

Adrenal Bezin Nöroblastik Tümörleri

Sümeyye KOZACIOĞLU¹

Tanım ve Adlandırma

Adrenal bezin nöroblastik tümörleri nöral krest gelişimi sırasında sempatoadrenal kökenden kaynaklanan bir tümör grubudur (1). Nöroblastom terimi yaygın olarak primitif sempatik ganglion hücrelerinden kaynaklanan nöroblastik tümörlerin (nöroblastomlar, ganglionöroblastomlar ve ganglionöromlar dahil) bir spektrumunu belirtmek için kullanılır (2,3). Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflandırması (INPC, Shimada Sistemi) nöroblastik tümörleri nöroblastom (schwannian stroma bakımından fakir); ganglionöroblastom, intermikst (schwannian stroma açısından zengin); ganglionöroblastom, nodüler (kompozit, schwannian stroma bakımından zengin/baskın ve schwannian stroma bakımından fakir) ve ganglionöroma (schwannian stroma baskın) olmak üzere dört kategoride tanımlamıştır (Tablo 1) (1).

Epidemiyoloji

Periferik nöroblastik tümörler, çocukluk çağının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür ve genellikle erken çocukluk döneminde adrenal kitle olarak ortaya çıkar (4). Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %7-10'unu oluştururken hastaların yaklaşık %40'ı 1 yaşın altındadır ve yaklaşık %90'ı 5 yaşından önce tanı alır (ortalama tanı anındaki hasta yaşı: 17,3 ay) (1,5).

¹ Uzm. Dr., Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, sumeyyekozacioglu@hotmail.com.tr

Etyoloji

Temelde nöral krest hücrelerinin genetik veya epigenetik etkilerle transformasyonu hastalığa neden olur. Nöral krest gelişiminin genetik ve transkripsiyonel regülasyonu hakkında çok şey keşfedilmiş olmasına rağmen, tümör oluşumuna yol açan olaylar tam olarak anlaşılamamıştır. Genç hasta yaşı prekonsepsiyonel ve gestasyonel faktörlerin rolü olabileceğini düşündürse de aslında nöroblastik tümörler konjenital olarak görülmezler (6). Risk artışı ile ilgili çok sayıda parenteral faktör ilişkilendirilmeye çalışılsa da günümüzde hala insidans artışı ile ilişkili kesin bir faktör bulunmamaktadır (1).

Klinik

Klinik bulgular daha çok primer tümörün lokalizasyonu ve metastatik odakların durumuyla ilişkili olarak ortaya çıkar (5). Primer tümörün neden olduğu klinik semptomlar, abdominal kitlenin neden olduğu abdominal distansiyon ve kabızlığı, mediastinal kitlenin neden olduğu solunum sıkıntısını ve spinal kanala uzanan paraspinal tümörlerin neden olduğu nörolojik durumları içerir. Metastazlar lenfadenopati, hepatomegali, kemik ağrısı ve rakun gözlerine (morarma ile ilişkili egzoftalmi ve göz çevresinde şişlik) neden olabilir (1). Karaciğer infiltrasyonu koagülopatiyeye ve sarılığa yol açabilir (5).

Ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. Nöroblastomlar tarafından katekolamin salınımı taşikardiye, hipertansiyona ve yüzde kızarıklığa neden olabilir. Ayrıca nöroblastom hastalarının küçük bir kısmında “opsoklonus myoklonus sendromu” ve VIP (vazoaktif intestinal peptit) salınımına bağlı diyare gibi paraneoplastik sendromlar ortaya çıkabilir (5).

Lokalizasyon

Bu tümörler boyun, mediasten ve retroperiton dahil sempatik zincir boyunca herhangi bir yerde bulunabilir. Ancak birçoğu, özellikle bu ailenin zayıf farklılaşmış üyeleri, adrenal bezin içinde veya yakınında ortaya çıkar (7).

Makroskopi

Nöroblastomlar genellikle büyük, yuvarlak, sıklıkla düzgün sınırlı bazen lobuleten rengi veya gri-beyaz renkli kesit yüzeyine sahiptir. 1 cm'den daha küçük veya 10 cm'den daha büyük olmak üzere değişik boyutlarda olabilirler. Sıklıkla

soliter ve tek odaklıyken bilateral olgular da bildirilmiştir. Tipik olarak solititler ancak bazen hematomu taklit edecek kadar yaygın hemoraji veya adrenal kisti düşündürecek kadar geniş kistik dejenerasyon gösterebilirler. Bazen çevre organlara ve yumuşak dokuya invazyon görülebilir (7,8).

Mikroskopi

Periferik nöroblastik tümör tanısı insizyonel biyopsi, iğne biyopsisi veya birincil ya da metastatik tümörün ince iğne aspirasyon biyopsisi ile konulabilir. Ancak ince iğne aspirasyonu hisopatolojik derecelendirme için uygun olmadığından yalnızca diğer örneklemelerin yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir. Patoloji tarafındaysa aslanan histolojik değerlendirme için materyalin yeterli olmasıdır. Aynı zamanda tümörün biyolojik özelliklerinin tanımlanabilmesi için frozen materyalinden 'touch-prep' yapılması da önem arz etmektedir. Diğer bir nokta da spesmenin değerlendirilmesi sırasında bitişik lenf nodlarının ayrıca örneklenmeyip tümörle aynı kesitte olacak şekilde örneklenmesidir. Çünkü bitişik lenf nodlarının tutulumu tümörün klinik evresini etkilememektedir (1).

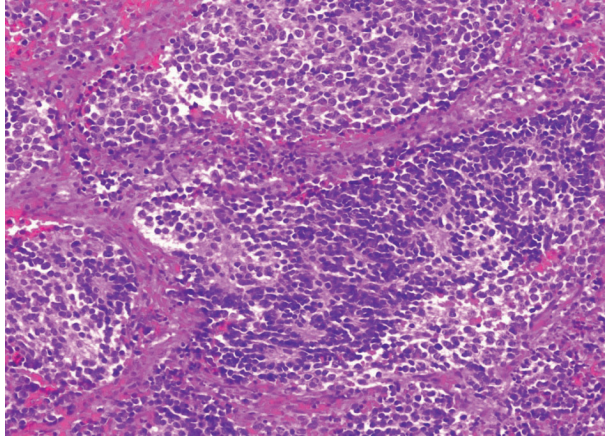
Nöroblastom (schwannian stroma bakımından fakir):

Bu kategori, schwannian proliferasyonu olmayan, ince fibrovasküler stromal septa ile sınırlandırılmış gruplar veya yuvalar oluşturan nöroblastik hücrelerden oluşan tümörleri içerir. Andiferansiye, az diferansiye ve diferansiye olmak üzere 3 alt tip tanımlanmıştır. Andiferansiye nöroblastom alt tipi nadirdir ve ek tanı teknikleri gerektirir (örneğin, immünohistokimya ve/veya moleküler testler), çünkü çoğalan hücreler, kolaylıkla farkedilen nöropil oluşumu olmaksızın, uniform primitif küçük yuvarlak mavi hücre görünümüne sahiptir. Az diferansiye nöroblastom alt tipi, Homer Wright rozetli veya rozetsiz, kolayca tanımlanabilen nöropil zeminine sahip bir tümör olarak tanımlanır. Diferansiye nöroblastom alt tipi ise genellikle bol miktarda nöropil bulunan ve tümör hücrelerinin %5'inden çoğunun diferansiye nöroblast görünümüne sahip olduğu bir tümör olarak tanımlanır (1). Homer Wright psödorozetleri olguların yaklaşık olarak yüzde 30'unda görülür. Psödorozetler, nevritik uzantıların birleştiği santral boşluk etrafında nöroblastların bir veya iki tabakalı olarak sıralanmasından oluşur (Resim 1) (9). Tümörde değişken oranlarda mitotik aktivite, hemoraji ve mikrokalsifikasyon görülebilir (1,8).

Ayrıca tanıda andiferansiye ve az diferansiye nöroblastomlar ile morfolojik ve immünohistokimyasal olarak benzer özellikleri paylaştıkları için Ewing sarko-

mu/PNET ayırımı en güç olan tümörlerdir. Morfolojik olarak ayırt edilebildiğinde EWS/PNET az diferansiye nöroblastomda görülen nöropil zemini içermez. Her iki tümör de NSE ve sinaptofizin antikorumları ile reaksiyon göstermesine rağmen EWS/PNET neredeyse hiçbir zaman kromogranin ile pozitif olmaz. CD99 EWS/PNET’de pozitif iken nöroblastomda negatiftir. Nöroblastom bazen rabdoid özellikler gösteren pleomorfik hücreler içerebilir. Bu durumda rabdomyosarkomdan ayırımında immünohistokimya tümörün kimliğini tespit etmek açısından yardımcıdır. Lenfoblastik lenfomanın retroperitonda yaygın hastalık olduğu durumda ve özellikle nöropilin izlenmediği küçük biyopsilerde nöroblastomdan ayırımı güç olabilir. Bazen CD45 ekspresyonu görülmeyebilir, dolayısıyla kesin olarak bu tümörün dışlanabilmesi için TdT ve T ve B lenfositler için boyanma gereklidir (9).

Wilms tümörü ve daha nadir görülen bir tümör olan NUT orta hat karsinomu da ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken tümörlerdir. Wilms tümöründe serum ve idrar katekolaminleri ve immünohistokimya (WT1, glypican3, sitokeratinler); NUT orta hat karsinomunda ise immünohistokimyasal NUT1 antikoru ve CD34 ile pozitif boyanma nöroblastom ile ayırımlarına yardımcı olacaktır (9).



Resim 1: Az diferansiye nöroblastom; hemorajik fibrovasküler septalarla ayrılmış tümörün bu alanında nöroblastların zayıf sitoplazmik uzantılarının Homer Wright rozetleri oluşturacak şekilde merkezi bir noktada yoğunlaştıkları görülüyor. (HEx200)

Ganglionöroblastom, intermikst (Schwannian stroma bakımından zengin):

Bu kategori ganglionöromatöz dokuda birbirine karışmış veya rastgele dağılmış çıplak nöropillerden oluşan zeminde kolay tanınabilen nöroblastik hücre gruplarından oluşan tümörleri içerir. Bu hücre grupları diferansiye nöroblastların baskın olduğu farklılaşmanın çeşitli aşamalarındaki nöroblastlardan meydana gelir (1). İntermikst tip ganglionöroblastom nodüler ganglionöroblastomdan makroskopik olarak belirgin hemorajik nodül bulunmaması veya mikroskopik olarak da stromadan zengin ve stromadan fakir komponentler arasındaki geçişin itici paternden ziyade infiltratif patern göstermesiyle ayrılır (9).

İntermikst tip ganglionöroblastom diferansiye olmakta olan nöroblastomdan ise tümörü temsil eden kesitlerin mikroskopik alanlarındaki total hacmin %50'sini aşması gereken ganglionöromatöz komponentin yaygınlığı temeline dayalı olarak ayrıştır (9).

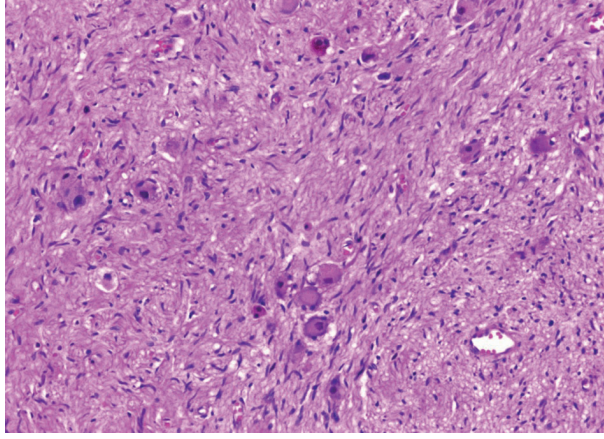
Ganglionöroblastom, noduler (kompozit, schwannian stroma bakımından zengin/baskın ve schwannian stroma bakımından fakir):

Ganglionöroblastomun bu ikinci alt tipinin tanınması daha kolaydır. Ganglionöromanın makroskopik ve mikroskopik görünümü yanısıra nöroblastomun iyi tanınan oldukça selüler alanlarını bulundurur. Nöronal hücrelerin aksine schwann hücre elemanları sitogenetik olarak normaldir ve bu onların nonneoplastik olduklarını düşündürmektedir. İki patern arasındaki sınırlar daha çok keskin olma eğilimindedir (7).

Ganglionöroma (Schwannian stroma bakımından baskın):

Bu kategorideki tümörler schwannian stroma içerisinde tek tek dağılmış ganglion hücrelerinin varlığıyla karakterizedir. Ganglion hücreleri tarafından üretilen nörotik uzantılar schwann hücre sitoplazmalarıyla sarılmıştır ve bu nedenle mikroskopik olarak schwannian kaplaması olmayan çıplak nöropiller görülmez. Matür ve matürleşen olmak üzere iki alt tipi bulunur (1). Matürleşmekte olan ganglionöroma alt tipi baskın olarak ganglionöromatöz stroma ve içerisinde dağınık, düzenli veya düzensiz yerleşim gösteren diferansiye nöroblastlar ve/veya matürleşen ganglion hücreleri yanısıra tam olarak matürleşmiş ganglion hücrelerinin oluşturduğu minör komponentten meydana gelir (9).

Matür alt tip ise değişken miktardaki kollajen ile birlikte değişken sayılarda matür ganglion hücreleri ve Schwann hücrelerini içerir. Az sayıda multinükleer ganglion hücresi de bulunabilir (Resim 2). Komplet matürasyon nöroblastomatöz komponentin yokluğunu gerektirir. Bu tümörler içerisinde lenfositler sıklıkla bulunduğundan dolayı bazı durumlarda nöroblastik komponentin varlığını dışlamak için CD45 ile immünohistokimyasal boyanma gerekebilir (9).



Resim 2: Ganglionöroma, nöromatöz bir stroma içinde biriken ganglion hücre kümelerinden oluşur. (HEx200)

İmmünohistokimyasal bulgular

Nöroblastik tümörlerde hücresel farklılaşmanın düzeyi ile ilişkili olarak bir dizi nöroektodermal antijen tespit edilebilir. Nöron spesifik enolaz (NSE) az diferansiye tümörlerde fokal olarak ve az oranda; diferansiye tümörlerde, ganglionöroblastomlarda ve ganglionöromalarda daha yüksek yoğunlukta saptanabilir. Ancak Ewing sarkomu/PNET ve rabdomyosarkom gibi küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerde de bulunduğundan bunları ayırmada tek başına kullanılamaz. Nörofilament protein (NFP) nöroblastomların çoğunda belirlenebilir. S100 proteini nöroblastik tümörlerin ganglionöromatöz kısımlarında kuvvetle eksprese edilir. Shimada ve arkadaşları nöroblastom stromasındaki işçi hücrelerin bazılarında da S100 proteininin eksprese olduğunu gözlemlemiştir. Nöroblastom tanısında kullanılabileceği kanıtlanmış olan diğer belirteçler protein gen ürünü 9.5 (PGP9.5), kromogranin, CD56, vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve sinaptofizindir (10). EMA, cytokeratin, vimentin, HMB45, WT1, CD99, CD45, desmin, kas belirteçleri (myogenin, Myo-D1) ve S100 ise negatiftir (11).

Tablo 1: Uluslararası Nöroblastom Patoloji Klasifikasyonu'na göre periferal nöroblastik tümörlerin kategorisi ve alt tipleri

Kategori	Tanım	Alt tip	Açıklamalar
Nöroblastom (schwannian stromadan fakir)	Belirgin schwannian stroma olmaksızın selüler nöroblastik tümör	Andiferansiye Az diferansiye	- Açıkça tanımlanabilir bir nöropil oluşumu yok - Destekleyici tanısız tetkikler gerekli - Sadece morfolojik bulgularla tanı konulabilir - Karakteristik nöropiller bulunur - Diferansiye nöroblastlar %5'ten azdır
Ganglionöroblastom, intermikst (Schwannian stroma bakımından zengin)	Geniş bir schwannian stroma içerisinde iç içe geçmiş nöroblastik odaklar, (Tümör volümünün %50' sinden fazlasını oluşturur)	Diferansiye	- Nöropiller yaygın olarak izlenir - Diferansiye nöroblastlar %5'ten fazladır - Nöroblastik odaklar mikroskopiktir, gözle görülebilen bir nodüler yapı oluşturmazlar - Nöroblastik odaklar, çıplak nöropillerden oluşan zeminde değişken farklılaşmaya sahip nöroblastik hücrelerin karışımından meydana gelir
Ganglionöroblastom, nodüler (kompozit, schwannian stroma bakımından zengin/baskın ve schwannian stroma bakımından fakir)	Büyük ölçüde görünür bir nöroblastik nodüler (stromadan fakir) komponent ve buna eşlik eden intermikst ganglionöroblastom (stromadan zengin) veya ganglionöroma (stromadan baskın) komponenti		- Komponentlerin dağılımı değişkenlik gösterir - Stromadan fakir olan komponent sıklıkla hemorajik ve/veya nekrotiktir
Ganglionöroma (schwannian stroma baskın)	Tek tek dağılmış nöronal elemanlarla birlikte ağırlıklı olarak schwannian stromadan oluşur. Çıplak nöropil görülmez	Matür Matürleşmekte olan	Olgun ve olgunlaşmakta olan ganglion hücreleri bir arada bulunur Sadece satellit hücrelerle çevrili olgun ganglion hücrelerinden oluşur

Genetik

Çoğu nöroblastom vakası sporadik olarak gelişir, ancak ailesel nöroblastom tüm vakaların %1-2'sini oluşturur. Ailesel nöroblastom daha erken yaşta görülür ve sıklıkla ailede nöroblastom öyküsü vardır. Kalıtım modeli çoğunlukla eksik penetrasyon ile otozomal dominanttır (5). Eşleştirilmiş benzeri homeobox 2B'de (PHOX2B) fonksiyon kaybı mutasyonları ilk keşfedilen nöroblastoma yatkınlık genleridir. PHOX2B mutasyonlar, ailesel nöroblastom vakalarının %6-10'undan sorumludur. Bu mutasyonlar ayrıca sporadik nöroblastom vakalarının yaklaşık %2'sinde meydana gelir (12).

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geninde 2008 yılında çoğu ailesel nöroblastom olgularında belirlenen 3 adet missen mutasyon tespit edilmiştir. ALK mutasyonu ayrıca ailesel olmayan nöroblastom olgularının da %10-12'sinde bulunur. KIF1Bβ ise nöral krest tümör gelişime muhtemelen dahil olan bir tümör süpressör genidir. Sporadik nöroblastom ise kompleks bir genetik hastalık olarak kabul edilir (5).

Segmental kromozomal sapmalar:

Segmental kromozom kopya-sayı değişiklikleri (kayıp veya kazançlar) ve somatik mutasyonlarla oluşan tümörler daha yüksek nüks riskiyle ilişkilidir. En yaygın değişiklikler, MYC onkogeninin bulunduğu yer olan 2p kromozomlarının kazanımı, 17q kazanımı, 1p heterozigozitesi kaybı (LOH) ve 11q kaybıdır (5).

2p24 .3 kromozomunda yer alan MYCN onkogeni, majör onkogenik sürücü olarak kabul edilir. MYCN amplifikasyonu tüm nöroblastom vakalarında yaklaşık %20-25 oranında görülür. Tüm yüksek riskli tümörlerin %50'sinde bulunur ve agresif hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir (1).

17q kromozomunun distal kısmının kazanımı, nöroblastomda en yaygın kopya sayısı aberasyonudur. Primer nöroblastomların %50'sinde, özellikle yüksek riskli olarak sınıflandırılanlarda bulunur. Kromozom 1p36'daki LOH, MYCN amplifikasyonu, metastatik hastalık ve ileri yaş ile ilişkilidir. Primer nöroblastom tümörlerinin %23-35'inde bulunur.

11q kaybı nöroblastomların yaklaşık %33'ünde, öncelikle MYCN ile amplifiye olmayan, yüksek riskli tümörlerde meydana gelir (5).

Somatik mutasyonlar:

Nöroblastomda RNA helikaz alfa talasemi/mental retardasyon sendromu X'e bağlı (ATRX) fonksiyon kaybı mutasyonları veya delesyonları gözlenmiştir (vakaların %10'u) ve sıklıkla 5 yaş üzerinde daha geç yaştaki olgularda saptanmıştır (5). ATRX'in sempatoadrenal kökenin gelişimine ve farklılaşmasına nasıl katkıda bulunduğu hakkında çok az şey bilinmekle birlikte kromatinin yeniden şekillenmesinde, nükleozom montajında ve telomer bakımında rol oynar (1,5).

KAYNAKLAR

1. Shimada H, DeLellis R.A, Tissier F. Neuroblastic tumors of the adrenal gland. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. (Eds): *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs*. 4th Edition. Lyon: IARC; 2017. p. 196–204.
2. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell and tissue research*. 2018;372: 245.
3. Mayanil CS. Transcriptional and epigenetic regulation of neural crest induction during neurulation. *Developmental neuroscience*, 2013;35: 361.
4. Miriam R Conces. Peripheral neuroblastic tumors of the adrenal gland: clinicopathologic features and important molecular alterations. *Diagnostic Histopathology*. 2020;26(5): 200-206. DOI:https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.02.002
5. Pudela C, Balyasny S, Applebaum MA. Nervous system: Embryonal tumors: Neuroblastoma. *Atlas Genetics Cytogenetic Oncology Haematology*. 2020 July;24(7): 284–290. doi:10.4267/2042/70771.
6. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncology*. 2013; 14:e609-20. PMID:24275134
7. Adrenal gland and other paraganglia. In: Rosai J, Ackerman LV, Rosai J. (eds): *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Tenth Edition. Mosby; Elsevier. 2011. p. 1068-1075.
8. Sylvia L. Asa and Sandra E. Fischer. Adrenal Gland. In: Paolo Gattuso, MD, Vijaya B. Reddy, MD, Odile David, MD, and Daniel J. Spitz, MD. (eds): *Differential Diagnosis in Surgical Pathology*, 2nd Edition. Saunders, Elsevier. 2010
9. Adrenal bezler, In: Stacey E Mills, Joel K. Greenson, Jason L Hornick, Teri A. Longacre, Victor E. Stenberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, 6'th edition, Volume 1. 2015. (Türkçe çevirisi, O'Tıp Kitabevi ve Yayıncılık, Kasım 2016). sf. 630-637.
10. Ewing sarcoma/PNET tumor family and related lesions. In: Sharon W. Weiss, John R. Goldblum et al (eds) *Enzinger and Weiss, soft tissue tumors*, fifth edition, Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier, 2008, page 945-962,
11. Cheryl M. Coffin, Jessica M. Comstock, Jeremy C. Wallentine. Immunohistology of pediatric neoplasms. In: David J. Dabbs: *Diagnostic Immunohistochemistry*, 4th Edition, by Saunders. 2013. p. 662-690.
12. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *American journal of human genetics*. 2004; 74(4): 761–4. PMID [PubMed: 15024693]