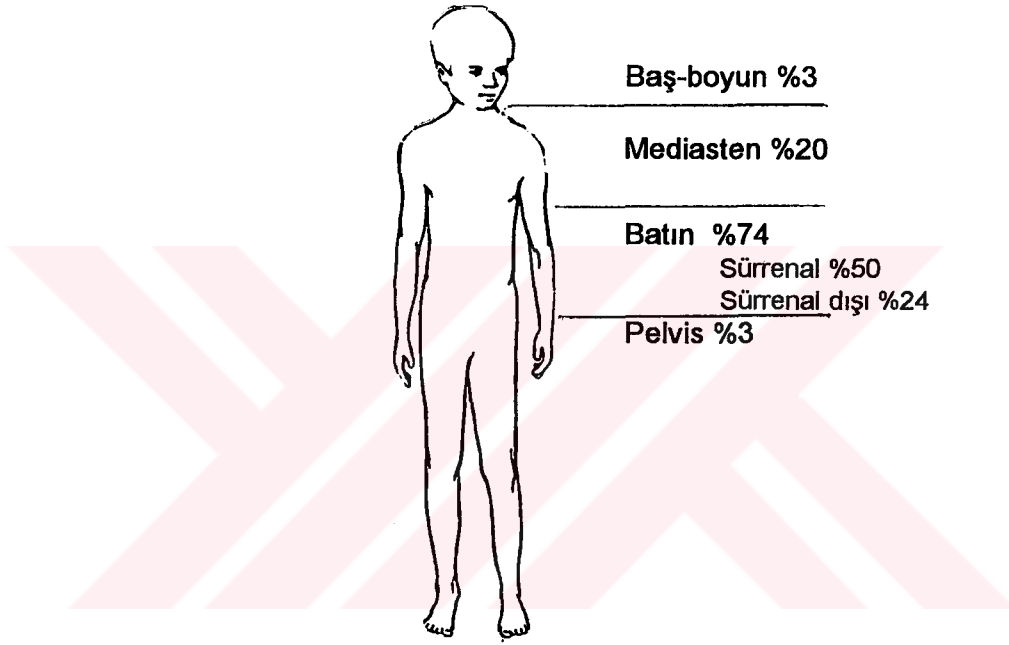
İnsitu nöroblastomların spontan regresyon ve maturasyon göstermesinin nöroblastom insidansını azalttığı düşünülmektedir. Malignite dışı nedenlerle ölen 3 ay altı bebeklerde yapılan otopsilerde 1/179 - 1/259 arasında değişen oranlarda mikroskopik sürrenal nodülleri gözlenmiştir. Bu nodüllerin histolojik görünümü nöroblastomdan farksız olup insitu nöroblastom olarak değerlendirilmiştir (4,66). Bunların bir kısmının adrenal medullaya diferansiye olduğu, bir kısmının nekroz ve kalsifikasyon ile regresyon gösterdiği, bir kısmının ise nöroblastoma dönüştüğü düşünülmektedir (60).

Nöroblastom olgularında tanı konulduğu anda ortalama yaş 2'dir. Geniş serilerde yapılan çalışmalarda olguların yarısından fazlasının 2 yaş altında, %90'ının 8 yaş altında olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde de nadiren rastlanmaktadır (22,28,31,66).

Erkek çocuklarda ve beyazlarda biraz daha fazla sıklıkta görülmektedir. Erkek/kız oranı 1.1 - 2 arasında değişmektedir (28,63,66,67).

## **Lokalizasyon**

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin bulunduğu herhangi bir bölgeden kaynaklanabilirse de en sık yerleşim yeri sürrenal ve retroperitoneal paraspinal bölgedir [Şekil 2] (28,31,63,66,67).



**Şekil 2: Nöroblastomda primer tümör yerleşim yerleri (28).**

Yaş ile primer tümör yerleşim yeri değişmektedir. 1 yaş altında toraks yerleşimi artarken batin yerleşimi azalmaktadır (Tablo 1) (31).



**Tablo 1: Nöroblastomda 1 yaş altı ve 1 yaş üstü çocuklarda primer tümör yerleşim yerleri (31).**

Yerleşim Yeri	Yaş (Yıl)	
	<1	>1
Mediasten	%33	%15.8
Batın		
Sürrenal	%36.7	%55
Sürrenal dışı	%18.3	%19.9
Pelvis	%5.2	%4.8
Diğer	%6.8	%4.5

### ***Nöroblastomun Biyolojisi***

Nöroblastom, önemli sıklıklarda spontan veya tedavi ile regresyon ve maturasyon gösterebilen bir tümördür. 1964 yılında Everson tarafından dünya tıp literatüründeki spontan remisyon gösteren malign tümörler üzerine yapılan bir araştırmada nöroblastomun ilk sırada geldiği tespit edilmiştir (5).

*Nöroblastom 3 şekilde gerilemektedir (5,27).*

- 1-Nöroblastomun ganglionöroma maturasyonu.
- 2-Tümör hücrelerinde massif sitoliz. Bunun sonucunda nekroz, hemoraji ve daha sonra da fibrozis ve kalsifikasyon oluşmaktadır.
- 3-Tümörün tanınabilir hiçbir rezidü bırakmadan tamamen sitoliz olması.

En dramatik spontan regresyon stage IVS'deki 1 yaş altı çocuklarda gözlenmektedir (41,60).

Ganglionöroma maturasyon ise genellikle tedavi indüksiyonu ile ve lokalize olgularda karşımıza çıkmaktadır (31,60).

Nöroblastomun regresyon ve maturasyonunda, konakçı immunitesi ve "nerve growth factor" (NGF) üzerinde durulmuştur (5,65).

İnvivo olarak, NGF'nin nöronlarda protein sentezini arttırarak boyut artışı, uzantılarda büyüme ve diferansiasyon artışına yol açtığı gösterilmiştir (65).

İnvitro olarak, nöroblast maturasyonu CAMP (Cyclic Adenosine Mono Phosphate) ve retinoik asit ile de sağlanabilmiştir (31,64).

İnsan serumunda, özellikle gebe kadınlarda, IgM yapısında doğal bir antikor saptanmıştır. Bu antikorun tümör hücrelerine bağlanıp kompleman sistemi aktivasyonu ile hücre lizisi oluşturduğu ileri sürülmüştür (6).

Son yıllarda hastalarda, nöroblastom hücrelerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar da saptanmış ve bunların nöroblastom hücrelerinde bulunan gangliosidic oncofetal antijen (GD<sub>2</sub>) ile bağlanıp kompleman aktivasyonu sonucu sitolize yol açtıkları gösterilmiştir (6).

Konjenital nöroblastom olgularında spontan regresyonun fazla olması, transplasental geçebilen antikarsinojenlerin varlığını düşündürmüştür. Parazitik enfeksiyonların fazla olduğu Uganda, Nijerya ve Hindistan gibi ülkelerde nöroblastom insidansının azlığı annelerdeki hiperimmunglobulinemiye bağlanmıştır. Ancak IgM transplasental yolla geçemeyeceğinden sensitize B hücrelerinin fetusa geçip IgM oluşturduğu ileri sürülmüştür (6).

### ***Klinik Bulgular***

Bulgu ve semptomlar primer veya metastatik kitlenin bulunduğu yere göre değişmektedir. Batındaki kitle sıklıkla sert, düzensiz ve orta hattı geçmektedir. Abdominal veya pelvik kitlenin basısına bağlı olarak alt ekstremitelerde ödem,renal hipertansiyon,mesane ve barsak semptomları, mediastendeki kitlenin basısına bağlı olarak da solunum problemleri ortaya çıkabilmektedir (40,56,66).

Servikotorasik yerleşimli nöroblastomlarda Horner sendromu, heterochromia iridis gibi tablolar gözlenebilir (31,66).

Paraspinal yerleşimli olanlar ise spinal foramina boyunca uzanıp medulla spinalis basısı oluşturabilir (28,31,56,66).

Orbita metastazının bulgusu olan bilateral orbital ekimoz ve genellikle erken yaşlardaki nöroblastom olgularında ortaya çıkan multipl subkutan nodüller de sık rastlanan klinik bulgular arasındadır (28,31).

Nöroblastomda seyrek gözlenen bir bulgu da opsoklonus-nistagmus sendromudur. Muhtemelen, serebellumu etkileyen antijen-antikör komplekslerine bağılı olup, tümör çıkarıldıktan sonra bile nörolojik sekeller devam etmektedir (28,31).

Tümörden salgılanan katekolaminlere bağılı hipertansiyon olguların %35'inde ortaya çıkarken, nadiren de yine tümörden salgılanan VIP'e bağılı olarak hipokalemik sulu diare sendromu gözlenmektedir (28,31,39).

İleri dönemde başvuran hastalarda kilo kaybı, ateş, solukluk, iştahsızlık, halsizlik gibi nonspesifik semptomlar da mevcuttur (28,66).

Seyrek olarak, bazı konjenital anomalilerin (spina bifida, nörofibromatozis, hidrosefalus, polidaktili, Hirschsprung hastalığı) nöroblastoma eşlik ettiği saptanmıştır (2,28,66). Bunların büyük bir kısmı nöral krest ile ilişkili olup "nörokristopati" olarak isimlendirilmektedir (2,28,54).

Olguların yarısından fazlasında teşhis anında metastaz mevcuttur (28,66). Bölgesel ve uzak lenf düğümleri, kemik, kemik iliğı, karaciğer, subkutan doku en sık görülen metastaz yerleridir (28,31). Pulmoner metastaz ise seyrek olup hastalığın geç dönemlerinde, özellikle iskelet tutulumundan sonra ortaya çıkmaktadır (2).

Konjenital nöroblastom olgularında plasental metastazlar da görülebilir (40,63).

## ***Nöroblastomda Prognostik Faktörler***

Nöroblastomdaki prognostik faktörler ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış, çeşitli klinik, histopatolojik ve genetik faktörler üzerinde durulmuştur.

Bugüne kadar üzerinde en çok durulan faktörlerden biri hastanın tanı konulduğu andaki yaşıdır. 1 yaş altı çocukların diğer yaş gruplarına göre daha iyi prognoz gösterdikleri tespit edilmiştir (28,53,67). Yaş, birçok araştırmacı tarafından en önemli ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (14,17,53).

Cinsiyet, bazı yazarlar tarafından prognostik faktör olarak kabul edilmezken (14,17,22), bazı yazarlar da kız ve erkek çocuklar arasında farklı prognostik değerler elde etmişler ve kız çocukların erkek çocuklara göre daha iyi prognoz gösterdiğini tespit etmişlerdir (2,63,67).

Nöroblastomda yerleşim yeri en çok üzerinde durulan prognostik faktörlerden biridir. Tüm yaş gruplarında, başta mediasten olmak üzere diafragma üstü yerleşim gösterenlerde daha iyi prognoz gözlenmiştir. Batın yerleşimli nöroblastomlarda ise adrenaldeki tümörler ekstraadrenal yerleşimlilere göre daha kötü prognoz göstermektedir (2,28,40,53,63).

Nöroblastomun evrenmesinde günümüzde en çok kabul gören ve çalışmamızda da uyguladığımız Evans ve arkadaşları (23) tarafından 1970 yılında bildirilen evreleme sistemidir. Bu sisteme göre evreleme şu şekilde yapılmaktadır:

- Evre I** : Tümör, kaynaklandığı organ ya da yapıya sınırlıdır.
- Evre II** : Tümör, kaynaklandığı organ ya da yapının dışına çıkmış ancak orta hattı geçmemiştir. Aynı tarafta lenf düğümü tutulumu görülebilir
- Evre III** : Tümör orta hattı geçmektedir. İki taraflı olarak bölgesel lenf düğümleri tutulabilir
- Evre IV** : İskelet sistemi, organlar, yumuşak doku veya uzak lenf düğümlerinde metastaz mevcuttur.
- Evre IVS:** Evre I veya II'de olup karaciğer, deri, kemik iliğinden birinde veya daha fazlasında metastaz mevcuttur (Radyolojik olarak tüm iskelet sisteminde kemik metastazı bulgusu olmamalıdır).

Günümüze değin yapılan birçok çalışmada prognoz açısından evreler arasında önemli farklar bulunmuştur (14,17,21,22,28,53,67). Evre I, II ve IVS'deki hastalarda prognoz iyi iken evre III ve IV'de kötüdür (28).

**Tablo 2: Değişik evrelerdeki 3 yıllık yaşam oranları (28).**

<b>Evre</b>	<b>3 yıllık yaşam</b>
I	%100
II	%81
III	%38
IV	%12
IVS	%81

Nöroblastomda klinikte en çok değerlendirilen vanilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asitin (HVA) idrardaki absolu değerlerinden çok VMA/HVA oranının prognostik önemi vardır (22,28,31,45). Özellikle dissemine olgularda, VMA/HVA oranının yüksek olması iyi prognostik parametredir (31,45,62).HVA, VMA'nın prekürsörü olduğundan, biyokimyasal olarak daha primitif olan tümörler (Dopamin  $\beta$  hidroksilaz enzimi olmayanlar) daha agresif davranış göstereceklerdir (45,62).

Çeşitli nöral ve nöroendokrin tümörlerde saptanabilen nöron spesifik enolaz (NSE) ve demirin vücuttaki depo şekli olan ferritin nöroblastom hücreleri tarafından üretilmekte ve prognostik önem taşımaktadırlar. Her iki belirleyici de özellikle evre III ve IV hastalarda yüksek bulunmuş ve remisyona ile değerlerin normale döndüğü saptanmıştır. Bu nedenle, sadece prognostik faktör olarak değil, hastalığın progresyonunu ve tedaviye yanıtını belirlemede de kullanılmaktadırlar (3,29,34,59).

Laktik dehidrogenazın (LDH) nöroblastom teşhisinde spesifik önemi yoktur. Fakat yüksek LDH değerleri, tümör aktivitesi ve yaygınlığını göstermesi bakımından önemlidir (3,55).

Creatine kinase BB enzimi özellikle ileri evre'deki nöroblastomlu hastalarda yüksek bulunmuş ve prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (33).

Hipokalemi sulu diare sendromuna sebep olan VIP (vasoaktif intestinal peptid) sekresyonu nöroblastomda görülebilmektedir. VIP sekrete eden tümörler daha matür olup daha iyi prognoz göstermektedirler (28,39).

Opsoklonus-nistagmuslu çocuklarda prognoz daha iyi olmakla birlikte tümör rezeksiyonu sonrasında nörolojik bozukluklar devam edebilmektedir (28).

Histopatolojik bulguların nöroblastom prognozundaki rolünü inceleyen çalışmalarda, diferansiasyon arttıkça prognozun iyileştiği gösterilmiştir (4,26,32,36,47,58). Beckwith ve arkadaşları (4) 1968 yılında yaptıkları çalışmada tümör grade'i ile prognoz arasındaki ilişkiyi kesin olarak ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada grade I'de sağkalım oranı %100, grade IV'deki sağkalım oranı ise %4 olarak bulunmuştur.

Nöroblastomda genotipin prognostik önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30,57). Gözlenen genetik bozukluklar 3 grupta toplanmaktadır (10).

- 1-Kromozom 1'in kısa kolunda delesyon (en sık görülen genetik bozukluk)
- 2-N-myc protoonkogen amplifikasyonu
- 3-DNA içeriğinin normal diploid değerlerin dışına çıkması.

Kromozom 1'in kısa kolunda delesyon ve N-myc protoonkogen amplifikasyonu gösteren nöroblastom olgularında prognoz daha kötüdür (7,9,10,30,57).

Nöroblastomda gözlenen sitogenetik bozukluklardan biri olan DNA içeriğindeki değişiklikler flow cytometric yöntemlerle saptanabilmektedir. Flow cytometry, DNA'ya bağlanabilen floresan bir madde ile işaretlenmiş hücrelerin uyarıcı bir ışık kaynağı ile karşılaştırıldıktan sonra, hücrelerin DNA konsantrasyonları ile orantılı olarak verdikleri floresansın toplanıp



elektronik ve dijital sinyallere dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Bilgisayar sisteminde toplanan bu veriler  $G_0/G_1$ , S ve  $G_2/M$  fazlarındaki hücre oranlarını ve DNA içeriklerini yansıtan histogramlara dönüştürülmektedir (43).

Tümör hücrelerinin DNA içerikleri ve buldukları hücre siklusunun prognostik önemi bilinmektedir. Genelde, S fazında bulunan hücre yüzdesinin artması ve aneuploid DNA içeriği kötü prognostik parametrelerdir (43). Oysa birçok tümörün aksine nöroblastomda DNA aneuploidi iyi prognostik göstergedir. DNA içeriği diploid ve S fazındaki hücre yüzdesi fazla olan nöroblastom olguları daha agresif gidiş ve kötü prognoz göstermekte, tedaviye daha az yanıt vermektedir (7,8,11,15,46,61).

Unfavorable histoloji gösteren nöroblastomlarda ve evre IVS dışındaki dissemine olgularda, S fazındaki hücrelerde artış ve diploid DNA içeriği saptanmıştır (16,20,25).

### ***Nöroblastomda Makroskopik ve Mikroskopik Bulgular***

Makroskopik olarak genellikle kapsülsüz, yuvarlak ya da lobule görünümde yumuşak kıvamlı, gri-beyaz renkli büyük bir kitle şeklindedirler. Kesit yüzeylerinde sıklıkla nekroz, hemoraji ve kalsifikasyonlar mevcuttur (Resim 1) (2,40,56).

Genel olarak "nöroblastik tümörler" olarak adlandırılan, sempatik sinir sistemi ile ilişkili nöral krest orjinli tümörlerde değişik tip ve derecelerde diferansiasyon, maturasyon ve organizasyon bulguları gözlenebilir. Nöroblastlar tamamen indiferansiye olabileceği gibi değişik oranlarda gangliositik ve Schwannian diferansiasyon da gösterebilirler. Gangliositik veya Schwannian diferansiasyon yoluna girmiş nöroblastlar, immatür ganglion hücresi veya Schwannian hücre-nöroblast arası hücrelere diferansiye olurlar (Resim 17,19). Bu hücrelerin maturasyonu sonucunda da matür ganglion hücreleri ve Schwann hücreleri meydana gelir (Resim 20) (35,36,38).

Diferansiasyon ve maturasyon süreçlerine organizasyonun da katılması ile tümör hücrelerinde kümelenmeler, rozet oluşumları ve nöropilde paralel düzenlenmeler gibi bulgular ortaya çıkar (Resim 7,8) (38).

Nöroblastlardaki diferansiasyon, maturasyon ve organizasyon süreçleri nöroblastik tümörlerin 2 temel patolojik komponentini oluşturmaktadır. Bunlardan birincisi "nöroblastomatöz komponent" olup değişik diferansiasyon derecesindeki nöroblastlardan oluşmaktadır. Bunlara değişen oranlarda nöropil (Schwann hücresi içermeyen ağ oluşturan eozinofilik fibriler materyal) eşlik edebilir (Resim 9). Nöroblastların fibrovasküler septumlar ile çevrili kümeler oluşturmaları karakteristiktir (Resim 4,5). İkinci komponent olan "ganglionöromatöz komponent" ise nöritik uzantı fasiküllerine eşlik eden matür Schwann hücreleri, matür ganglion hücreleri ve fibröz dokudan oluşmaktadır (Resim 18,20). Ganglionöromatöz komponentte Schwann ve ganglion hücrelerinde atipi yoktur. Sadece ganglion hücrelerinin görülmesi ganglionöromatöz komponent için yeterli değildir (35,36,38).

Günümüzde, nöroblastik tümörlerin klasifikasyon ve grade'lenmesinde tüm dünyanın görüş birliğine vardığı bir sistem yoktur. Terminolojide yaşanan kargaşanın yanısıra aynı grup içine alınan tümörleri tanımlamada kullanılan kriterler bile farklıdır (35).

1969 yılında Beckwith ve arkadaşları (4) nöroblastomdaki diferansiyon bulgularını kantitatif olarak değerlendiren grade'leme sistemini ortaya koymuşlardır. Nukleusun büyümesi, sitoplazmanın genişlemesi, sitoplazma eozinofilisinin artması ve sitoplazmik uzantılar diferansiyon bulgusu olarak kabul edilerek grade'leme şu şekilde yapılmıştır (Resim 13):

**Grade I** :Diferansiyon bulgusu gösteren hücreler %50'nin üzerinde  
(Büyük oranda diferansiye)

**Grade II** :Diferansiyon bulgusu gösteren hücreler %5-50 arasında  
(Büyük oranda indiferansiye)

**Grade III**:Diferansiyon bulgusu gösteren hücreler %5'in altında  
(Hafifçe diferansiye)

**Grade IV**:Tanınabilir nörogenez bulguları yok (İndiferansiye)

Huges ve arkadaşlarının (32) (1974) grade'leme sisteminde kalitatif bir yol izlenmiştir:

**Grade I** :İndiferansiye hücreler ve matür ganglion hücrelerinin karışımı.

**Grade II** :Veziküler nukleus, nukleol varlığı, sitoplazma/nukleus oranında artış, sitoplazmik uzantılar gibi diferansiasyon bulgularından herhangi birini içeren hücrelerin indiferansiye hücreler ile karışımı.

**Grade III**:Maturasyon bulgusu göstermeyen indiferansiye hücreleri içeren tümör.

Beckwith ve Huges grade'leme sistemlerine ganglionörom dahil edilmemesine karşın, 1983 yılında Carachi ve arkadaşları (13) ganglionöromu da kapsayan bir grade'leme sistemi geliştirmişlerdir:

**Grade I** :Ganglionörom:Fibroblastlar, kollagen, Schwann hücreleri, matür ganglion hücreleri mevcut. Nöroblast yok.

**Grade II** :Ganglionöroblastom: Genellikle iyi diferansiye nöroblastlar ve ganglion hücrelerinin karışımı.

**Grade III**:Diferansiye nöroblastom: Diferansiasyon gösteren nöroblastlar arasında nörofibriler materyal mevcut. Diferansiye ganglion hücresi yok.

**Grade IV**:İndiferansiye nöroblastom: Grade III'den ayırmak zor. Önemli oranda nörofibriler diferansiasyon göstermeyen nöroblastların diffuz üreyişi.

Shimada ve arkadaşlarının (58) histopatolojik bulgular yanı sıra hastanın yaşını da değerlendirdikleri prognostik sınıflaması oldukça ilgi toplamıştır. Araştırmacılar, daha önce üzerinde pek durulmamış Schwann hücresi, perinöral ve endonöral elemanlar gibi stromal komponentlerin varlığına göre olguları "stromadan fakir" ve "stromadan zengin" olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır.

Stromadan fakir grupta diffuz üreyiş gösteren nöroblastlar, ince fibrovasküler dokular ile ayrılmaktadır (Resim 3,4). Stromadan zengin grupta ise yoğun Schwannian stroma mevcuttur (Resim 14-15) (58).

Stromadan zengin grup klasik nöroblastom sınıflamasında ganglionnöroblastoma karşılık gelmekte olup immatür nöroblastik elemanların makroskopik ve/veya mikroskopik dağılımlarına göre "iyi diferansiye", "intermikst" ve "nodüler" olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. İyi diferansiye alt grupta ganglionöromatöz doku içinde çok az sayıda ve rastgele dağılmış nöroblastik hücreler mevcuttur. İntermikst alt grup, ganglionöromatöz doku içinde oldukça iyi sınırlı nöroblastik hücre kümeleri içermektedir (Resim 15,16). Noduler alt grupta ise matriks içinde, makroskopik olarak da görülebilen bir veya birden fazla stromadan fakir doku kitleleri mevcuttur (58).

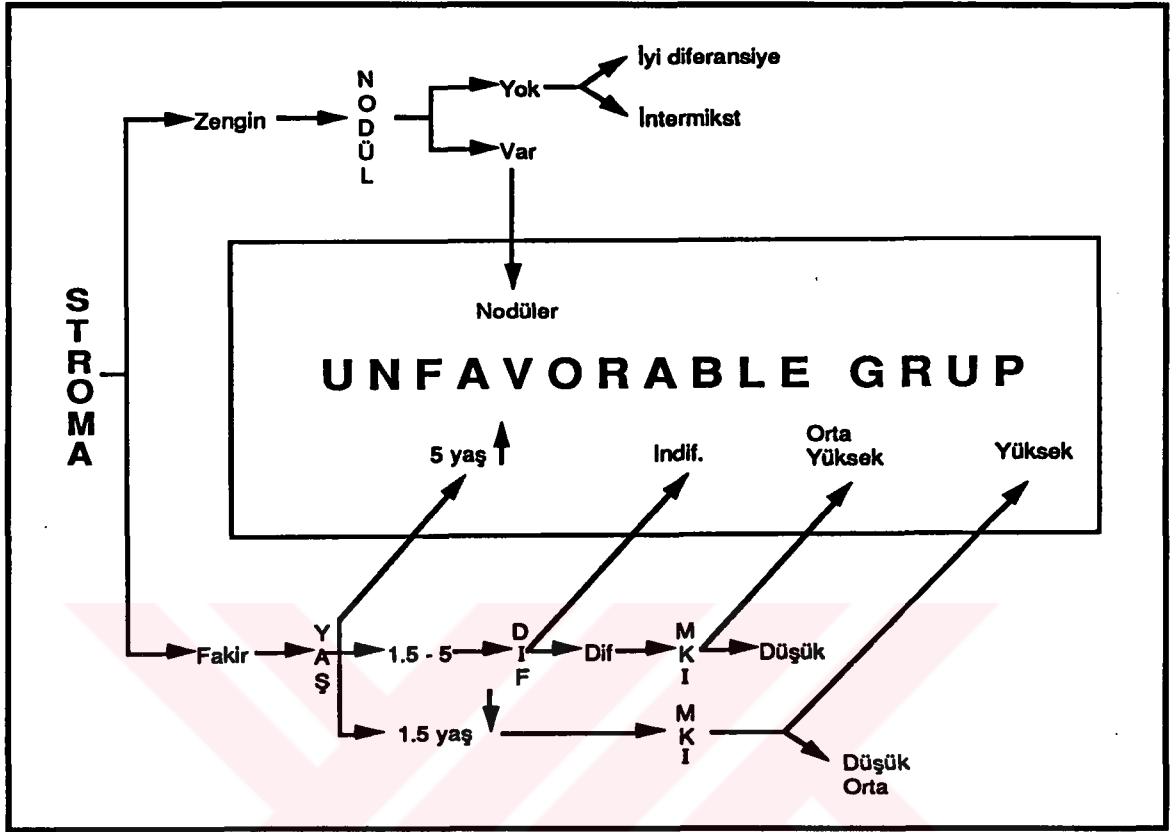
Stromadan fakir grup, diferansiyasyon gösteren nöroblastların oranına göre "indiferansiye" ve "diferansiyasyon bulguları gösteren" olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Burada nukleusun büyümesi, sitoplazmanın genişlemesi, sitoplazma eozinofilisinin artması ve sınırlarının belirginleşmesi ve sitoplazmik uzantılar diferansiyasyon bulguları olarak kabul edilmektedir (Resim 11,12,13). İndiferansiye alt grup immatür

nöroblastlardan yapılı olup %5'den az oranda diferansiye hücre içerebilmektedir (Resim 2,3). Diferansiyasyon bulguları gösteren alt grup ise %5 veya daha fazla oranda, değişik derecelerde diferansiyasyon gösteren nöroblastik hücrelerden oluşmaktadır (Resim 6,7,10) (58).

Stromadan zengin grupta, rastgele seçilen alanlarda 5000 hücredeki mitoz ve karyoreksis gösteren hücreler (mitotic-karyorrhectic cells-MKCs) sayılarak düşük, orta, yüksek olmak üzere 3 grup mitoz-karyoreksis indeksi (mitosis-karyorrhexis index- MKI) belirlenmektedir (Resim 11, 12) (58).

Stromadan fakir grupta, histolojik bulgulara hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve MKI da katılarak favorable ve unfavorable olmak üzere iki prognostik grup saptanmaktadır. Stromadan zengin grupta ise, prognostik sınıflama yapılırken yaş ve MKI dikkate alınmamaktadır [Şekil 3] (58).

Stromadan zengin tümörlerin iyi diferansiye ve intermikst tipi ile stromadan fakir tümörler grubunun 1.5 yaş altında, düşük-orta MKI gösteren olguları ve diferansiyasyon bulguları gösteren alt gruptaki 1.5-5 yaş arası düşük MKI'lı olgular favorable prognostik gruba alınır. Unfavorable prognostik grupta ise stromadan zengin grubun nodüler alt tipi ile stromadan fakir gruptaki tüm 5 yaş üzerindeki olgular, yüksek MKI'lı 1.5 yaş altı olgular, diferansiyasyon bulguları gösteren grubun orta veya yüksek MKI'lı 1.5-5 yaş arası olguları ve 1.5-5 yaş arası indiferansiye olgular mevcuttur [Şekil 3] (58).



Şekil 3: Nöroblastik tümörlerde Shimada klasifikasyonu (58)

Diferansiye nöroblastomların tanısında güçlük çekilmemesine karşın, indiferansiye nöroblastomları morfolojik olarak diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerden (Ewing sarkomu, rabdomyosarkom, lenfoma, Wilms tümörünün blastematöz komponenti) ayırmak son derece zordur. Bu nedenle, idrar ve serumdaki biokimyasal markerların ve karakteristik

kromozomal bozuklukların belirlenmesi ve konvansiyonel histokimyasal boyama yöntemleri yanısıra elektron mikroskopik ve immunhistokimyasal çalışmalar da uygulanmaktadır. Nöral krest kökenli tümörler için oldukça spesifik olan NSE (Neuron specific enolase) yanısıra, ayırıcı tanı için LCA (leucocyte common antigen), desmin ve keratin antikorları ile immunhistokimyasal boyama da gereklidir (63,66).

### **Nöroblastom Tedavisi**

Evre I'de tümör kitlesinin çıkarılması yeterlidir.

Evre II'de yaş, serum NSE ve ferritin düzeyi, DNA ploidi gibi prognostik faktörlerin durumuna göre düşük doz radyoterapi ve multimodal kemoterapi tümör eksizyonuna eklenebilir.

Evre III ve IV'de primer tümör kitlesinin küçülmesine yardımcı olacak multimodal kemoterapi ardından tümör eksizyonu uygulanmaktadır.

Evre IVS olgularda spontan regresyon oranı fazla olduğundan, birçok araştırmacı yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile kemoterapi ve radyoterapiden kaçınılmaktadırlar.



## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, 1977-1992 yılları arasında CTF Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 54 adet çocukluk çağı nöroblastom olgusu histopatolojik ve klinik yönlerden incelenmiştir. Aynı tarihler arasında bölümümüzde tanı almış 118 adet nöroblastom olgusu mevcuttur. Ancak bunlardan, yeterli histolojik kesit ya da parafin blok temin edilebilen, yaşam süreleri bilinen, gerekli klinik bilgileri elde edebildiğimiz, daha önce hiçbir tedavi almamış 54 nöroblastom olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. Halen yaşayan olguların enaz 2 yıl takipli olmalarına dikkat edilmiştir. Ganglionörom olguları çalışma dışı bırakılmıştır.

Olgularımıza ait sağkalım süreleri ve diğer klinik bilgiler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

Olgularımızın 31'i geniş cerrahi eksizyon, 23'ü biopsi ile tanı almıştır. Örneklemenin çok az, dokunun ileri derecede nekrotik ve artefaktlı olduğu olgular, metastatik lezyondan alınan biopsi ile tanı konulmuş olgular çalışma kapsamına alınmamıştır.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, primer tümör yerleşim yeri, evre gibi klinik göstergeler değerlendirilmiştir. Olguların klinik evrelemesi Evans'a (23) göre yapılmıştır.

54 olguya ait yeterli büyüklük ve kalitedeki hematoksilen eozin boyalı kesitler tekrar gözden geçirilmiştir. Olgularımız pediatrik tümör patolojisi konusunda deneyimli iki ayrı patolog tarafından, klinik bilgilerin hiçbiri bilinmeden ve birbirlerinden ayrı olarak Carachi ve arkadaşlarının (13) kalitatif grade'leme sistemi ile Shimada ve arkadaşlarının (58) prognostik klasifikasyonuna göre değerlendirilmiştir. Tüm olgularda histolojik tiplene tamandıktan sonra her bir araştırıcı tarafından mitoz ve karyoreksis gösteren nöroblastik hücreler (mitotic-karyorrhectic cells-MKCs) sayılarak mitoz-karyoreksis indeksi (mitosis-karyorrhesis index-MKI) belirlenmiştir.

MKCs sayımında Joshi ve arkadaşlarının (37) uyguladığı iki aşamalı metoda benzer bir yol izlenmiştir. Her olguya ait histolojik kesitlerin tümü ışık mikroskopunda küçük büyütme (x40) ile taranarak tümörün hücresellik yönünden homojen ya da mikst olup olmadığı tespit edilmiştir. Homojen olarak değerlendirilen olgularda nekroz, kanama, artefakt içermeyen iyi fikse olmuş 3-5 büyük büyütme alanındaki (x400) tümör hücreleri sayılmış, bir büyük büyütmedeki tümör hücre sayısı 600-900 arasında ise hücresellik "yoğun", 300-600 arasında ise "orta", 100-300 arasında ise "az" olarak değerlendirilmiştir. Her gruptaki ortalama tümör hücre sayısı sırası ile ortalama 800, 400 ve 200 olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 10 büyük büyütmedeki MKCs sayılarak 5000 hücredeki ortalama MKCs sayısı hesaplanmış ve MKI sınıfı belirlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3: MKCs sayısına göre MKI sınıfları**

5000 hücredeki MKCs sayısı	MKI sınıfı
<200	Düşük
100-200	Orta
>200	Yüksek

Hücresellik yönünden mikst olanlarda tüm histolojik kesitler taranarak farklı yoğunluktaki alanların yüzdeleri belirlenmiştir. On büyük büyütmedeki MKCs sayılırken, bu yüzdeler oranında değişik yoğunluktaki alanlar seçmeye özen gösterilmiştir.

MKCs sayılırken lenfosit benzeri piknotik yuvarlak, piknotik lobüle, benekli, yıldız veya yarım ay şeklindeki nukleuslar değerlendirmeye alınmıştır (Resim 11,12). Hiperkromatik nukleuslar ve nukleer kırıntılar değerlendirme dışı bırakılmıştır (37).

MKI'nın belirlenmesinden sonra hasta yaşları da göz önüne alınarak Shimada ve arkadaşlarının (58) önerdiği prognostik gruplama (favorable veya unfavorable) yapılmıştır.

Shimada klasifikasyonunda, stromadan fakir grubun diferansiasyon bulguları gösteren alt grubundaki olgular nöropil varlığı 0→3, rozet yapımı 0→3, nöroblastlardaki diferansiasyon derecesi 0→3 yönlerinden değerlendirilmiştir. 1-5 puan alanların diferansiasyon derecesi "az", 6-9 puan alanların diferansiasyon derecesi "iyi" olarak belirlenmiştir (Resim 4,5,7).

Olguların Carachi grade'leme sistemi ve Shimada klasifikasyonuna göre değerlendirilmesinde 2 gözlemcinin uyumları araştırılmıştır.

Ayrıca, tüm histolojik kesitler nekroz, kalsifikasyon ve lenfosit infiltrasyonu yönünden de değerlendirilmiştir.

Flow cytometric DNA analizi için, parafin blokları bulunabilen 34 olgunun en az nekroz, kanama ve artefakt içeren bloğu seçilerek 40 mikron'luk 3-4 kesit alınmıştır. Parafin kesitlerden nukleusun izolasyonu için McLemore ve arkadaşlarının<sup>(50)</sup> önerdiği yöntem uygulanmıştır.

Deparafinizasyon, hidrasyon ve fosfat tamponlu serum fizyolojik (phosphate buffered saline-PBS) ile yıkama işlemlerinden sonra 37°C, PH 1.5'da %0.5'lik pepsin (sigma) ile (her tüp için 2-3cc) 30 dakika inkübe edilmiştir. 16 gauge 3 ml'lik enjektör ile materyal çekilerek disagregasyon sağlanmış, enzim aktivasyonu 175 µl Pepstatin A (Sigma) ilavesi ile durdurulmuştur. PBS ilavesi ile dengelenen tüpler +4°C'de 1500 devirde 10 dakika santrifüje edilmiştir. Supernatant ayrıldıktan sonra pellet üzerine 1ml PBS ilave edilerek 37 µm'lik naylon filtreden geçirilmiş, hücre konsantrasyonu 10<sup>6</sup> nukleus/ml olacak şekilde PBS ile ayarlanmıştır. Bu materyalden 900 µl alınıp üzerine 100 µl RNAse (Sigma) ilave edilip 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra bu örnekler üzerine her tüp için 50 µl propidium iodide eklenerek 20 dakika oda ısısında karanlıkta bekletilmiştir. İşaretlenmiş nukleusların verdikleri floresan argon laser'li flow cytometer (EPICS PROFILE II, USA) ile sayılmış, DNA histogramları multicycle software sistem ile değerlendirilmiştir.

Her olguda en az 10<sup>4</sup> nukleus değerlendirilmiş ve varyans katsayısı (coefficient of variation - CV= 100 x Standart sapma / pik ortalaması) hesaplanmıştır<sup>(43)</sup>. Histogramlardaki G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>piki CV değerinin %10'un üzerinde olmamasına dikkat edilmiştir.

Histogramlarda iki G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> pikinin görülmesi aneuploid, tek G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> pikinin görülmesi diploid DNA içeriği lehine yorumlanmıştır (6,52). Aneuploid olarak değerlendirilen tümörlerde aneuploid pikin (ikinci G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> piki) analiz edilen hücrelerin en azından %10'unu oluşturmasına dikkat edilmiştir.

Tümör hücre popülasyonuna ait G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> piki ortalama DNA içeriğinin, normal diploid hücrelerin G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> piki DNA içeriğine bölünmesi ile DNA indeksi (DI) bulunmuştur (43). DI 0.8-1.2 olan olgular diploid, bunun dışındakiler aneuploid kabul edilmiştir.

Hücre siklusunun S ve G<sub>2</sub>M fazlarındaki hücre oranlarının birbirine eklenmesi ile proliferatif aktivite (%SG<sub>2</sub>M) hesaplanmış, %20'nin üzerindeki değerler yüksek proliferatif aktivite, %20'nin altındaki değerler düşük proliferatif aktivite olarak kabul edilmiştir (25).

İstatistiksel analizlerde çeşitli prognostik parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare ve Fisher kesin olasılık testi ile incelenmiştir. Prognostik parametrelerin sağkalım üzerine olan etkileri ise log rank testi ile araştırılmış, yaşam eğrileri Kaplan-Meier metoduna göre çizilmiştir. Olgularımızda ölümlerin ilk 1 yıl içinde yoğunlaşması nedeni ile uzun süre yaşayan olgularımızın bir kısmı yaşam eğrilerinde gösterilememiştir. Sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörleri bulmak için çok değişkenli Cox analizi uygulanmıştır. Yaş, cinsiyet, klinik evre, primer tümör yerleşim yeri, Shimada prognostik grup, histolojik grade Cox analizine alınmıştır. Parafin blok bulunamaması nedeni ile tüm olgulara flow cytometry uygulanamadığından DNA ploidi ve proliferatif aktivite Cox analizine dahil edilmemiştir.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına aldığımız 54 nöroblastom olgusunun 19'u (%35.19) halen yaşamakta olup bu olgularda en kısa izleme süresi 2 yıl, en uzun izleme süresi ise 14 yıldır. Yaşayan olgularımızın izleme süreleri incelendiğinde (Tablo 4) %52.63'ünün 8 yıl ve daha fazla süredir yaşadığı saptanmıştır.

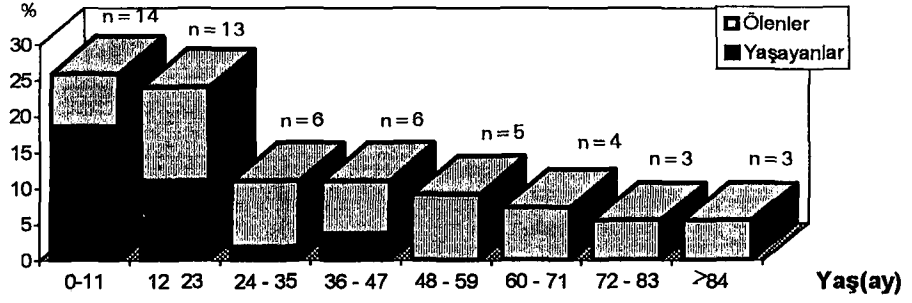
Tablo 4: Yaşayan olgularımızın izleme süreleri.

İzleme süresi (ay)	Yaşayan Olgular	
	n	%
24-47	3	15.79
48-71	4	21.05
72-95	2	10.53
96 ↑	10	52.63

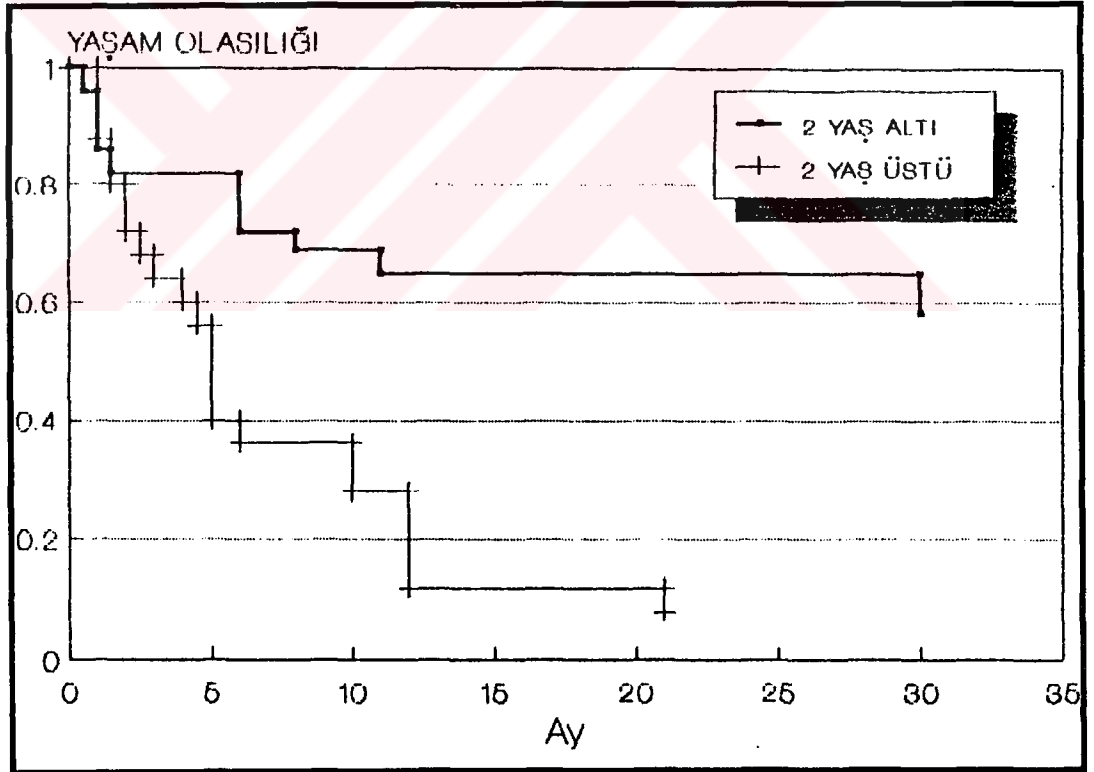
Kaybedilen 35 olgunun 32si (%91.43) ilk 1 yıl içinde, diğer 3 olgunun ise biri 21 ay, diğer ikisi 30 ayda ölmüştür.

Olgularımızın yaşları 22 gün ile 13 yaş arasında değişmekte olup medyan yaş 23.5 aydır. Olguların yaş dağılımları incelendiğinde [Şekil 4]. %25.93'ünün 1 yaş altında, %81.48'inin ise ilk 5 yaşda olduğu görülmüştür. 2 yaş altındaki ve 2 yaş üzerindeki olgular sağkalım yönünden karşılaştırıldığında [Şekil 5], iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.0001$ ).

İlk 1 yıl içinde ölen 32 olgunun %87.50'si 1 yaş üzerindedir.



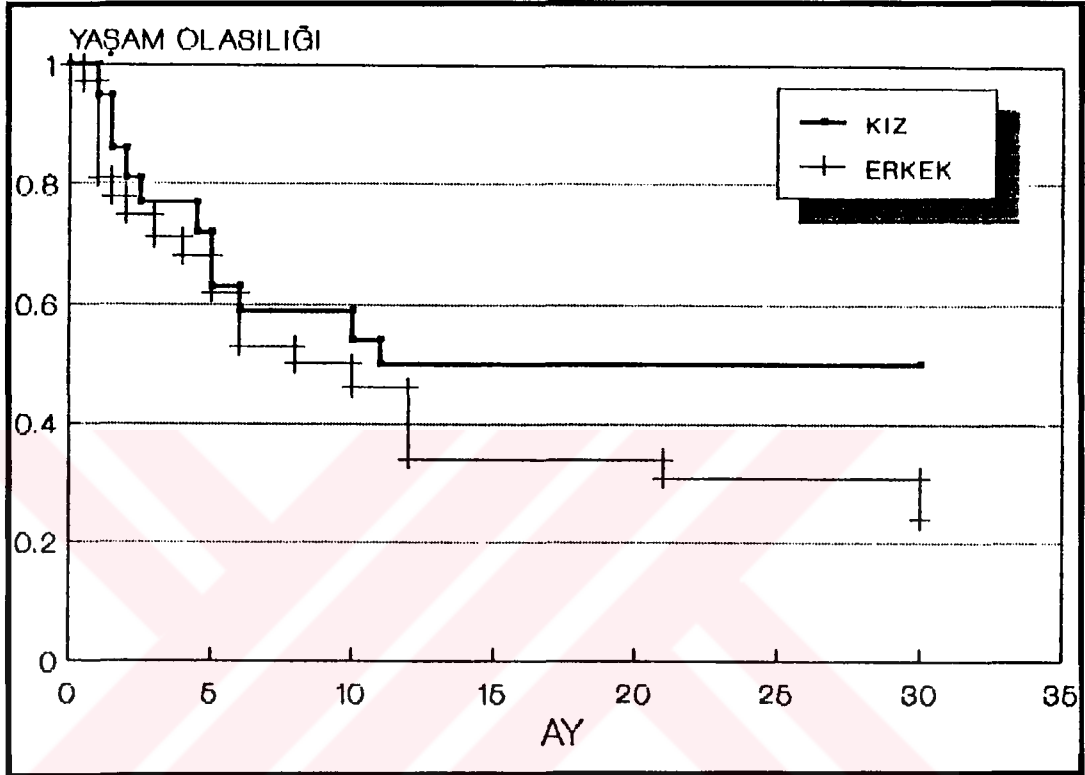
Şekil 4: Olgularımızın yaş dağılımları



Şekil 5: Yaş/sağkalım ilişkisi

Erkek/Kız oranı 1.45/1'dir. Cinsiyet /sağkalım ilişkisi incelendiğinde .[Şekil 6) erkek ve kız olgular arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0.143$ ).

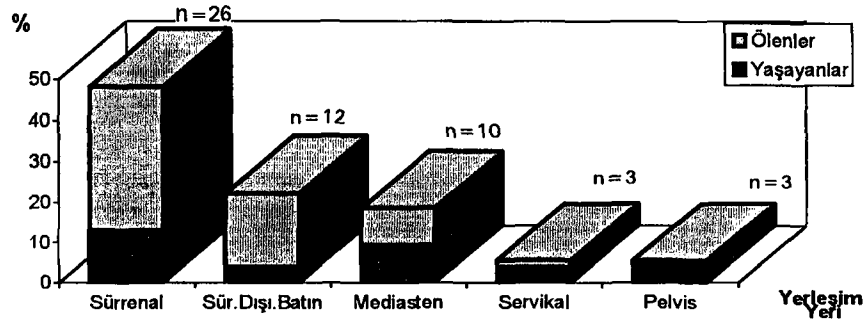
Erkek/Kız oranı 1.45/1'dir. Cinsiyet /sağkalım ilişkisi incelendiğinde .[Şekil 6) erkek ve kız olgular arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0.143).



**Şekil 6: Cinsiyet / sağkalım ilişkisi.**

Primer tümör yerleşim yeri açısından sürrenal ilk sırada gelmekte (26 olgu, %48.15), bunu 12 olgu (%22.22) ile sürrenal dışı batın ve 10 olgu (%18.52) ile mediasten takip etmektedir [Şekil 7]. Sürrenal dışı batın yerleşimi gösteren olgularda sağkalım oranı %16.67 iken, sürrenal, mediasten, servikal bölge ve pelvis yerleşimlilerde bu oran giderek yükselerek sırası ile %26.92, %50, %75 ve %100'e ulaşmaktadır. Sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05).





**Şekil 7: Olgularımızın primer tümör yerleşim yerlerinin dağılımı.**

İki yaş altı ve üzerindeki olgularda primer tümör yerleşimlerine bakıldığında (Tablo 5) iki grup arasındaki dağılım anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 5: Primer tümör yerleşim yerlerinin 2 yaş altı ve üzerindeki olgularda dağılımı**

	YERLEŞİM YERLERİ					Toplam
	Sürrenal	Sürrenal Dışı Batın	Mediasten	Servikal	Pelvis	
Yaş(Yılı)	Sürrenal	Dışı Batın	Mediasten	Servikal	Pelvis	Toplam
<2	12(6)	5(2)	6(5)	3(2)	1(1)	27(16)
≥2	14(1)	7(0)	4(0)	-	2(2)	27(3)
<b>Toplam</b>	<b>26(7)</b>	<b>12(2)</b>	<b>10(5)</b>	<b>3(2)</b>	<b>3(3)</b>	<b>54(19)</b>

**Not: Parantez içindekiler yaşayan olgular**

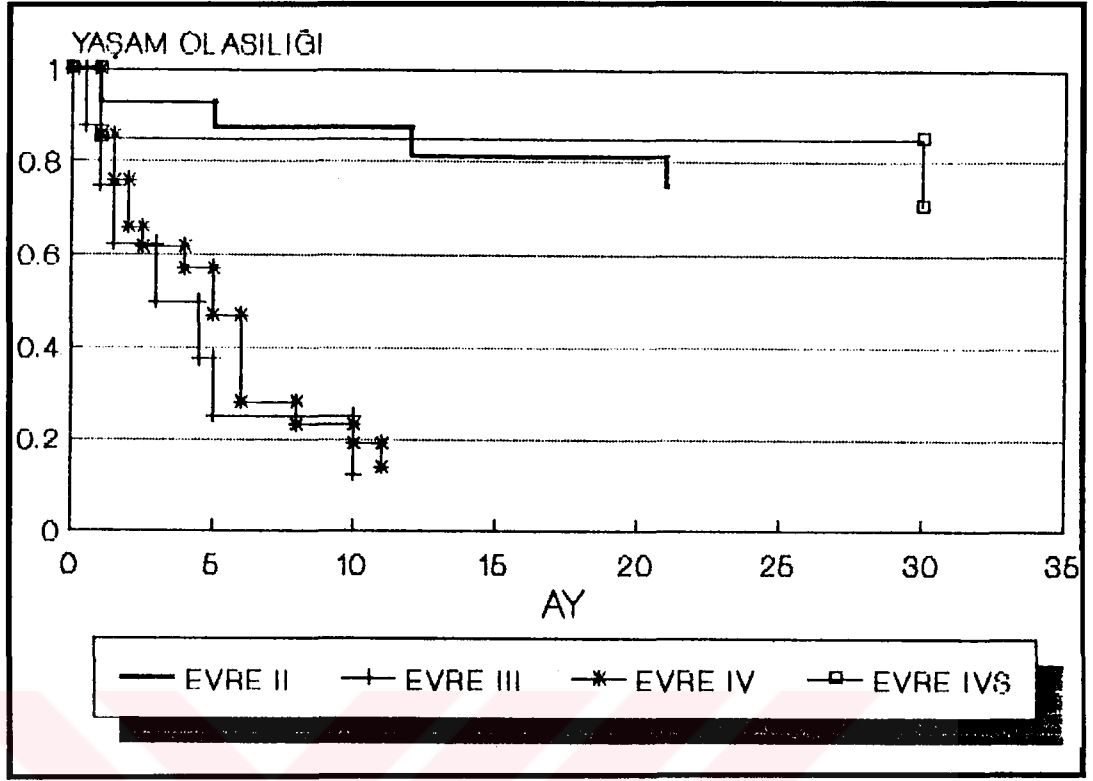
Olgularımızın evrelere göre dağılımı tablo 6'da görülmektedir. Evre I'de sadece 2 olgu, evre IV'de ise 21 olgu mevcuttur. Olguların 2 yaş altı ve üzerindeki dağılımına bakıldığında (Tablo 6) evre II ve IVS'in 2 yaş altında, evre III ve IV'ün ise 2 yaş üzerinde yoğunlaştığı görülmekte ise de aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 6 : Olgularımızın evrelere göre yaş gruplarındaki dağılımı.**

Yaş (Yıl)	E V R E					Toplam
	I	II	III	IV	IVS	
<2	1(0)	10(10)	2(1)	8(0)	6(5)	27(16)
≥2	1(1)	6(2)	6(0)	13(0)	1(0)	27(3)
<b>Toplam</b>	<b>2(1)</b>	<b>16(12)</b>	<b>8(1)</b>	<b>21(0)</b>	<b>7(5)</b>	<b>54(19)</b>

*Not: Parantez içindekiler yaşayan olgular*

Evre / sağkalım ilişkisi [Şekil 8] anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Evre IV'deki olguların hiçbiri yaşamamaktadır. Evre III'de ise 1 olgumuz yaşamaktadır (%12.5). Evre II ve evre IVS'in sağkalım oranları birbirine yakın olup sırası ile %75 ve %71.42 bulunmuştur. Evre I'de ise sadece 2 olgumuz vardır ve bunun biri yaşamaktadır. Olgu azlığı nedeni ile , Evre I grafikte [Şekil 8] gösterilememiştir.



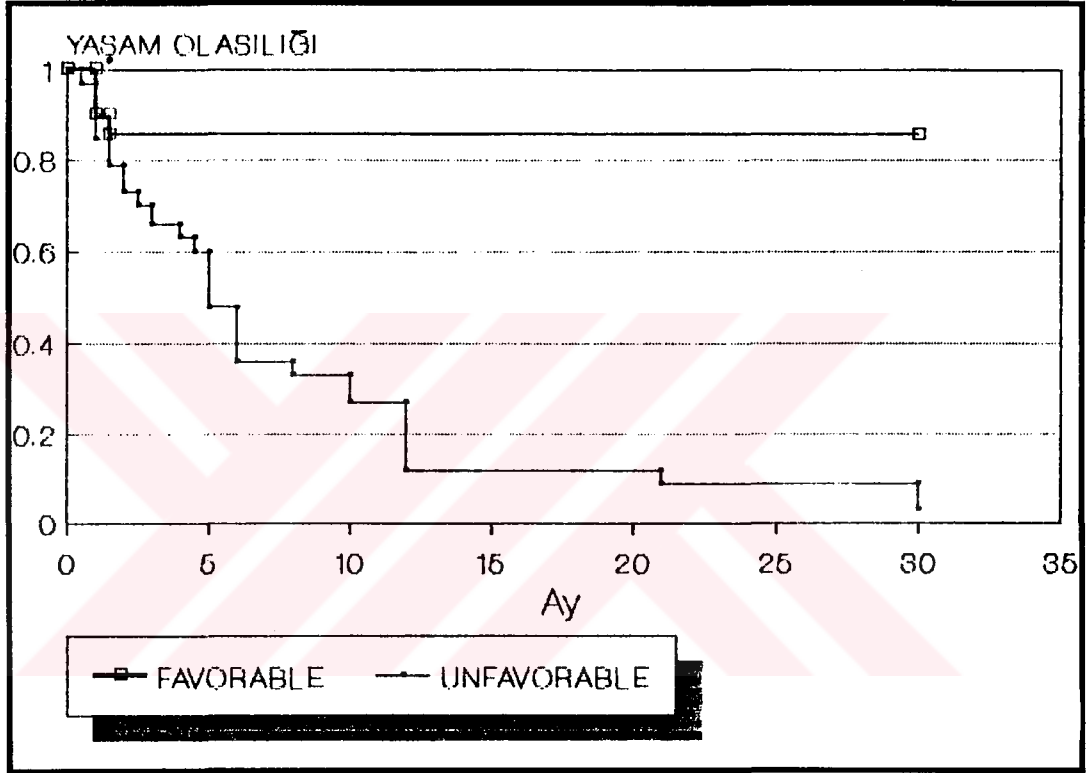
Şekil 8: Evre / sağkalım ilişkisi.

Primer tümör yerleşim yerlerinin evrelere göre dağılımına baktığımızda (Tablo 7) sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşimli olguların evre III-IV'de; mediasten, servikal bölge ve pelvis yerleşimlilerin ise evre I,II,IVS'de yoğunlaştığı görülmüş aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Tablo 7: Primer tümör yerleşim yerlerinin evrelere göre dağılımı.

Yerleşim Yeri	Evre I,II,IVS n (%)	Evre III-IV n(%)	Toplam
Sürrenal ve Sürrenal dışı batın	12(31.58)	26(68.42)	38(%100)
Mediasten, servikal, pelvis	13(81.25)	3(18.75)	16(%100)

Shimada ve arkadaşları'na <sup>(58)</sup> göre yapılan prognostik grupta favorable ve unfavorable gruplar arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ) [Şekil 9]. Favorable gruptaki olgularda sağkalım oranı %85.71 iken, bu oran unfavorable grupta %3.03'e düşmektedir.



**Şekil 9: Shimada sınıflamasına göre prognostik gruplar / sağkalım ilişkisi**

Favorable ve unfavorable olgular arasında primer tümör yerleşim yerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.168$ ). Bununla birlikte sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşimli olguların daha çok unfavorable prognostik grupta yer aldığı izlenmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8:Primer tümör lokalizasyonlarının prognostik gruplarda dağılımı**

Shimada prognostik grup	YERLEŞİM YERLERİ					Toplam
	Sürrenal	Sürrenal dışı batın	Mediasten	Servikal	Pelvis	
Favorable	9(7)	3(2)	5(5)	1(1)	3(3)	21(18)
Unfavorable	17(0)	9(0)	5(0)	2(1)	-	33(1)
Toplam	26(7)	12(2)	10(5)	3(2)	3(3)	54(19)

*Not: Parantez içindekiler yaşayan olgular*

Shimada'ya göre belirlenen prognostik gruplar ile evre arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Favorable prognostik gruptaki olguların evre I-II-IVS'de, unfavorable prognostik gruptaki olguların ise evre III-IV'de yoğunlaştığı görülmüştür (Tablo 9).

**Tablo 9: Prognostik grupların evrelere göre dağılımı**

Shimada prognostik grup	Evre I,II,IVS n (%)	Evre III-IV n(%)	Toplam
Favorable	18(85.71)	3(14.29)	21(%100)
Unfavorable	7(21.21)	26(78.79)	33(%100)

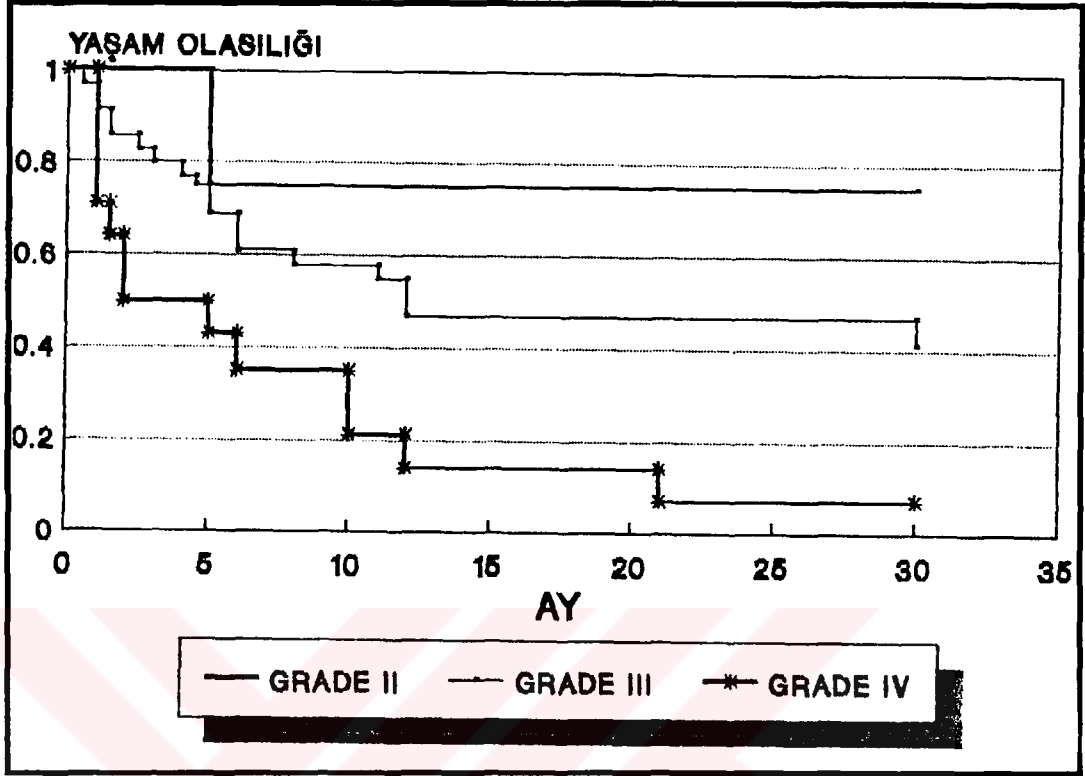
Shimada'ya göre yapılan histolojik gruplamada (Tablo 10), stromadan fakir grupta 50, stromadan zengin grupta ise 4 olgu saptanmıştır. Bu iki grup arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0.11$ ).

Oysa stromadan fakir grubun alt grupları (diferansiasyon bulguları gösteren ve indiferansiye) arasında sağkalım yönünden anlamlı fark mevcuttur ( $p=0.017$ ). Diferansiasyon bulguları gösteren alt grubun "iyi diferansiye" tipinde sağkalım oranı %69.23, "az diferansiye" tipinde ise %26.09 bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 10: Olgularımızın Shimada'ya göre yapılan histolojik grupta dağılımları**

	n	Sağkalım oranı (%)
<b>Stromadan fakir grup</b>	50	32
.Diferansiasyon bulguları gösteren	36	41.67
.İndiferansiye	14	7.14
<b>Stromadan zengin grup</b>	4	75
.İyi diferansiye	-	-
.İntermikst	3	100
.Nodüler	1	-

Carachi ve arkadaşları'na <sup>(12)</sup> göre yapılan grade'lemede grade arttıkça sağkalım oranının düştüğü görülmüş [Şekil 10] aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p=0.0054$ ). Tablo ve şekillerde grade I görülmemektedir. Çünkü, Carachi'ye göre grade I, ganglionöroma karşılık gelmektedir ve çalışma kapsamına alınmamıştır.



Şekil 10: Carachi histolojik grade'leme sistemi/ sağkalım ilişkisi

Grade'lerin yaş gruplarındaki dağılımları anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.01$ ) (Tablo 11).

Tablo 11: Grade'lerin, 2 yaş altı ve üzerindeki olgularda dağılımı.

Yaş (Yıl)	Grade (Carachi'ye göre)			Toplam
	II	III	IV	
<2	1(1)	24(14)	2(1)	27(16)
≥2	3(2)	12(1)	12(0)	27(3)
<b>Toplam</b>	<b>4(3)</b>	<b>36(15)</b>	<b>14(1)</b>	<b>54(19)</b>

Not: Parantez içindekiler yaşayan olgular

Grade ve primer tümör yerleşim yeri ilişkisi incelendiğinde (Tablo 12), sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşimli olguların %68.42'si grade III, %28.95'i grade IV bulunmuştur. Diğer lokalizasyonlarda ise olguların çoğu (%62.50) grade III olarak saptanmıştır (Tablo 12).

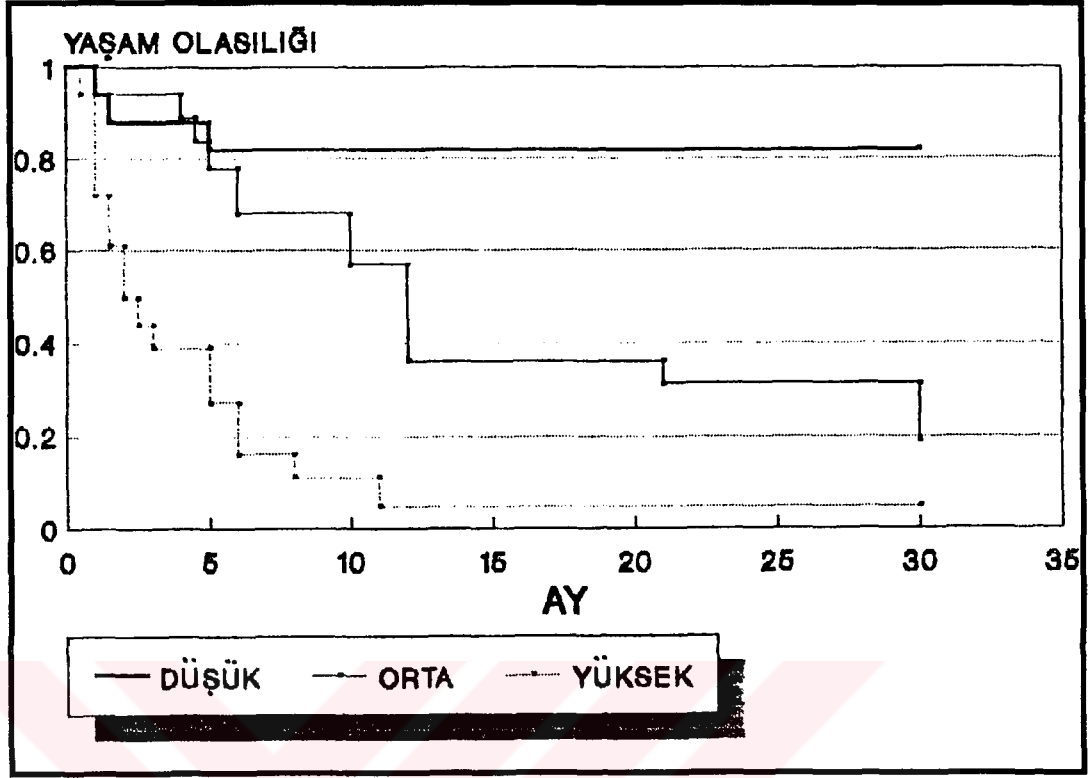
**Tablo 12: Histolojik grade'lerin primer tümör yerleşim yerine göre dağılımı**

Primer tümör yerleşim yeri	<u>Grade II</u> n(%)	<u>Grade III</u> n(%)	<u>Grade IV</u> n(%)	Toplam
Sürrenal,sürrenal dışı batın	1(2.63)	26(68.42)	11(28.95)	38(%100)
Mediasten,servikal, pelvis	3(18.75)	10(62.50)	3(18.75)	16(%100)

Mitoz-karyoreksis indeksine (Mitosis-karyorrhesis index-MKI) göre olgularımız gruplandığında MKI yükseldikçe sağkalım oranının azaldığı görülmüştür [Şekil 11]. MKI sınıfı düşük olanda sağkalım oranı %82.35, orta olanda %21.05, düşük olanda ise %5.55 olup aradaki fark anlamlıdır ( $p<0.001$ ).

MKI'nın yaş gruplarındaki dağılımına baktığımızda (Tablo 13) 2 yaş üzerinde orta ve yüksek MKI, 2 yaş altında ise düşük MKI daha yüksek oranda saptanmış ancak aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). MKI / histolojik grade ilişkisi de anlamlı olmamakla ( $p>0.05$ ) birlikte, grade arttıkça MKI'nın da yükseldiği gözlenmiştir (Tablo 14)





Şekil 11: Mitoz karyoreksis indeksi (MKI) / sağkalım ilişkisi.

Tablo 13: İki yaş altı ve üzerindeki olgularda MKI dağılımı

Yaş (Yıl)	Mitoz karyoreksis indeksi (MKI)			Toplam
	Düşük	Orta	Yüksek	
<2	12(11)	8(4)	7(1)	27(16)
≥2	5(3)	11(0)	11(0)	27(3)
<b>Toplam</b>	<b>17(14)</b>	<b>19(4)</b>	<b>18(1)</b>	<b>54(19)</b>

Not: Parantez içindikiler yaşayan olgular .

**Tablo 14: Olgularımızın mitoz ve grade'e göre dağılımı**

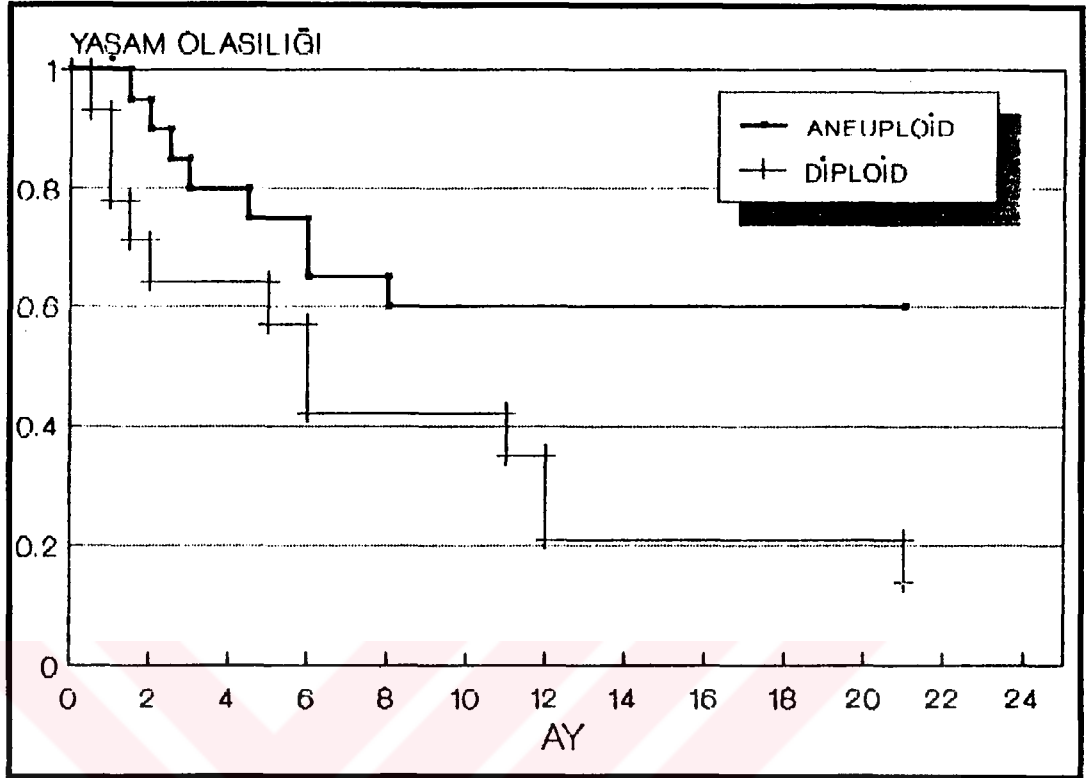
MKI	Grade (Carachi'ye göre)			Toplam
	II	III	IV	
Düşük	3(3)	13(10)	1(1)	17(14)
Orta	-	14(4)	5(0)	19(4)
Yüksek	1(0)	9(1)	8(0)	18(1)
Toplam	4(3)	26(15)	14(1)	54(19)

*Not: Parantez içindekiler yaşayan olgular.*

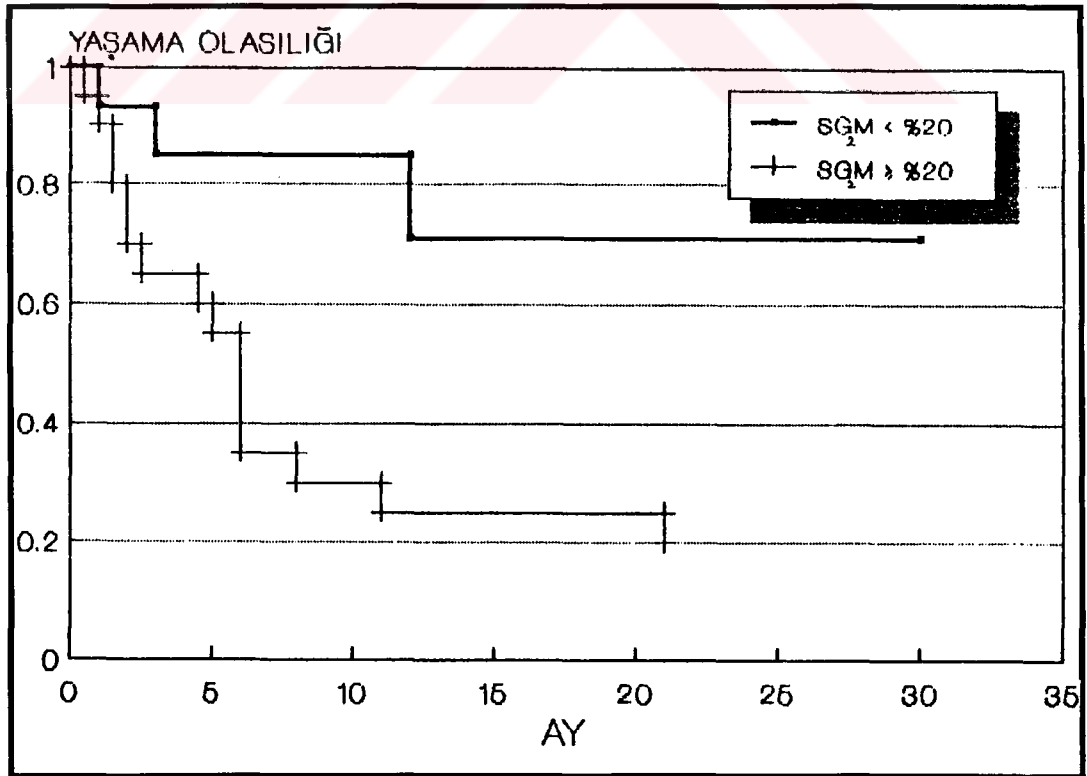
Histolojik kesitlerde gözlenen kalsifikasyon, hemoraji, nekroz ve lenfosit infiltrasyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Parafin blokları bulunabilen 34 olguda flow cytometry uygulanmış 14 olgu diploid [Şekil 14], 20 olgu aneuploid [Şekil 15]; 14 olguda proliferatif aktivite (%SG2M) düşük ( $<20$ ), 20 olguda ise yüksek ( $\geq 20$ ) bulunmuştur. Sağkalım oranları aneuploid olgularda %60, diploid olgularda %14.29 olup aradaki fark anlamlıdır ( $p=0.012$ ) [Şekil 12]. Yüksek ve düşük %SG2M gösteren olgular arasında da sağkalım yönünden anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Sağkalım oranları sırası ile %20 ve %71.43 olarak bulunmuştur.

Olgularımız DNA içeriği ve proliferatif aktivite özelliklerine göre gruplandığında en yüksek sağkalım oranı düşük %SG2M gösteren aneuploid olgularda saptanmıştır (Tablo 15).



Şekil 12: DNA ploidi / sağkalım ilişkisi



Şekil 13: Proliferatif aktivite (%SG2M) / sağkalım ilişkisi

**Tablo 15: DNA ploidi ve proliferatif aktivite (%SG2M) özelliklerine göre sağkalım oranları**

Flow cytometric bulgular	Sağkalım Oranları
Aneuploid-Düşük %SG2M	%89
Aneuploid-Yüksek %SG2M	%36
Diploid-Düşük %SG2M	%40
Diploid-Yüksek %SG2M	-

Flow cytometric bulgular, diğer prognostik faktörler (yaş,tümör lokalizasyonu, evre, Shimada prognostik grup) ile karşılaştırıldığında (Tablo 17), DNA ploidi ile hiçbir prognostik faktör arasında anlamlı ilişki bulunamazken ( $p>0.05$ ); %SG2M ile tümör lokalizasyonu, evre ve Shimada prognostik grup arasında anlamlı ilişki mevcuttur ( $p<0.05$ ).

Flow cytometric bulgular dışındaki diğer prognostik göstergeler çok değişkenli Cox analizi ile incelenmiştir. Cox analizi sonucunda sağkalımı bağımsız olarak etkileyen en önemli faktörün mitoz olduğu görülmüştür. Yaş ve evrenin ise daha zayıf olmakla birlikte bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (Tablo 16).

**Tablo 16: Cox analizi sonuçları**

Değişken	Coefficient	Standart hata (SE)	Coeff./S.E.	Exp (Coeff.)
Mitoz	0.8836	0.3783	2.3357	2.4195
Yaş	0.0125	0.0068	1.8382	1.0126
Evre	0.3119	0.1876	1.6631	1.3660

Tablo 17: Flow cytometric bulguların diğer prognostik parametreler ile karşılaştırılması

Flow cytometric bulgular	Olgu sayısı	Yaş		Tümör Lokalizasyonu							Evre				Shimada prognostik grup		
		<2	≥2	Sür.	Sür.dışı batın	Med.	Serv	Pelvis	I	II	III	IV	IVS	Fav.	Unfav.		
DNA ploidi																	
Aneuploid	20	13	7	10	3	4	1	2	1	8	3	6	2	12	8		
Diploid	14	6	8	7	4	2	-	1	-	3	3	7	1	4	10		
% SG2M																	
Düşük	14	9	5	3	3	4	1	3	-	9	1	3	1	10	4		
Yüksek	20	10	10	14	4	2	-	-	1	2	5	10	2	6	14		

Shimada klasifikasyonu ve Carachi grade'leme sisteminin gözlemciler arasındaki uyumunu araştırmak amacı ile olgularımız 2 patolog tarafından birbirlerinden ayrı olarak değerlendirilmiştir. Shimada'ya göre yapılan histolojik grulamada ve Carachi grade'leme sisteminde aynı 2 olguda (22 ve 38 no'lu), MKI sınıfının saptanmasında 3 olguda (10,31 ve 43 no'lu ) uyum sağlanamamıştır. Shimada'ya göre yapılan prognostik grulamada ise uyum %100'dr (Tablo 18-19). Farklı tanıları alan olgular her iki gözlemci tarafından birlikte değerlendirilerek kesin tanıya varılmıştır.

**Tablo 18: Shimada'ya göre yapılan klasifikasyonda iki gözlemci (A ve B) tarafından farklı değerlendirilen olgular**

Olgu no	Yaş (ay)	Histolojik tip		Kesin histolojik tanı	MKI		Kesin MKI	Prognostik grup	
		A	B		A	B		A	B
22	18	St.f.ind.	St.f.dif.	St.f.dif.	O	Aynı	Aynı	U	U
38	156	St.f.dif.	St.f.ind	St.f.dif.	O	Aynı	Aynı	U	U
10	8	St.f.dif.	Aynı	Aynı	D	O	D	F	F
31	36	St.f.dif	Aynı	Aynı	Y	O	Y	U	U
43	60	St.f.dif.	Aynı	Aynı	Y	O	O	U	U

**St.f.ind:**Stromadan fakir indiferansiye

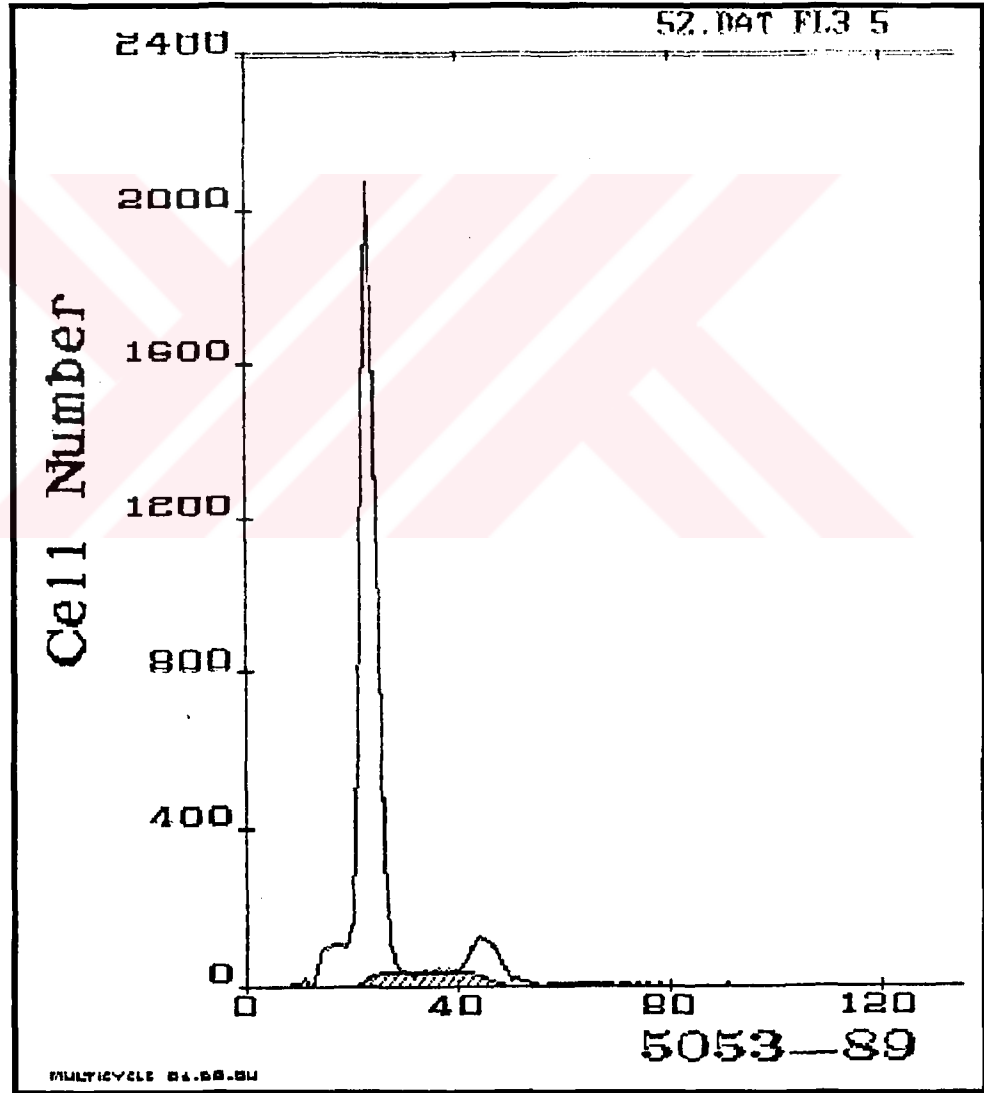
**St.f.dif.:**Stromadan fakir diferansiye

**D:** Düşük, **O:** Orta, **Y:**Yüksek

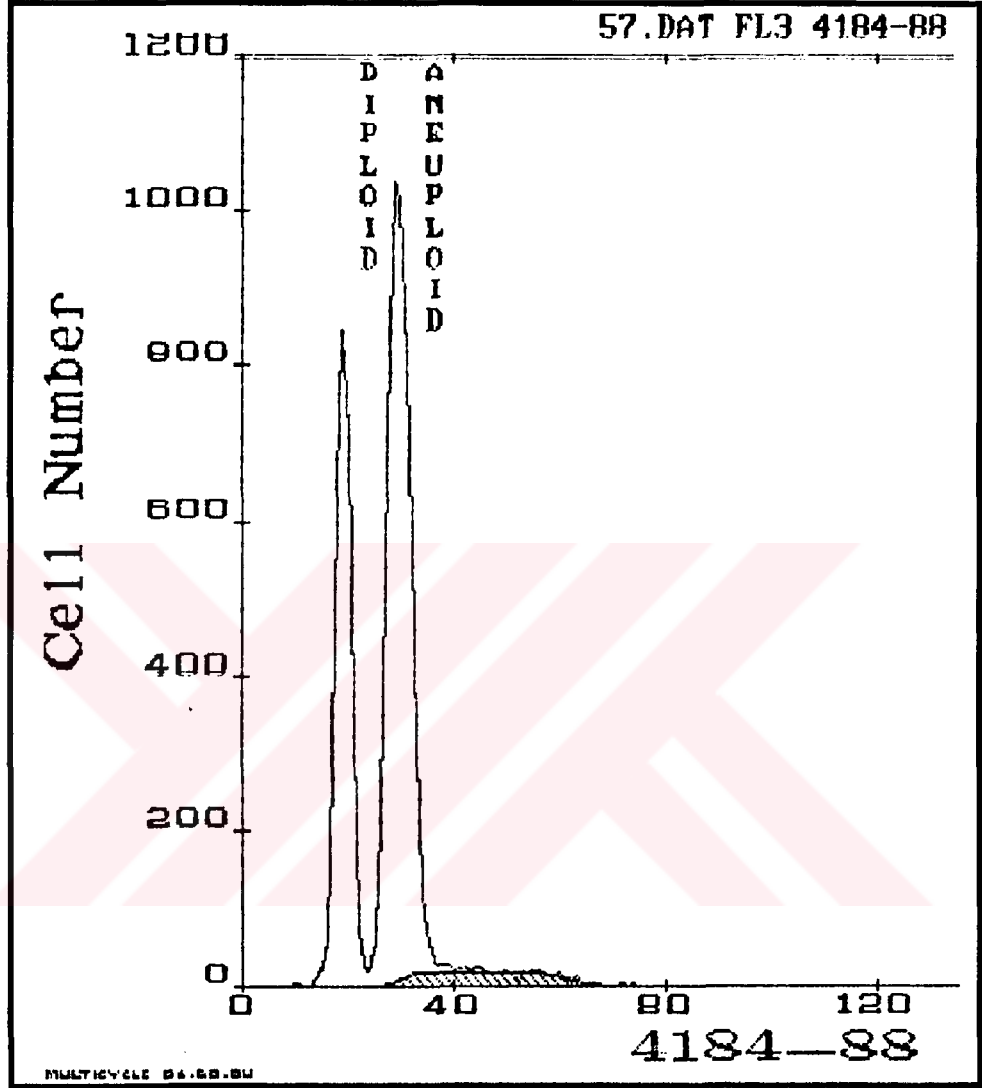
**F:** Favorable, **U:** Unfavorable

**Tablo 19: Carachi grade'leme sistemine göre iki gözlemci (A ve B) tarafından farklı tanı alan olgular**

Olgu no	Yaş (ay)	Grade		Kesin grade
		A	B	
22	18	IV	III	III
38	156	III	IV	III



**Şekil 14: DNA içeriği diploid olan bir olgumuza ait histogram.**



Şekil 15: DNA içeriği aneuploid olan bir olgumuza ait histogram. DI: 1.55



## TARTIŞMA

Nöroblastom lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinden sonra çocukluk çağının en sık görülen tümörüdür (68).

Spontan maturasyon ve regresyon göstermesinin yanısıra tedaviye iyi yanıt vermemesi ve çoğunun ileri evrede yakalanması nedeni ile pediatrik onkolojide üzerinde ençok çalışılan tümörlerden biridir. Son yıllarda Wilms tümörü, ALL ve Hodgkin hastalığı gibi birçok çocukluk çağı tümöründe tedavi ile çok iyi yanıtlar alınmasına karşın bu başarı nöroblastomda henüz sağlanamamıştır (68).

Nöroblastomun önemli özelliklerinden biri de aynı ailede birden fazla bireyde gözlenebilmesidir. Literatürde birçok familial nöroblastom olgusu bildirilmiştir: Örneğin bir ailede 5 kardeşten 4'ünde nöroblastom, annelerinde de mediastinal kitle ve idrar katekolamin ekskresyonunda artış gözlenmiştir (31,66). Bir başka ailede ise 2 kardeşde konjenital dissemine nöroblastom, ailenin diğer bireylerinde de VMA düzeylerinde hafif artış ve nöral krest ile ilgili patolojik bulgular saptanmıştır (27). Bizim çalışma grubumuzda ise bir olgunun kardeşinde ganglionörom tespit edilmiştir. Bu ailenin idrar katekolamin düzeyleri yönünden incelenip incelenmediği bilinmemektedir.

Nöroblastomda çeşitli çalışmalarda saptanan sağkalım oranları %22 ila %50 arasında değişmektedir (14,15,25,26,28,58). Bizim çalışmamızda ise sağkalım oranı %35.19 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar prognozdaki

bu farklılıkları olgu seçiminde izlenen yol, uygulanan tedavi ve çalışılan yılların değişik oluşuna bağlamaktadır (14,58). Örneğin, Carlsen ve arkadaşlarının(14), nöroblastomdaki prognostik faktörleri değerlendirdikleri çalışmalarında sağkalım oranı 1943-1965 yılları arasında %9 bulunmuş, teşhis ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ile bu oranın 1966-1980 yılları arasında %32'ye çıktığı saptanmıştır.

Sağkalım sürelerindeki bu farklılıklar yanısıra nöroblastom regresyon ve maturasyonunun bazen tedavi ile bazen spontan olabilmesi ve kemoterapötik ajanların çocuklardaki yan etkilerinin fazlalığı, araştırmacıları güvenilir prognostik faktörleri bulmaya yöneltmiştir. Hasta prognozunun belirlenmesi adjuvan kemoterapötik ajanların uygulanması bakımından da önemlidir (28,52).

Nöroblastomda olguların çoğunun ilk 1 yıl içinde kaybedilmesi ve 2 yıldan sonra ölümlerin çok az olması nedeni ile yaşayan olgularda teşhisten sonra iki yıllık takip süresi sağkalım oranlarının hesaplanması için yeterli görülmüş (14,17,26), 2 yıl takipli hastaliksız olgular yaşıyor kabul edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da sağkalım oranları belirlenirken bu görüşe uyulmuştur. Ayrıca bulgularımız da bu görüşü destekler niteliktedir: 54 olgumuzun 35'i (%64.81) kaybedilmiştir. Ölümlerin %91.43'ü teşhisten sonraki ilk 1 yıl içinde görülmüştür. Yaşayan olgularımızın %52.63'ü 8 yıl ve daha uzun süredir izlenmektedir (Tablo 4). Bir olgumuz 14 yıldır izlenmekte olup şuan hastaliksız kabul edilmektedir. Literatürde de 14-16 yıl izlenen olgular mevcuttur (26,47). Ondört yıldır yaşayan olgumuz tanı konulduğu anda 1 yaşında olup iyi diferansiye nöroblastom tanısı almış 3 yıl sonra aynı bölgeden alınan biopsisi ganglionörom olarak değerlendirilmiştir. Nöroblastomun ganglionöroma maturasyonunun bizim

olgumuzda olduğu gibi genellikle tedavi indüksiyonu ile ve lokalize olgularda gözlemlendiği bildirilmektedir (31,60).

Olgularımızın yaşları 22 gün ile 13 yıl arasında değişmekte olup medyan yaş 23.5 ay bulunmuştur. Yaş gruplarındaki dağılıma bakıldığında [Şekil 4) %25.93'ünün 1 yaş altında, %50'sinin 2 yaş altında olduğu görülmektedir. 5 yaş üzerindeki olguların oranı ise %18.52 olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumlu olup çeşitli çalışmalarda saptanan bu oranlar 2 yaş altı için %41-58, 5 yaş üstü için %15-28'dir, medyan yaş ise 12-29 ay arasında değişmektedir (14,22,28,58,61,67).

Hastanın tanı konulduğu andaki yaşı bugüne kadar üzerinde en çok durulmuş prognostik faktörlerden biri olup 1-2 yaş altındaki olguların daha iyi prognoz gösterdiği tespit edilmiş (21,22,26,32,53) ve yaş bazı araştırmacılar tarafından bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (14,17,53). Bizim çalışmamızda, uyguladığımız çok değişkenli analizde yaş bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuş, 2 yaş altı ve 2 yaş üzerindeki olgular arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur( $p=0.0001$ )[Şekil 5]. 2 yaş altındaki olgularda sağkalım oranı %59.26 iken, bu oran 2 yaş üstünde %11.11'e düşmektedir.

Yaşayan olgularımızın %84.21'inin 2 yaş altında, ilk 1 yılda kaybedilen 32 olgumuzun ise %87.50'sinin 1 yaş üzerinde olması yaşın önemini göstermesi bakımından çarpıcıdır.

Bazı araştışıcılar nöroblastom prognozunun 4-5 yaşdan sonra değişmediğini hatta iyileştiğini göstermişse de (14,17), çoğu araştışmada olduğu gibi (32,53,58) bizim çalışmamızda da 5 yaş üzerindeki olguların diğer yaş gruplarına göre daha kötü prognoz gösterdikleri ortaya konulmuştur [şekil 4]. Çalışmamızda 5 yaş üzerinde 10 olgu mevcut olup bunların hiçbiri yaşamamaktadır. Nöroblastomun 2 yaş altındaki olgularda daha iyi prognoz göstermesinin nedeni henüz çok iyi anlaşılamamış olmakla birlikte, tümör ve konakçı özelliklerindeki yaşa bağlı değişiklikler ve immün mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (14,17).

Erken yaşlardaki olguların çokluğu, nöroblastomun konjenital olabileceğini akla getirmiş ve bu amaçla doğumdan kısa süre sonra yapılacak tarama programlarının erken tanıda faydalı olabileceği düşünülmüştür. Japonya'da 1974-1982 yılları arasında tanı alan 31 çocukluk ağı nöroblastom olgusunun 6'sı tarama programları ile tespit edilmiştir (14).

Nöroblastomun erkek çocuklarda biraz daha fazla sıklıkta görüldüğü (17,28,67) bildirilmekle birlikte bunun aksini gösteren yayınlar da mevcuttur(22). Bizim alışmamızda erkek / kız oranı 1.45/1 olarak saptanmıştır. Erkeklerdeki sağkalım oranı %25, kızlardaki sağkalım oranı %50 olup aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p=0.143$ ) [şekil 6]. Yapılan çeşitli çalışmalarda da kızlardaki prognozun erkeklere göre biraz daha iyi olduğu görülmüş (2,5,52,56) ancak çok az çalışmada aradaki fark anlamlı bulunabilmiştir (67).

Çalışmamızda primer tümör yerleşiminin en sık batında olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız, yerleşim yeri açısından, geniş serilerde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında (Tablo 20) literatürle uyumlu bulunmuştur. Sürrenal yerleşimi birinci sırada olup bunu sürrenal dışı batın ve mediasten takip etmektedir.

**Tablo 20: Primer tümör lokalizasyonu açısından Grosfeld'in (28) ve bizim sonuçlarımızın karşılaştırılması**

Yerleşim Yeri	Grosfeld'in Sonuçları	Bizim Sonuçlarımız
Servikal bölge	%3	%5.5
Mediasten	%20	%18.5
Batın		
.Sürrenal	%50	%48.2
.Sürrenal dışı batın	%24	%22.2
Pelvis	%3	%5.5

Nöroblastom prognozunda primer tümör yerleşim yerinin rolü olduğu, mediasten, servikal bölge ve pelvis yerleşimli olguların daha iyi prognoz gösterdiği bilinmektedir (14,63,67). Bizim bulgularımız da bu yönde olup olgularımızın sağkalımları incelendiğinde primer tümör yerleşim yerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. ( $p<0.05$ ) [Şekil 7]. Çalışmamızda en düşük sağkalım oranı (%16.67) sürrenal dışı batın yerleşimlilerde gözlenmiştir. Çoğu çalışmada sürrenal dışı batın yerleşimli nöroblastomların sürrenaldekilere oranla daha iyi prognoz gösterdikleri bildirilmekte ise de (14,63,67) bizim sonuçlarımız ile paralel yayınlar da mevcuttur (42).

Yaşın primer tümör yerleşim yerini etkilediği, batin yerleşimlilerin 1 yaş üzerinde, mediasten yerleşimlilerin 1 yaş altında yoğunlaştığı belirtilmektedir (31). Çalışmamızda primer tümör yerleşim yerlerinin 2 yaş altı ve üstündeki dağılımı incelendiğinde (Tablo 5) sürrenal ve sürrenal dışı batin yerleşiminin 2 yaş üstünde, mediasten ve servikal yerleşiminin ise 2 yaş altında daha fazla sayıda olduğu görülmüşse de aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Uyguladığımız çok değişkenli analizde ise primer tümör yerleşim yerinin sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olmadığı saptanmıştır. Literatürde bu yönde bulgular elde etmiş çalışmalar (14,21) yanısıra, tümör yerleşim yerini bağımsız prognostik faktör olarak gösteren çalışmalar da mevcuttur (17).

Mediasten yerleşimli nöroblastomların daha benign davranış göstermesi, bunlarda spontan maturasyon ve regresyon oranının yüksek olmasına bağlanmaktadır. Nöroblastomda yaş artışı ile yaşam süresi azalmakla birlikte bu azalmanın mediasten yerleşimlilerde daha az belirgin olduğu da bildirilmektedir (24). Bizim çalışmamızda mediasten yerleşimli 2 yaş altı ve üstündeki olgular sağkalım yönünden karşılaştırıldığında böyle bir özellik tespit edilememiştir (Tablo 5).

Nöroblastom prognozunda klinik evrelemenin önemli bir yeri vardır. Evre IVS dışında evre arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Evre IV ile IVS arasında ise belirgin bir prognoz farkı mevcuttur (14,22,23,53,61,67).

Bizim çalışma grubumuzda da Evre II'den Evre IV'e doğru prognozun giderek kötüleştiği görülmüş (Tablo 6), aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ )[Şekil 8). Evre II'de olguların %75'i yaşarken, Evre IV'de yaşayan olgumuz yoktur. Evre I'de ise Evre II'ye göre daha düşük bir sağkalım oranı (%50) saptanmıştır. Bu durum, Evre I'de çok az sayıda olgu bulunmasına bağlanmıştır. Evre IVS'deki sağkalım oranı ise Evre II'ye çok yakın bir değerde bulunmuştur.

Evre IV ile Evre IVS arasındaki belirgin prognoz farkı Evre IVS'in gerçek bir malignite olup olmadığı sorusunu akla getirmekte ve buradaki lezyonların metastaz ya da multipl primer malign tümörden çok mutasyon geçirmiş hiperplastik nöral krest hücre toplulukları olduğu düşünülmektedir (18,41).

Evre I,II ve Evre IVS'deki olguların genellikle 1-2 yaş altında, Evre III ve IV'dekilerin ise daha çok 2 yaş üzerinde olduğu belirtilmektedir (22,23,53,61,63,67). Bizim çalışmamızda da Evre II ve IVS'in 2 yaş altında, Evre III ve IV'ün ise 2 yaş üzerinde yoğunlaştığı görülmüşse de (Tablo 6), aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Birçok araştırmacı geniş serilerde yaptıkları çalışmalarda evreyi bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirmektedir (14,17,21). Bizim çalışmamızda da uyguladığımız çok değişkenli analiz sonucunda evre bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Primer tümör yerleşim yerinin evre ile ilişkisine baktığımızda (Tablo 7) kötü prognoza sahip sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşimli olguların %68.42'sinin Evre III-IV, buna karşın mediasten, servikal bölge ve pelvis yerleşimlilerin %81.25'inin Evre I,II,IVS'de olduğu görülmüştür. Bu durumda batın yerleşimli olguların geç bulgu vermeleri nedeni ile ileri evrede yakalandıkları ve bunun sonucunda da daha kötü prognoz gösterdikleri, buna karşın mediastinal ve pelvis yerleşimli olguların basıya bağlı daha erken bulgu vermeleri nedeni ile erken evrede yakalanıp daha iyi prognoz gösterdikleri düşünülebilir.

İndiferansiye nöroblastom ile tamamen diferansiye benign ganglionöromun orjinleri aynı olup, nöroblastik tümörlerin iki ayrı ucunu oluşturmaktadırlar. Bu iki antite arasında değişik diferansiasyon derecesindeki nöroblastomlar ile her ikisinin de özelliklerini içerebilen ganglionöroblastomlar mevcuttur (38,58).

Nöroblastik tümörler diferansiasyon 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 (32,35,36,38,47,58). Kullanılan terminoloji aynı olsa bile bazen aynı grup içine alınan tümörleri tanımlamada kullanılan kriterler de değişebilmektedir. Örneğin, birçok araştırmacı "ganglionöroblastom" diyebilmek için ganglion hücresinin görülmesi gerektiğini kabul etmekte, fakat Schwann hücresi ve nöritik uzantıların varlığını önemsememektedir (35).



Nöroblastom diferansiasyonunun belirlenmesinde bugüne kadar çeşitli özellikler üzerinde durulmuş ve histolojik tablo ile prognoz arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır. Diferansiasyon derecesinin prognoz ile ilişkisinin anlaşılması 1912 yılına dayanmaktadır. Bu tarihlerde rozet ve fibril yapımı, daha sonraki yıllarda da hücrenin büyümesi diferansiasyon bulgusu olarak değerlendirilmiştir (26,47). Bu gözlemlere karşın, histolojik diferansiasyon derecesi ile yaşam süresi arasındaki kesin ilişkinin gösterilmesi Beckwith ve Martin (4) tarafından başarılmıştır.

Daha sonra bu yöndeki çalışmalar artmış, prognostik önem taşıyan çeşitli histolojik sınıflamalar geliştirilmiştir.

Diferansiasyon gösteren hücrelerin kantitatif olarak değerlendirildiği Beckwith ve Martin'in grade'leme sistemi, Makinen (47) tarafından kabul edilmemiş ve tümörün her alanının incelenemediği durumlarda güvenilir olamayacağı belirtilmiştir. Bu görüşü benimseyen Huges ve arkadaşları (32) ise, grade'leme sistemlerinde kalitatif yol izlemişlerdir. Bu araştırmacılar, sayılarına bakılmaksızın diferansiasyon bulguları gösteren hücrelerin saptanmasının iyi bir prognoz için yeterli olduğunu kabul etmişlerdir (32,47).

Shimada ve arkadaşları (58) klasifikasyonlarında nöroblastlardaki diferansiasyon bulguları yanısıra, daha önce üzerinde pek durulmamış stromal komponenti de değerlendirmişlerdir.

Olgularımız Carachi ve arkadaşlarının (13) uyguladığı kalitatif grade'leme sistemine göre değerlendirildiğinde olguların büyük bir kısmının grade III'de toplandığı görülmüş (Tablo 11), grade'ler arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0.0054$ ) [Şekil 10]. Grade II'de sağkalım oranı %75 iken, bu oran grade IV'de %7.14'e düşmüştür. Sonuçlarımız, histolojik diferansiasyonun prognostik önemini vurgulaması bakımından değerli olup literatür ile de uyumludur.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, 1-2 yaş altındaki olgularda gözlenen iyi prognozun tümördeki diferansiasyona bağlı olup olmadığı araştırılmıştır. Beckwith ve Martin (4) ilk 1 yaşda tanı alan nöroblastom olgularında diferansiasyon bulgularının fazla görüldüğünü, ancak bu farkın yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda grade IV olguların %85.71'inin 2 yaş üzerinde, grade III olgularının ise %66.67'sinin 2 yaş altında olduğu görülmüş, aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.01$ ) (Tablo 11). Buna karşın grade II'de 4 olgumuz mevcut olup bunun 3'ü 2 yaş üzerindedir. Bu durum grade II'deki olgu azlığına bağlı olabilir. Grade III olgularda, 2 yaş altında %58,33 olan sağkalım oranının 2 yaş üzerinde %8.33'e düşmesi yaşın prognostik önemini göstermesi bakımından dikkat çekicidir (Tablo 11).

Batın yerleşimi gösteren tümörlerin çoğunun indiferansiye olduğu bildirilmektedir (4,32). Oysa bizim çalışmamızda bu bulgu saptanamamıştır (Tablo 12). Sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşimli 38 olgunun %68,42'si grade III, %28.95'i ise grade IV'dür.

Nöroblastlardaki diferansiasyon bulguları ve stromal komponentin yanısıra yaş ve mitozun da değerlendirildiği Shimada klasifikasyonu, prognostik belirleyiciliği açısından pekçok çalışmacı tarafından kabul gören ve uygulanmakta olan bir sınıflamadır (22,25,35,36,37). Bununla birlikte bazı araştırmacılar mitoz ve karyoreksis gösteren hücrelerin sayımının zaman alıcı olması nedeni ile Shimada klasifikasyonunun ileride terk edilmesi gerektiğini belirtmektedirler (53).

Olgularımız Shimada'ya göre değerlendirildiğinde, prognostik gruplamada, favorable ve unfavorable olguların sağkalım oranlarının birbirinden çok farklı olduğu görülmüştür [Şekil 9]. Favorable grupta sağkalım oranı %85.71 iken, bu oran unfavorable grupta %3.03'e düşmüştür. Shimada ve arkadaşlarının (58) çalışmasında bulunan sağkalım oranları ise bizim sonuçlarımıza çok yakın olup favorable grupta %87, unfavorable grupta %3 olarak bulunmuştur.

Shimada ve arkadaşları (58) batın yerleşimli olguların daha çok unfavorable prognostik grupta yer aldığını belirtmiştir. Bizim bulgularımız da bu yönde olmakla birlikte aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 8).

Tablo 8'de görüldüğü gibi sürrenal, sürrenal dışı batın ve toraks yerleşimli olgulardan yaşayanların hepsinin favorable prognostik grupta yer alması dikkat çekicidir. Shimada ve arkadaşlarının (58) çalışmasında da aynı lokalizasyondaki favorable ve unfavorable olguların farklı prognozlar gösterdiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda prognostik grupların evrelere dağılımı incelendiğinde (Tablo 9) favorable gruptaki olguların %85.71'inin, unfavorable gruptaki olguların ise %21.21'inin evre I,II,IVS'de olduğu saptanmış, aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Evre I,II,IVS'de yaşayan olguların çoğunun favorable grupta olduğu gözlenmiştir. Shimada'nın sonuçları da benzer şekilde olup tüm bu bulgular, bize Shimada prognostik klasifikasyonunun önemini göstermektedir.

Shimada ve arkadaşlarının<sup>(58)</sup> çalışmasında yaş ve MKI (mitoz-karyoreksis indeksi) göz önüne alınmadan Schwannian stroma varlığına göre oluşturulan histolojik gruplarda sağkalım oranları stromadan zengin grup için %67, stromadan fakir grup için ise %47 olarak bulunmuştur. Stromadan zengin grup, klasik nöroblastom sınıflamasında ganglionöroblastoma (Carachi'ye göre Grade II) karşılık gelmektedir. Bu grupta nodüler alt tip dışında diğer iki alt tipin (iyi diferansiye ve intermikst) prognozu çok iyidir<sup>(1,58)</sup>. Nodüler alt tipin prognozunun çok kötü olması, stromadan zengin grubun sağkalım oranını düşürmektedir.

Olgularımızın histolojik gruplardaki dağılımı şu şekildedir (Tablo 10): Stromadan fakir grupta 50, stromadan zengin grupta ise sadece 4 olgu mevcuttur. Stromadan zengin grup, tüm olgularımızın %7.40'ını oluşturmaktadır. Çeşitli serilerde bu oran %10-20 olarak bildirilmektedir<sup>(25,37,58)</sup>.

Bu gruplardaki sağkalım oranlarımız Shimada'nın sonuçları ile uyumlu olup stromadan fakir grup için %32, stromadan zengin grup için %75 olarak saptanmıştır, ancak aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p=0.11$ ). Nodüler alt grupta 1 olgumuz vardır ve yaşamamaktadır (Tablo 10).

Carachi grade'leme sisteminde grade III ve IV'e karşılık gelen stromadan fakir grup, nöroblastlardaki diferansiasyon bulgularına göre "diferansiasyon bulguları gösteren" ve "indiferansiye" olarak ayrılmış, sağkalım oranları sırası ile %72 ve %32 olarak bulunmuştur (58). Bizim sonuçlarımız ise Shimada'nın bulgularından oldukça farklıdır. Sağkalım oranları diferansiasyon bulguları gösteren grupta %41,67, indiferansiye grupta ise %7.14 olarak bulunmuştur. Aslında Shimada serisinde, tüm olguların genelindeki sağkalım oranı bizimkinden yüksek olup bunun nedenleri daha önce tartışılmıştır.

Çalışmamızda diferansiasyon bulguları gösteren grup içerisinde, indiferansiye alt grup ile ayırımında zorlandığımız olgular yanısıra ganglionöroblastomu anımsatan olgular da saptanmıştır. Bu olgularda nöroblastlardaki diferansiasyon derecesinin, rozet yapım oranının ve nöropil miktarının çok değiştiği gözlemlenerek, bu bulguları derecelendirme gereği duyulmuştur. Sonuçta, diferansiasyon bulguları gösteren grup içerisinde "iyi diferansiye" (Resim 5,6) ve "az diferansiye" (Resim 7) olmak üzere 2 alt grup oluşturulmuştur. Bu iki alt grup arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Nöroblastom prognozunda etkili faktörleri inceleyen çalışmaların bazılarında tümör dokusundaki mitozun prognostik öneminin olmadığı saptanmış (26,47), sonuçlar Murphy'nin (51) 1968 yılında ortaya koyduğu görüş ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, çocuklarda tüm dokularda mitoz görülebileceği, bu nedenle çocuklardaki tümörlerin malignitelerine tümör dokusundaki mitoz ile karar verilemeyeceği belirtilmiştir. Buna karşın daha sonra yapılan çeşitli çalışmalarda mitozun prognostik önemi gösterilmiştir (15,36,58).

Shimada ve arkadaşları (58) tümör dokusundaki mitoz ve karyoreksisin ayrımının zorluğu nedeni ile mitoz ve karyoreksis gösteren hücrelerin birlikte sayılmasını önermiştir. Joshi ve arkadaşları (36) ise mitoz ve karyoreksis gösteren hücreleri birbirinden ayıran kriterlere dikkat ederek sadece mitotik figürleri değerlendirmişlerdir. Ancak hem mitoz + karyoreksis gösteren hücre hem de sadece mitoz sayısı prognoz yönünden önemli bulunmuştur.

Biz, mitoz ve karyoreksis gösteren hücrelerin ayrımının zorluğuna inandığımız için, çalışmamızda mitoz-karyoreksis gösteren hücreler sayılarak mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) belirlenmiştir.

Çalışmamızda MKI grupları arasında sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) [Şekil 11]. MKI gruplarında saptadığımız sağkalım oranlarının Shimada ve arkadaşlarının (58) çalışmasında bulunan sonuçlarla uyumlu olduğu görülmüştür (Tablo 21).

**Tablo 21: MKI gruplarında saptanan sağkalım oranlarının karşılaştırılması**

MKI	SAĞKALIM ORANLARI	
	Shimada'nın sonuçları	Bizim sonuçlarımız
Düşük	%61	%82
Orta	%28	%21
Yüksek	%6	%6

MKI gruplarının, yaş grupları ve histolojik grade'lerdeki dağılımı incelendiğinde (Tablo 13 ve 14), yaş arttıkça ve grade yükseldikçe MKI'nın da arttığı görülmüşse de aradaki fark anlamlı bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). İki yaş üzerinde düşük MKI'lı 5 olgunun 3'ü yaşarken, aynı yaş grubunda yüksek MKI'lı 11 olgunun hiçbirinin yaşamaması bize mitozun önemini göstermiştir.

Uyguladığımız çok değişkenli analizde MKI bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Bilindiği gibi nöroblastom spontan veya tedavi ile regresyon ve maturasyon gösterebilen bir tümördür. Regresyonun tümör hücrelerindeki sitoliz sonucu geliştiği ve yerinde nekroz, hemoraji, kalsifikasyon görülebileceği belirtilmektedir (5,27). Nöroblastomda tümördeki lenfosit infiltrasyonunun tümör kitlesinin ortadan kaldırılması amacına yönelik olduğu düşünülmektedir (48).

Tümörde gözlenen hemoraji, kalsifikasyon, nekroz ve lenfosit infiltrasyonunun nöroblastomdaki prognostik önemi çeşitli çalışmalarda (32,36,47,56) gösterilmiş olmasına karşın bizim sonuçlarımız bu yönde bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Bu durum olgularımızın %42.60'ının ensizyonel biopsi ile tanı alması sonucu tümörün her alanının görülememesine bağlanmıştır.

Nöroblastom, klinik davranışı ve histolojik özellikleri yönünden olduğu kadar genotipi yönünden de oldukça heterojendir (9,11). Yapılan çalışmalarda bu üç özelliğin birbiri ile ilişkili olduğu ve genotipin prognostik önemi gösterilmiştir (30,57).

1984 yılında Look ve arkadaşları (46) tarafından, aneuploid DNA içeriğine ve düşük proliferatif aktiviteye sahip nöroblastomlarda prognozun daha iyi olduğu ve bunların kemoterapiye daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da aneuploid DNA içeriği ve düşük proliferatif aktivitenin (%SG2M) prognostik önemi gösterilmiştir (8,16,52,53,61).

Bizim çalışmamızda flow cytometry uygulayabildiğimiz olgularda, diploid ve aneuploid DNA içeriğine sahip olgular arasında olduğu gibi ( $p=0.012$ ), yüksek ve düşük %SG2M değerleri gösteren olgular arasında ( $p=0.002$ ) da sağkalım yönünden anlamlı fark bulunmuştur [Şekil 12 ve 13].

Düşük %SG2M gösteren aneuploid olgularda sağkalım oranı %89 bulunurken, yüksek %SG2M gösteren diploid olguların hiçbirinin yaşamadığı saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Düşük %SG2M gösteren aneuploid olgulardaki bu sağkalım oranı, sadece aneuploid veya sadece düşük %SG2M gösteren olgulardaki sağkalım oranlarından (%60 ve %71.43) daha yüksektir (Tablo 15).

Birçok çalışmada flow cytometric bulguların yaş, evre, primer tümör yerleşim yeri ve tümör histolojisi ile olan ilişkisi gösterilmiş (7,16,20,25,52,53,61), aneuploid DNA içeriği ve düşük %SG2M'nin daha çok 1-2 yaş altı, düşük evre, favorable histoloji gibi iyi prognoz gösteren gruplarda yoğunlaştığı belirtilmiştir (25,52,53,61). Ancak, bazı çalışmalarda bu ilişkiler anlamsız bulunmuştur (7,8,52). Bizim çalışmamızda da DNA ploidi ile yukarıda sayılan prognostik faktörlerden hiçbiri arasında anlamlı ilişki bulunamamakla ( $p>0.05$ ) beraber 2 yaş altında, evre I-II-IVS'de,



favorable prognostik gruptaki olguların çoğunun aneuploid DNA içeriği gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca, aneuploid DNA içeriği gösteren bu gruplardaki olgularda yüksek sağkalım değerleri elde edilmiştir (Tablo 17). Proliferatif aktivite (%SG2M) ile ise tümör lokalizasyonu, evre ve Shimada prognostik grup arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 17).

Naito ve arkadaşları (52), aneuploid DNA içeriğinin ileri evre, 1 yaş üstü gibi kötü prognoz gösteren gruplarda da sağkalımı etkilediğini göstermişlerdir. Örneğin; Evre III-IV olgu grubunda sağkalım oranlarını aneuploidler için %63.2 , diploidler için %30.4 olarak bulmuşlardır. Bizim sonuçlarımız da bu yönde olmakla birlikte aradaki fark daha azdır ve istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Çeşitli çalışmalarda DNA ploidi ile N-myc amplifikasyonu arasındaki ilişki incelenmiş, DNA içeriği diploid olan ve yüksek proliferatif aktivite gösteren nöroblastomların N-myc amplifikasyonu da gösterdikleri saptanmıştır (7,9,16,20).

Hücrelerde proliferatif aktiviteyi gösteren Ag-NOR sayısı da prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Hücre başına düşen Ag-NOR sayısı ile yaşam süresi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (12). Ayrıca Ag-NOR sayısı, diğer prognostik faktörler ile karşılaştırıldığında, iyi prognostik parametrelere sahip nöroblastom olgularının düşük Ag-NOR değerleri gösterdikleri saptanmıştır (19).

Histolojik grade'leme sistemlerinin prognostik değerleri kadar, patoloğlar arasında gösterdikleri uyum ve uygulanabilirlikleri de önemlidir. Joshi ve arkadaşları (37) 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada Shimada klasifikasyonunun patoloğlar arası uyumunu araştırmışlardır. Bu çalışmada, stromadan zengin-stromadan fakir olarak ayırma ve histolojik tipteleme gözlemciler arası uyumun %100 olduğu, bu oranın MKI sınıfının tespitinde %95'e, prognostik grupta %98'e düştüğü, daha sonra gözlemcilerin birlikte yaptıkları incelemede olguların tümünde ortak karara varabildikleri belirtilmektedir.

Bizim alışmamızda gözlemciler arası uyum, olguların Schwannian stroma miktarına göre ayırma ve prognostik grupta %100, histolojik tipteleme %96.30, MKI sınıfının tespitinde ise %94.44 olarak bulunmuştur.

Stromadan fakir gruptaki olguların tip tayininde 2 olguda uyum sağlanamamıştır. Ancak, yaş ve MKI göz önüne alınarak yapılan prognostik grupta, bu olgular her iki araştırıcı tarafından da unfavourable gruba alınmıştır (Tablo 18).

MKI sınıfının tespitinde 3 olguda uyumsuzluk gözlenmiştir. Bu olguların histolojik tipleri ve yaşları göz önüne alınarak prognostik grupta yapıldığında iki araştırıcı tarafından da aynı gruba alınmıştır. MKI sınıfının farklı olması burada prognostik grubu değiştirmemiştir (Tablo 18).

Anabilim Dalımızda nöroblastom olgularının değerlendirilmesinde Shimada klasifikasyonuna ek olarak Carachi grade'leme sistemi de uygulanmaktadır. Bu grade'leme sisteminde gözlemciler arası uyum incelendiğinde 2 olgu dışında konulan tanılarının aynı olduğu görülmüştür (Tablo 19).

Gerek Shimada klasifikasyonu gerekse Carachi grade'leme sisteminde farklı tanı almış olgular iki araştırmacı tarafından tekrar değerlendirilerek kesin tanıya varılmıştır.

Çalışmamızda, Shimada'ya göre yapılan prognostik grulamada gözlemciler arası uyumun %100 olması, favorable ve unfavorable gruplar arasındaki prognoz farkının anlamlılığının yüksek olması nedeni ile Shimada klasifikasyonunun uygulanması gerektiğine karar verilmiştir.

## ÖZET ve SONUÇ

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1977-1992 tarihleri arasında tanı almış 54 adet nöroblastom olgusu klinik, histopatolojik ve flow cytometric yönlerden değerlendirilerek çeşitli parametrelerin prognostik etkileri ve bunların birbirleri ile olan ilişkileri incelenmiş şu sonuçlar elde edilmiştir.

1-Olgularımızın %25.93'ünün 1 yaş altında olduğu saptanmış, medyan yaş 23.5 ay olarak bulunmuştur.

2-Ellidört adet nöroblastom olgusunun %35.19'u yaşamakta olup bunların %84.21'inin tanı konulduğu andaki yaşlarının 2'nin altında olduğu saptanmıştır.

3-Ölen olguların %91.43'ü ilk 1 yıl içinde kaybedilmiştir. Bu olguların %87.50'sinin 1 yaş üzerinde olduğu görülmüştür.

4-İki yaş altı ve 2 yaş üzerindeki olgular arasında prognoz yönünden anlamlı fark bulunmuştur.

5- Cinsiyetin prognostik etkisinin olmadığı saptanmıştır.

**6-Primer tümör yerleşim yeri olarak ilk sırada sürrenalin geldiği görülmüş, primer tümör yerleşim yerinin prognostik etkisi gösterilmiştir. En düşük sağkalım oranları sürrenal ve sürrenal dışı batın yerleşiminde saptanmıştır.**

**7-Evre I-II-IVS'in, Evre III-IV'e göre daha iyi prognoza sahip oldukları gösterilmiştir.**

**8-Histopatolojik incelemede Shimada klasifikasyonunun prognostik önemi ortaya konulmuştur. Shimada'ya göre oluşturulan favorable prognostik grupta sağkalım oranı %85.71, unfavorable grupta ise %3.03 olarak bulunmuştur.**

**9-Shimada'ya göre yapılan histolojik gruplamada diferansiasyon bulguları gösteren grup ve indiferansiye grup arasında anlamlı düzeyde prognoz farklılıkları saptanmıştır.**

**10-Diferansiasyon bulguları gösteren grupta ise diferansiasyonun az veya çok oluşunun da rolü gösterilmiştir.**

**11-Carachi'ye göre yapılan grade'lemede, grade arttıkça prognozun kötüleştiği gösterilmiştir.**

**12-MKI'ya (mitoz karyoreksis indeksi) göre olgular gruplandığında düşük, orta ve yüksek MKI gösteren olgular arasında anlamlı düzeyde prognoz farklılıkları saptanmıştır.**

13-Shimada klasifikasyonunun ve Carachi grade'leme sisteminin gözlemciler arası uyumları araştırıldığında Shimada'ya göre yapılan prognostik grupta uyum %100, Carachi'ye göre yapılan grade'lemede uyum %96.30 olarak bulunmuştur.

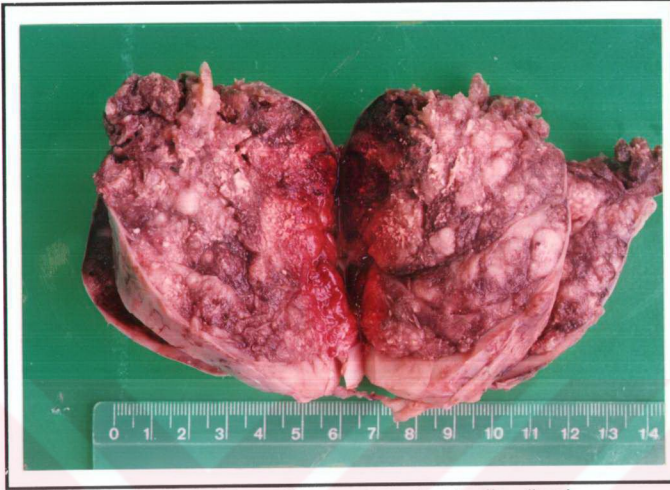
14-Prognostik grupta gözlemciler arası uyumun tam olması ve favorable-unfavorable gruplar arasındaki prognoz farkının yüksek olması nedeni ile Shimada klasifikasyonunun rutin çalışmada uygulanması gerektiğine karar verilmiştir.

15-DNA ploidi ve proliferatif aktivite (%SG2M) gibi flow cytometric bulguların prognostik etkileri gösterilmiştir. Aneuploid DNA içeriği ve/veya düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörlerin daha iyi prognoz gösterdikleri saptanmıştır.

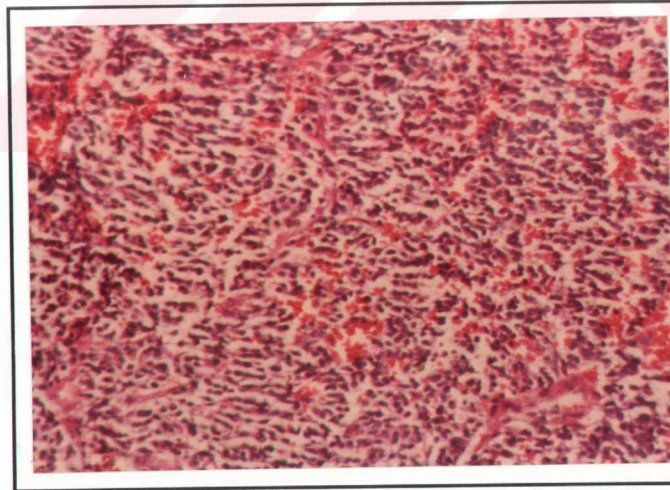
16-Çok değişkenli analiz sonucunda nöroblastom prognozunu bağımsız olarak etkileyen faktörlerin MKI, yaş ve evre olduğu bulunmuştur.



## **RESİMLER**

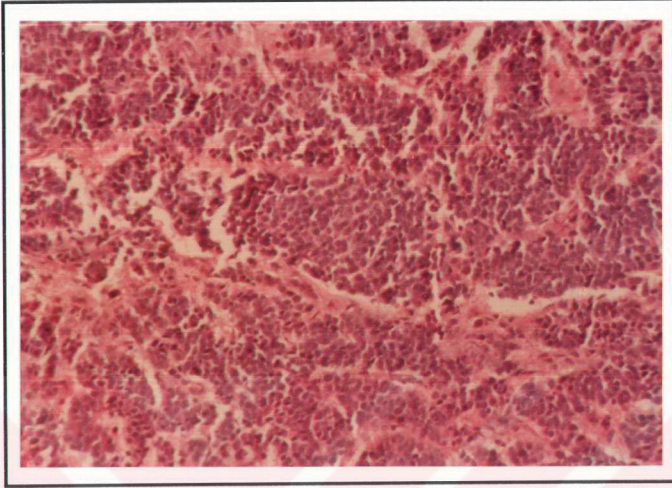


Resim 1: Olgularımızdan birine ait makroskopik örnek. Oldukça iyi sınırlı olan kitlenin kesit yüzeyi kirli beyaz renkte lobule görünümde olup nekroz ve kanama alanları içermekte (B:11707/91)

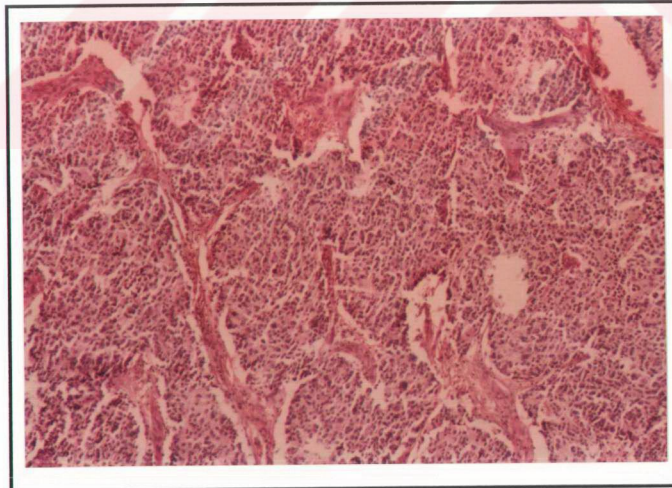


Resim 2:Stromadan fakir indifferansiye nöroblastom (Grade IV). Küçük, hiperkromatik nüveli hücrelerin diffuz üreyişi görülmektedir (HEEx200, B:4135/88)

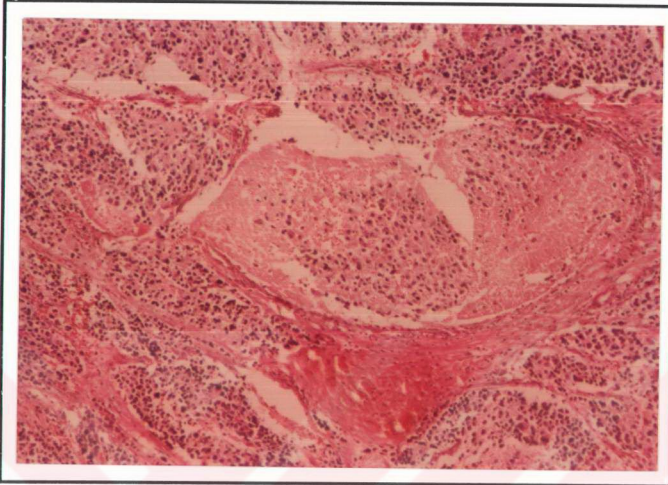




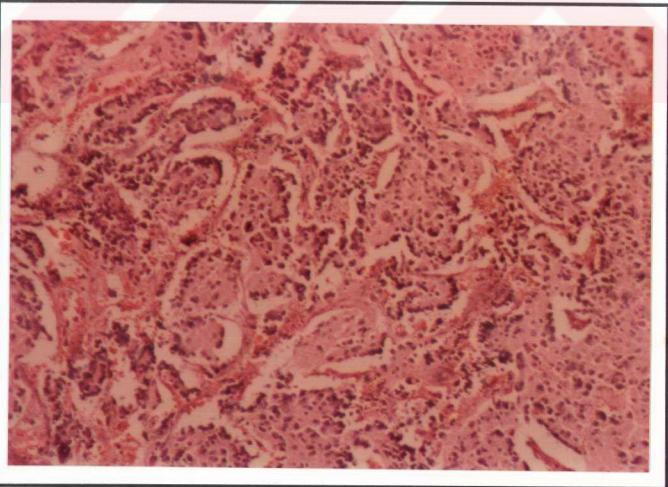
**Resim 3: Stromadan fakir indifferansiye nöroblastom (Grade IV). Küçük hiperkromatik nüveli hücre üreyişi ve arada ince fibrovasküler septumlar mevcut (HEx200, 13607/89)**



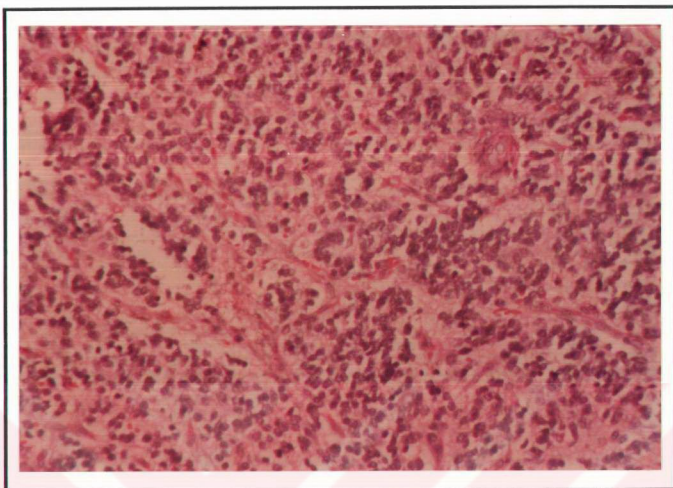
**Resim 4: Stromadan fakir, diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III- Diferansiyasyon derecesi iyi).Rozet yapıları oluşturmaya eğilimli, aralarında az miktarda nöropil bulunan nöroblast toplulukları arasında fibrovasküler septumlar izleniyor (HEx80,B:8043/85).**



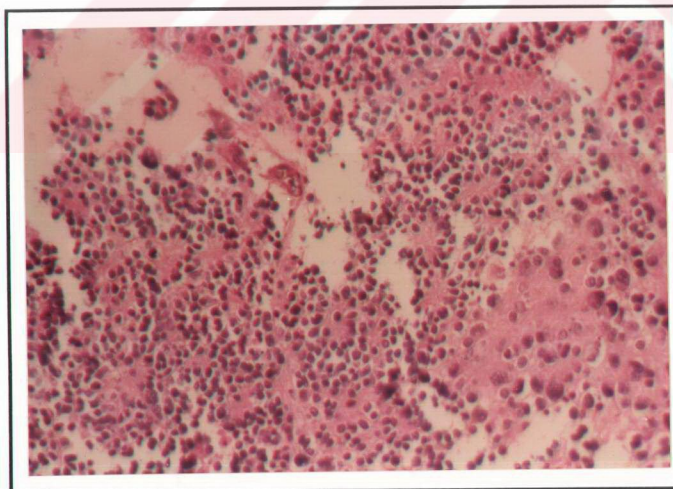
**Resim 5: Stromadan fakir, diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III- Diferansiyasyon derecesi iyi). Nöroblastlar arasında bol nörofil mevcut (HEx80, 3242/86).**



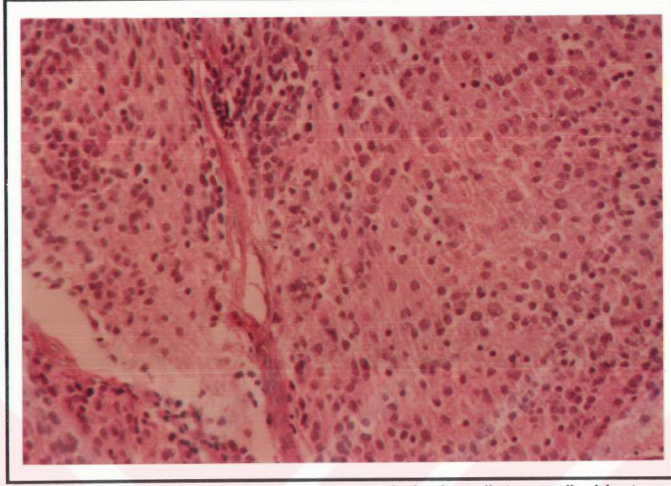
**Resim 6: Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Rozet benzeri yapılar oluşturmaya eğilimli nöroblastlar arasında nörofil mevcut (HEx80, B:6592/87).**



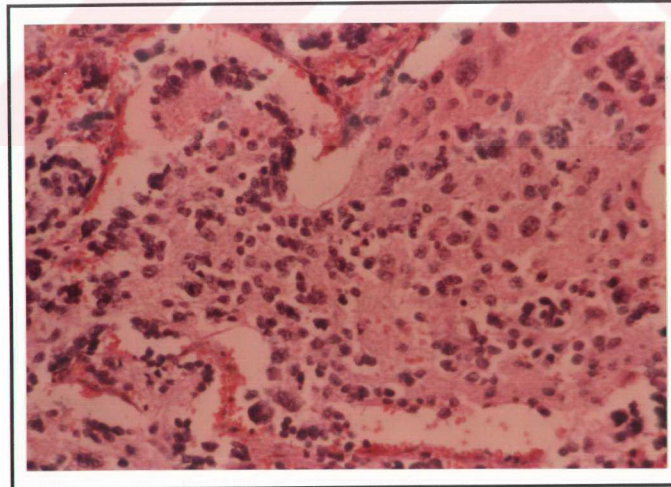
**Resim 7:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III- Diferansiyasyon derecesi az). Topluluklar oluşturan nöroblastlar arasında az miktarda nöropil mevcut. (HEx200, B:4184/85).



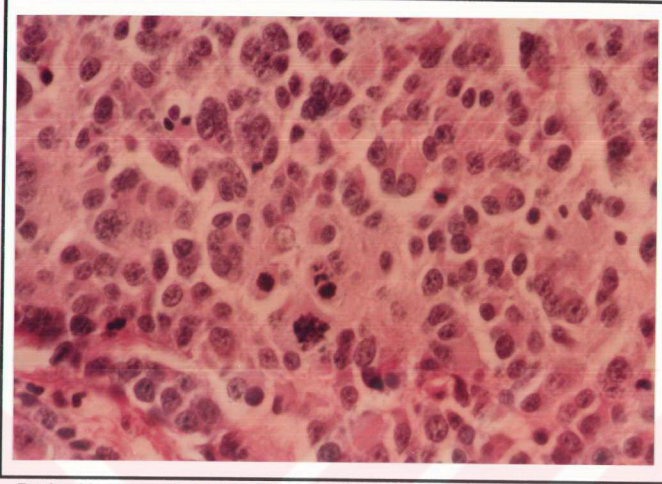
**Resim 8:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Değişik diferansiyasyon derecesindeki nöroblastlar ve rozet yapıları (HEx200, B:3242/86).



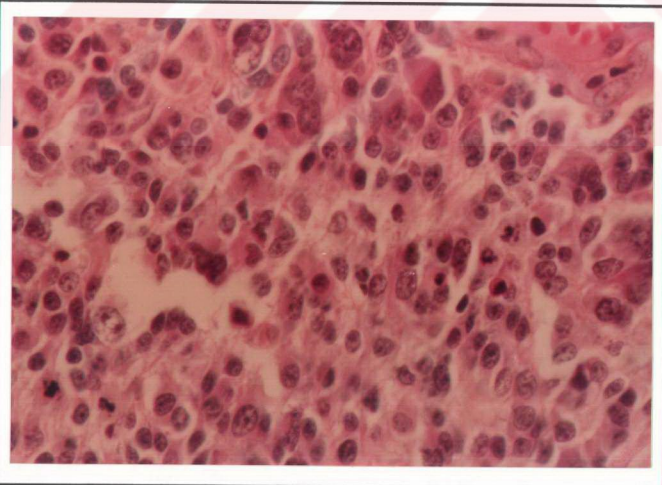
**Resim 9:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Nöroblastomatöz komponent: Bazıları diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastlar ve arada nöropil izlenmekte (HEx200, B:10037/89)



**Resim 10:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Nöroblastların bir kısmında nüveler irileşmiş, veziküler karakter almış ve arada nöropil mevcut (HEx200, B:6592/87).



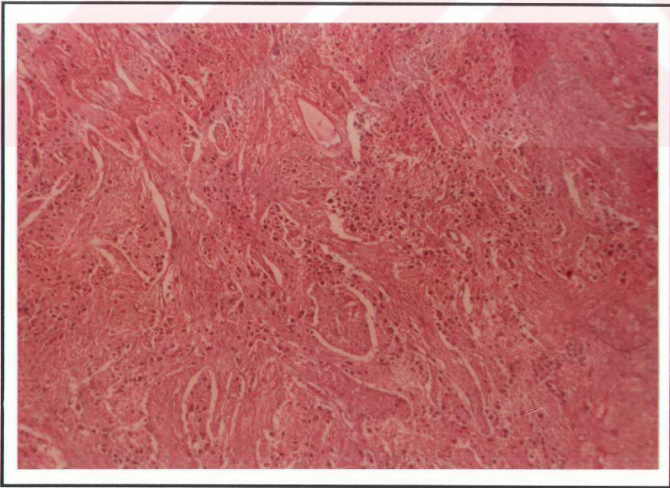
**Resim 11:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Farklı diferansiyasyon derecesindeki nöroblastlar arasında mitoz-karyoreksis gösteren hücreler mevcut (HEx500, B:8043/85).



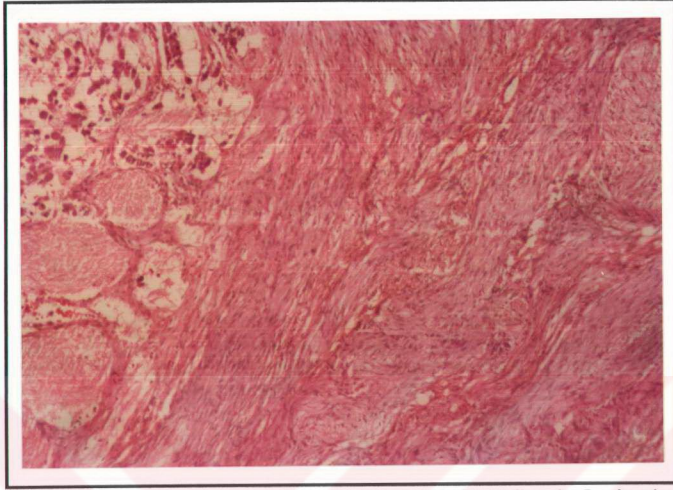
**Resim 12:** Stromadan fakir diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastom (Grade III). Nöroblastlar arasında farklı şekillerde mitoz-karyoreksis gösteren hücreler görülüyor (HEx500, B:8043/85).



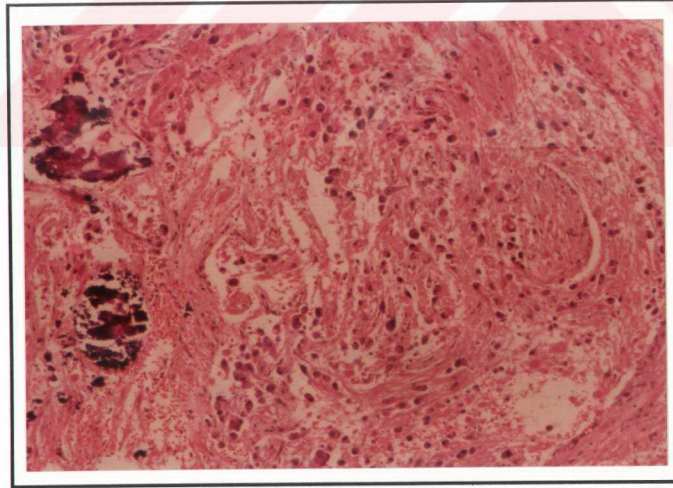
**Resim 13:** Diferansiyasyon bulguları gösteren nöroblastlarda nüveler irileşmiş, veziküler karakter almış, nukleol belirgin, sitoplazma geniş ve eozinofilik. (HEx500, B:2555/82).



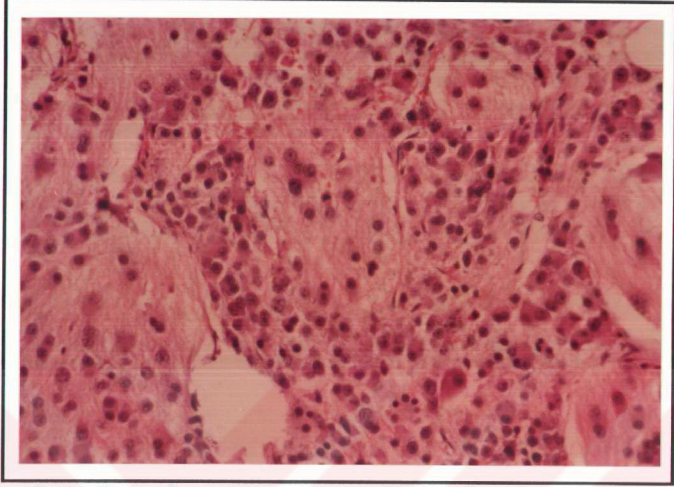
**Resim 14:** Ganglionöroblastom (Stromadan zengin intermikst tip-Grade II). Schwannian stroma içinde nöroblast toplulukları mevcut (HEx32,B:2675/85).



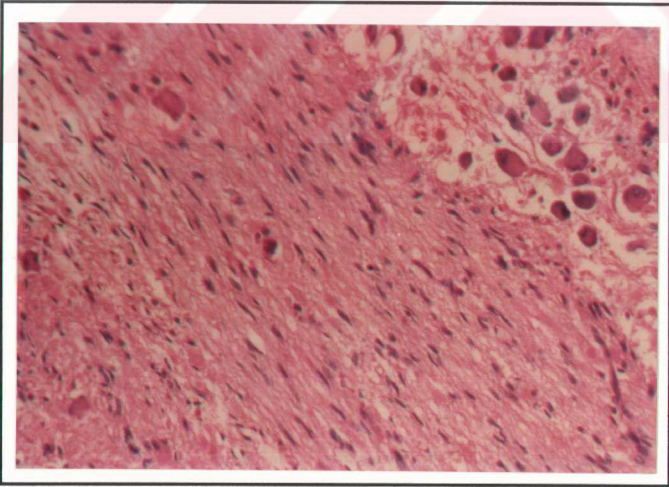
**Resim 15:Ganglionöroblastom (Stromadan zengin intermikst tip-Grade II). Sağda Schwann hücre ve nöritik uzantı fasikülleri, solda değişik diferansiyasyon derecesindeki nöroblast toplulukları ve nöropil (HEx80, B:3682/85).**



**Resim 16:Ganglionöroblastom (Stromadan zengin intermikst tip-Grade II). Schwannian stroma içinde preganglionik diferansiyasyon gösteren nöroblastlar ve kalsifikasyon odakları (HEx80, B:3682/85).**

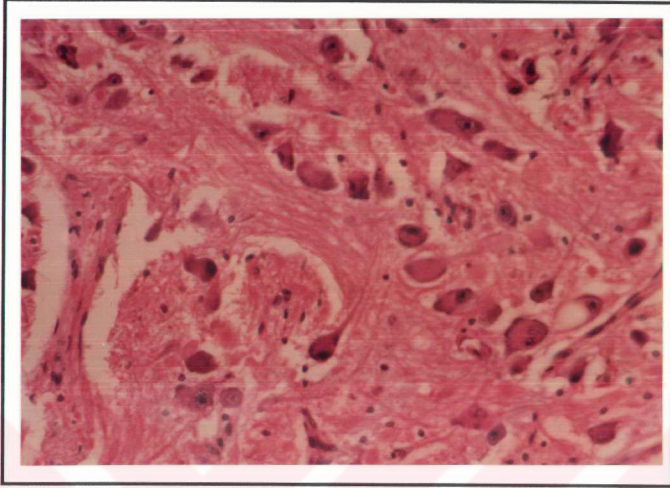


**Resim 17:** Ganglionöroblastom'da nöroblastomatöz komponent. Diferansiyasyon gösteren nöroblastlar, immatür ganglion hücreleri ve arada nöropil (HEx200, B:2555/82).

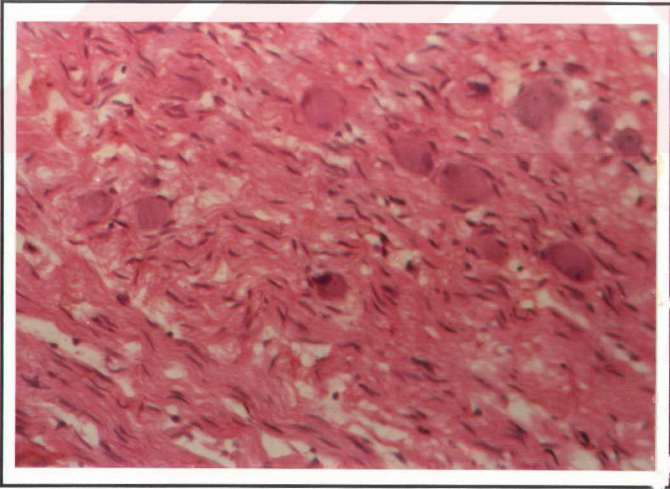


**Resim 18:** Ganglionöroblastomda Schwannian stroma içinde çoğu matür, bazıları immatür ganglion hücreleri (HEx200, B:2675/85).





**Resim 19: Ganglionöroblastomda matür ve immatür ganglion hücreleri, arada nöropil görülüyor (HEx500, B:3682/85).**



**Resim 20: Ganglionöroblastomda ganglioneurotöz komponent: Schwannian stroma içinde matür ganglion hücreleri (HEx500, B:2675/85)**

## KAYNAKLAR

1-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; 65:255-64.

2-Ashley DJB. Evans' histological appearances of tumors. Third edition. Edinburg: Churchill Livingstone 1978: 311-27.

3-Ayan I, Kebudi R, Darendeliler E, Bilge I, Ağaoğlu L, Bilge N, Kınay M. Nöroblastom olgularında NSE, ferritin ve LDH değerlerinin önemi. Türk Onkoloji Dergisi 1993; 8: 1303-8.

4-Beckwith JB, Martin RF. Observations on the histopathology of neuroblastomas. J Pediatr Surg 1968; 3: 106-10.

5-Bill AH. The regression of neuroblastoma. J Pediatr Surg 1968;3: 103-6.

6-Bolande RP. Spontaneous regression of neuroblastoma. An experimental approach. Pediatr Pathol 1990; 10: 195-206.

7-Bourhis J, DeVathaire F, Wilson GD, Hartman O, Terrier-Lacombe MJ, Baccon-Gibod L, McNelly NJ, et al. Combined analysis of DNA ploidy index and N-myc genomic content in neuroblastoma. Cancer Research 1991; 51: 33-6.

- 8-Brenner DW, Barranco SC, Winslow BH, Shaeffer J.** Flow cytometric analysis of DNA content in children with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 204-7.
- 9-Brodeur GM, Azar C, Brother M, Hiemstra J, Kaufman B, Marshall H, Moley J, et al.** Neuroblastoma. Effect of genetic factors on prognosis and treatment. *Cancer* 1992; 70 (Supplement): 1685-94.
- 10-Brodeur GM, Nakagawara A.** Molecular basis of clinical heterogeneity in neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 111-6.
- 11-Brodeur GM, Sekhon GS, Goldstein MN.** Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer* 1977; 40: 2256-63.
- 12-Brookes CN, Ooms BCM, McGill F, England K, Hinchliffe SA, Velzen DV.** Ploidy independence of Ag-NOR number in neuroblastoma. *Laboratory Investigation* 1992; 67: 243-5.
- 13-Carachi R, Campbell PE, Kent M.** Thoracic neural crest tumors. A clinical review. *Cancer* 1983; 51: 949-54.
- 14-Carlsen NLT, Christensen IJ, Schroeder H, Bro PV, Erichsen G, Hamborg-Pedersen B, Jensen KB, et al.** Prognostic factors in neuroblastomas treated in Denmark from 1943 to 1980. A statistical estimate of prognosis based on 253 cases. *Cancer* 1986; 58: 2726-35.

15-Carslen NLT, Ornvold K, Christensen IJ, Laursen H, Larsen JK. Prognostic importance of DNA flow cytometrical, histopathological and immunohistochemical parameters in neuroblastomas. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1992; 420: 411-8.

16-Cohn SL, Rademaker AW, Salwen HR, Franklin WA, Gonzales-Crussi F, Rosen ST, Bauer KD. Analysis of DNA ploidy and proliferative activity in relation to histology and N-myc amplification in neuroblastoma. *American Journal of Pathology* 1990; 136: 1043-52.

17-Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM, Sonley MJ. Neuroblastoma: Influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. *Cancer* 1980; 46: 1896-901.

18-D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* 1971; I;1046-9.

19-Derivoşoğlu S, Aksoy F, Öz B, Yıldız İ, Ulukutlu L, Sağlamer L, Ergül Z. Correlation between Ag-NOR numbers and prognostic factors in childhood neuroblastomas. *Turk J Med Biol Res* 1993; 4: 59-68.

20-Dominici C, Negroni A, Romeo A, McDowell H, Padula A, Pucci S, Cappeli C, et al. Flow cytometric and molecular analysis of proliferative activity and DNA content in neuroblastoma: Presence of stationary cells in S-phase. *Anticancer Research* 1992; 12: 59-64.

21-Evans AE, Albo V, D'Angio GJ, Finklestein JZ, Leiken S, Santulli T, Weiner J, et al. Factors influencing survival of children with nonmetastatic neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38: 661-6.

22-Evans AE, D'Angio GJ, Proper K, Anderson J, Hann HL. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987; 59: 1853-9.

23-Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971; 27: 374-8.

24-Filler RM, Traggis DG, Jaffe N, Wawter GF. Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. *Pediatr Surg* 1972; 7: 136-43.

25-Gansler T, Chatten J, Varello M, Bunin GR, Atkinson B. Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. *Cancer* 1986; 58: 2453-8.

26-Gitlow SE, Dziedzic LB, Strauss L, Greenwood SM, Dziedzic SW. Biochemical and histologic determinants in the prognosis of neuroblastoma. *Cancer* 1973; 32: 898-905.

27-Griffin ME, Bolande RP. Familial neuroblastoma with progression and maturation to ganglioneurofibroma. *Pediatrics* 1969; 43: 377-82.

28-Grosfeld JL. Neuroblastoma: a 1990 overview. *Pediatr Surg Int* 1991; 6: 9-13.

**29-Hann HL, Levy HM, Evans AE.** Serum ferritin as a guide to therapy in neuroblastoma. *Cancer Research* 1980; 40: 1411-3.

**30-Hayashi Y, Kanda N, Inaba T, Hanada R, Nagahara N, Muchi H, Yamamoto K.** Cytogenetic findings and prognosis in neuroblastoma with emphasis on marker chromosome 1. *Cancer* 1989; 63: 126-32.

**31-Hayes FA, Smith EI.** Neuroblastoma In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practise of Pediatric oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989: 607-22.

**32-Hughes M, Marsden HB, Palmer MK.** Histologic pattern of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. *Cancer* 1974; 34: 1706-11.

**33-Ishiguro Y, Kato K, Akatsuka H, Ito T.** The diagnostic and prognostic value of pretreatment serum creatine kinase BB levels in patients with neuroblastoma. *Cancer* 1990; 65: 2014-9.

**34-Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M, Yamada N, Sugito T.** Nervous system- specific enolase in serum as a marker for neuroblastoma. *Pediatrics* 1983; 72: 696-700.

**35-Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, Larkin EW, Neill JSA, Shuster JJ, Holbrook CT, et al.** Recommendations for modificaiton of terminology of neuroblastic tumors and prognostic significance of Schimada classification. A clinicopathologic study of 213 cases from the Pediatric Oncology Group. *Cancer* 1992; 69: 2183-96.

**36-Joshi VV, Cantor AB, Altshuler G, Larkin EW, Neill JSA, Shuster JJ, Holbrook CT, 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: 2197-211.

**37-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. *Modern Pathology* 1991; 4: 139-47.

**38-Joshi VV, Silverman JF, Altshuler G, Cantor AB, Larkin EW, Neill JSA, Norris HT.** 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. *Human Pathology* 1993; 24: 493-504.

**39-Kaplan SJ, Holbrook T, McDaniel HG, Buntain WL, Crist WM.** Vasoactive intestinal peptide secreting tumors of childhood. *Am J Dis Child* 1980; 134: 21-4.

**40-Kissane JM.** Pathology of infancy and childhood. Second ed. St.Louis: CV Mosby Company, 1975: 746-83.

**41-Knudson AG, Meadows AT.** Regression of neuroblastoma IV-S: A Genetic hypothesis. *N Engl J Med* 1980; 302: 1254-5.

**42-Koop CE.** Factors affecting survival in neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1968; 3: 113-4.

**43-Koss LG, Czerniak B, Herz F, Wersto RP.** Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal. *Human Pathology* 1989; 20: 528-48.

**44-Kushner BH, Gilbert F, Helson L.** Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations *Cancer* 1986; 57: 1887-93.

**45-Laug WE, Siegel SE, Shaw KNF, Landing B, Baptista J, Gutenstein M.** Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics* 1978; 62: 77-83.

**46-Look AT, Hayes FA, Nitschke R, McWilliams N, Green AA.** Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Eng J Med* 1984; 311:231-5.

**47-Makinen J.** Microscopic patterns as a guide to prognosis of neuroblastoma in childhood. *Cancer* 1972; 29: 1637-46.

**48-Martin RF, Beckwith B.** Lymphoid infiltrates in neuroblastomas: Their occurrence and prognostic significance. *J Pediatr surg* 1968; 3: 161-4.

**49-McAllister RM.** Neuroblastoma: A viral etiology ? *J Pediatr Surg* 1968; 3: 138-41.



**50-McLemore DD, Naggar AE, Stephens LC, Jardine JH.** Modified methodology to improve flow cytometric DNA histograms from paraffin-embedded material. *Stain Technology* 1990; 65: 279-91.

**51-Murphy ML.** Curability of cancer in children. *Cancer* 1968; 22: 779-84.

**52-Naito M, Iwafuchi M, Ohsawa Y, Uchiyama M, Hirota M, Matsuda Y, Iinuma Y.** Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma: Prognostic significance of DNA ploidy in unfavorable group. *J Pediatr Surg* 1991;; 26: 834-7.

**53-Oppedal BR, Storm-Mathisen I, Lie SO, Brandtzaeg P.** Prognostic factors in neuroblastoma. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. *Cancer* 1988; 62: 772-80.

**54-Patrone MP, Chatten J, Weinberg P.** Neuroblastoma and DiGeorge Anomaly. *Pediatric Pathology* 1990; 10: 425-30.

**55-Quinn JJ, Altman AJ, Frantz CN.** Serum lactic dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma. *J Pediatr* 1980; 97:89-91.

**56-Raffensperger JG, Baum ES.** Neuroblastoma and ganglioneuroma. In: Raffensberger JG (ed). *Swenson's pediatric surgery*. Fifth edition. Norwalk Connecticut: Appleton and Lange, 1990: 363-70.

- 57-Schweigerer L, Breit S, Wenzel A, Tsunamoto K, Ludwig R, Schwab M.** Augmented MYCN expression advances the malignant phenotype of human neuroblastoma cells: Evidence for induction of autocrine Growth Factor activity. *Cancer Research* 1990; 50: 4411-6.
- 58-Schimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, Marsden HB, et al.** Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *JNCI* 1984; 73: 405-16.
- 59-Silber JH, Evans AE, Fridman M.** Models of predict outcome from childhood neuroblastoma: The role of serum ferritin and tumor histology. *Cancer Research* 1991;1: 1426-33.
- 60-Sotela-Avila C, Gonzales-Crussi F.** Congenital tumors. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds). *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1991: 455-99.
- 61-Taylor SR, Blatt J, Costantino JP, Roederer M, Murphy RF.** Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma and ganglioneuroma. A 10-year retrospective study. *Cancer* 1988; 62: 749-54.
- 62-Triche TJ.** Neuroblastoma and other childhood neural tumors: A review. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 175-93.

**63-Triche TJ, Askin FB, Kissane JM.** Neuroblastoma, Ewing's sarcoma, and the differential diagnosis of small-round-blue cell tumors. In: Finogold M (ed). Pathology of neoplasia in children and adolescents. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 145-95.

**64-Tsokos M, Scarpa S, Ross RA, Triche TJ.** Differentiation of human neuroblastoma recapitulates neural crest development. Study of morphology, neurotransmitter enzymes, and extracellular matrix proteins. Am J Pathol 1987; 128: 484-96.

**65-Varon S.** Nerve Growth Factors: A selective review. J Pediatr Surg 1968; 3: 120-4.

**66-Voute PA.** Neuroblastoma. In: Sutow WW, Fernbach DJ, Vietti TJ (eds). Clinical pediatric oncology. Third edition. St.Louis: CV Mosby 1984: 559-87.

**67-Wilson LMK, Draper GJ.** Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. British Medical Journal 1974; 3: 301-7.

**68-Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW.** Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58: 598-602.