

Çocuk onkolojik cerrahi hastalıklarda patoloji

Diclehan ORHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi, Ankara

Öz

Çocuk onkolojik cerrahi hastalıklardan en sık patoloji değerlendirilmesi yapılanlar, Wilms tümörü başta olmak üzere renal tümörler, nöroblastik tümörler, rabdomyosarkom, adrenokortikal tümörler, karaciğer tümörleri ve gonad tümörleri olarak sıralanabilir. Her bir onkolojik cerrahi hastalığın kendine özgü histopatolojik değerlendirme ölçütleri bulunmaktadır. Bu değerlendirmelerin çocuk tümörleri patolojisine odaklanmış deneyimli patologlarca yapılması hem onkolojik tedavinin kurgulanması hem de multidisipliner verilerin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede sık rastlanan çocuk onkolojik cerrahi hastalıklarının patolojisi güncel uygulamalar ışığında ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Patoloji, Wilms tümörü, nöroblastom, rabdomyosarkom, hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, over tümörü, adrenokortikal, tümör

Abstract

Pathology in pediatric oncological surgical diseases

Renal tumors including Wilms' tumor, neuroblastic tumors, rhabdomyosarcoma, adrenocortical tumors, liver tumors and gonadal tumors are most frequently evaluated pediatric oncological surgical diseases by pediatric pathologists. Each of these pediatric oncological surgical diseases has its own specific histopathologic evaluation criteria. Histopathological evaluation of these pediatric tumors done by experienced pediatric pathologists who focused on pathology of pediatric tumors carry importance so as to plan oncological therapy and to evaluate data derived from multidisciplinary approach. In this article, the pathology of common pediatric oncological surgical diseases were reviewed through currently used histopathological methods.

Keywords: Pathology, Wilms' tumor, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, ovarian tumor, adrenocortical, tumor

BÖBREK TÜMÖRLERİ

Pediatrik renal tümörler tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Çocukluk çağının en sık görülen primer malign renal tümörü Wilms tümörüdür⁽¹⁾.

Pediatrik renal tümörlerin sıklığı:

Wilms tümörü (nefroblastom)	%85
Mezoblastik nefroma	%5
Şeffaf hücreli sarkom	%4
Rabdoid tümör	%2
Diğer primer tümörler	%4

- Lenfoma
- Nörojenik tümörler
- Anjiomyolipom
- Renal hücreli karsinom
- Diğerleri: metanefrik stromal tümör, metanefrik adenom, soliter fibröz tümör.

Wilms tümörü (nefroblastom)

Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin büyük kısmını Wilms tümörü (WT) oluşturmaktadır. WT nefrojenik blastomal hücrelerden köken alan embriyonel bir neoplazidir. Çocukluk çağının en sık genitoüriner kanseridir. WT çocukluk çağının dördüncü en sık malign tümörüdür. On beş yaşın altındaki çocuklarda genitoüriner kanserlerin %80'i WT'dür. En sık 1-3 yaşında görülür. Hastaların %98'i 10 yaşın altındadır⁽¹⁻⁶⁾.

Etiyoloji tam olarak bilinmemekle beraber, çevresel faktörlerin rolü olmadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlık vardır, WT1 (11p13), WT2 (11p15.5) ve WT3 genlerindeki (16q) heterozigote kaybı gösterilmiştir. Olguların %1'inde aile öyküsü vardır. Otozomal dominant geçiş olup, değişken ekspresivite göstermektedir. WT genellikle unisentriktir. Tek böbrekte multisentrik tümör oranı %7, bilateral WT oranı ise %5,4 olarak bildirilmektedir. Ekstrarenal WT inguinal, gonadal, jukstagonadal olabilir, mezonefrik artıklardan geliştiği düşünülmektedir⁽¹⁻⁵⁾.

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 21.07.2016

Yazışma adresi: Prof. Dr. Diclehan Orhan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Pediatrik ve Perinatal Patoloji Ünitesi, Ankara

e-mail: diclehan@hacettepe.edu.tr

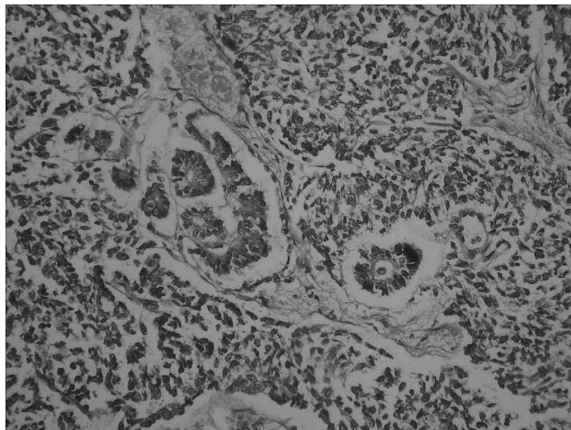
Makroskobik özellikler

Genellikle tek, çevre renal parankimden psödokapsülle keskin sınırla ayrılan yuvarlak kitle olarak görülür. İnfiltratif olmayan büyüme paterni vardır. Tümörün kesit yüzünde kanama alanları ve nekroz olabilir (Resim 1). Bazı tümörlerde ise sert ve örümlü kesit yüzü, lobüle görünüm, bazen de kistik boşluklar olabilir.



Resim 1. Böbrek üst polünde kanama ve nekroz alanları içeren solid kitle.

WT mikroskobik olarak blastemal, epitelyal ve stromal bileşenden oluşan bir tümördür. Her üç bileşeni içeren trifazik, iki bileşen içeren bifazik veya tek bileşen içeren monofazik özellikte olabilir. Epitelyal bileşen tübül ve glomerül benzeri yapılar ve müsinoz, skuamöz, silyalı epitel gibi heterolog elemanlardan oluşabilir. Stromal bileşen mikzoid ve iğsi hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve heterolog elemanlar (iskelet kası, yağ dokusu, kırıkdam, kemik, osteoid, matür ganglion hücresi, nöroglial doku) içerir.



Resim 2. Glomerül benzeri yapı ve tübül oluşturan epitelyal komponent, iğsi hücrelerden oluşan stromal komponent ve hiperkromatik nükleuslu küçük hücreler içeren blastemal bileşenden meydana gelmiş trifazik Wilms tümörü (HE, X200).

Blastemal bileşen ise koyu hiperkromatik nükleuslu blastemal hücrelerden meydana gelir (Resim 2) ^(6,7).

Primer (kemoterapi almadan yapılan) nefrektomide tümörün 2/3'sinden fazlasını oluşturan bileşen o tümörün subtipini belirler, kemoterapi sonrası nefrektomide ise histolojik özellikler değişir; blastemal nodüller nekroz ile azalır, rabdomyomatöz diferansiyasyon, ksantomatöz veya fibrotik değişiklik sık görülür.

Kemoterapi sonrası nefrektomi materyalinde tümörün 1/3'ünden fazlası canlı tümör hücresinden oluşuyorsa subtiplendirme yapılır.

- Epitelyal: 2/3 tümör hücresi epitelyal, kalanı stromal olabilir. Blastemal bileşen %10'dan azdır.
- Stromal: 2/3 tümör hücresi stromal, kalanı epitelyal olabilir. Blastemal bileşen %10'dan azdır.
- Miks: En az iki bileşen vardır, hiçbirisi tümörün 2/3'sinden fazla değildir.
- Blastemal: 2/3 tümör hücresi blastemal, diğer bileşenler değişen oranlardadır.

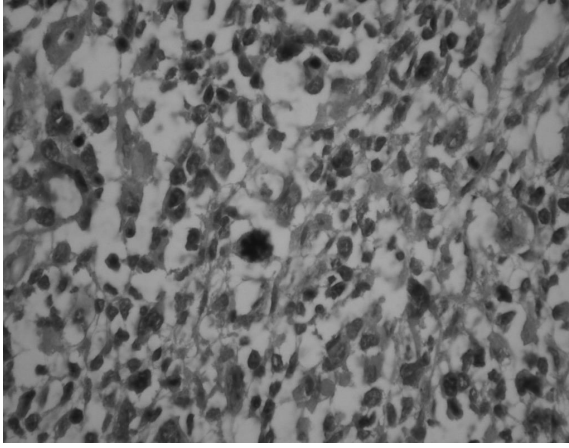
Difüz blastemal tip yüksek agresivite gösterir, ancak kemoterapiden etkilenir, primer nefrektomide kötü prognoz işareti değildir. Kemoterapi sonrası tamamı nekrotik tümörlerin çoğu blastemal tiptir. Kemoterapi sonrası nefrektomide blastemal tip WT hem agresif hem de kemoterapiye az yanıt veren tümördür, yüksek riskli gruba girer.

Böyle bir tümörde patoloğun tanıya ek olarak prognostik faktörlerle ilgili bilgileri vermesi gerekir.

Wilms tümöründe prognostik faktörler:

1. Anaplazi varlığı veya yokluğu (fokal veya difüz)
2. Renal sinüs tutulumu
3. Nefrojenik artık varlığı

WT'nde prognostik belirleyici olarak anaplazinin saptanması önem taşımaktadır. WT'lerinin %4'ünde anaplazi görülür, 2 yaşın altında enderdir. Anaplazi majör prognostik faktör olarak kabul edilmekte olup, tümörü "unfavorable histoloji" grubuna koyar. Anaplazi kriterleri atipik (multipolar) mitoz, nükleer büyüklük (çevre tümör hücre nükleuslarının en az 3



Resim 3. Wilms tümöründe atipik (multipolar) mitoz ve hiperkromazi gösteren tümör hücresi (HE, X400).

katı) ve belirgin hiperkromazidir, anaplazi tanımlaması için her 3 kriter de olmalıdır (Resim 3). Küçük bir biyopside yalnızca tek bir multipolar mitoz veya büyük, hiperkromatik nükleus difüz anaplazi tanısı koydurmalıdır. Anaplazi agresif davranıştan çok tedaviye yanıtsızlıkla korelasyon gösterir. Anaplazinin orijinal sınıflamasında fokal anaplazi tümör hücrelerinin %10'undan azında anaplazi, difüz anaplazi daha yaygın anaplazi olması olarak tanımlanmıştı, ancak bu tanımlamaya göre fokal ve difüz anaplazi gösteren olgular arasında prognoz farkı bulunmamıştır.

Yeni anaplazi sınıflamasında ise fokal anaplazi primer intrarenal tümörde sınırları belirgin bir veya daha fazla odakta anaplazi olması, böbrek kapsülü dışındaki tümörde anaplazi olmaması, renal damarlar içindeki tümörde anaplazi olmaması, birden fazla odakta anaplazi varsa her bir odak non-anaplastik tümör ile çevrelenmesi olarak tanımlanmıştır. Yeni sınıflamaya göre fokal ve difüz anaplazi prognostik fark göstermektedir ⁽⁶⁻⁹⁾.

Renal sinüs makroskopik incelemede kesinlikle örneklenmelidir. Renal sinüste vasküler invazyon önemlidir. Renal sinüste yumuşak doku invazyonu ancak medial sinüs sınırını tutarsa evreyi artırır. Renal sinüste vasküler invazyon önemlidir, bu yönde mikroskopik inceleme yapılmalı ve patoloji raporunda belirtilmelidir ⁽¹⁻⁹⁾.

Nefrojenik artıklar

WT geliştirme kapasitesine sahip embriyonel hücre-

lerin anormal olarak böbrekte bulunmasıdır. İnsidansı WT olgularında %25-40, yeni doğan rutin otopsislerinde %1 olarak bildirilmektedir. Nefrojenik artık içeren böbreklerde WT gelişme riski genel infant popülasyonuna göre daha fazladır. WT nedeniyle nefrektomi yapılan böbrekte nefrojenik artık saptanırsa karşı taraf böbrek WT gelişimi açısından takip edilmelidir. Nefrojenik artıklar yapısal olarak perilobar nefrojenik artık (renal kapsül altında lokalize) ve intralobar (renal parankimin daha derin kısmında lokalize) nefrojenik artık olarak sınıflandırılır. Fonksiyonel olarak ise incipient, dormant, involuting (sklerozan), hiperplastik ve neoplastik olarak sınıflama yapılmaktadır. İntralobar nefrojenik artık metakron bilateral WT ilişkisi daha da belirgindir, intralobar nefrojenik artık varsa diğer böbrekte tümör riski daha fazladır. Nefroblastomatozis, nefrojenik artıkların difüz veya multifokal olarak bulunmasıdır.

Her iki tip nefrojenik artık WT riski taşıyan bazı sendromlar ile birliktelik gösterir. İntralobar nefrojenik artıklar WAGR sendromu (WT, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon), Denys-Drash sendromu ile, perilobar nefrojenik artıklar ise Beckwith-Wiedemann sendromu, Perlman sendromu ve hemihipertrofi ile birliktelik gösterebilmektedir ^(6,8,9).

Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu

Ender bir pediatrik tümör olup, WT'nden histolojik görünümü ile ayırt edilir. Şeffaf hücrelerden oluşan bu tümörün kemik metastazı eğilimi vardır ve kötü prognoz gösterir. Bazı yazarlar tarafından kemiğe metastaz yapan çocukluk çağı böbrek tümörü olarak da anılır ^(1,2,10). Bu tümörün ender olması nedeniyle, pediatrik böbrek tümörlerinde deneyimli olmayan patoloğlar tarafından güç tanımlanmaktadır. Etiyolojisi bilinmeyen bu tümör histolojik olarak andiferansiye hücrelerden meydana gelir. Pek çok araştırmacı primitif nefrojenik mezenşime doğru diferansiyasyondan söz etmektedir.

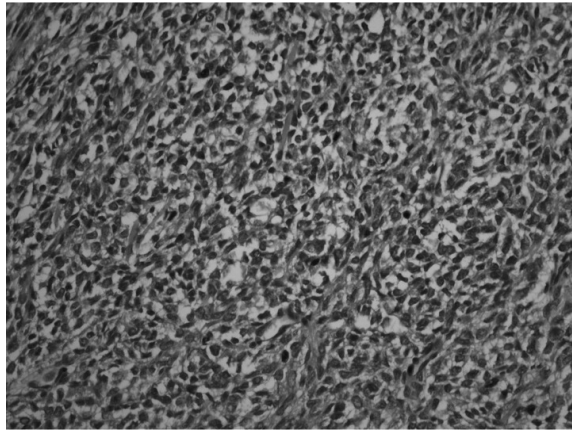
Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu genellikle 126-3000 g arasında (ortalama 520 g) ağırlığa sahiptir. Tüm lezyonlar unilateral ve unisentriktir. Tümör-böbrek sınırı keskindir ve tümör genellikle tümör kapsülü içinde sınırlıdır. Bu tümör sıklıkla böbreğin medüller veya santral bölgesinden köken alır. Kesit yüzü genellikle homojen, açık kahverengi veya gri renkte ve mukoid

görünümündedir. Çoğu tümör sert kıvamdadır ama yumuşak da olabilir. WT'ndeki multinodüler görünüm bu tümörde yoktur. Kistik alanlar içerebilir⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Mikroskopik bulgular: Tanı koyduran güvenilir bulgular histolojik özelliklerdir. Tümörün histolojik olarak genel görünümü homojen, soluk mavidir. WT'deki genel görünüm ise uniform koyu mavi renkte ve keskin sınırla ayrılan mavi-pembe renkli alanlar şeklindedir⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Pek çok histolojik patern gösterebilir:

1. Klasik patern: 6-10 hücrelik kordonlar veya adalardan oluşan uniform bir paterni vardır, bu hücre adaları küçük damarlarla ayrılmıştır (Resim 4). Damarlar kapiller boyutundadır. Gümüş boyası bu tipik damar paternini net gösterdiğinden bu tümörün tanısında oldukça yardımcı bir histokimyasal boyamadır. İyi fikse edilmiş materyalde kordonlar oluşturan tümör hücreleri uniform boyutundadır, sınırları belirsizdir. Hücrelerin sitoplazması vakuollerdir veya soluk boyanan granüler mukopolisakarit içerirler. Nükleuslar uniform, ince granüler kromatinli ve çoğunlukla da veziküler görünümündedir. Ancak çoğu şeffaf hücreli sarkomda tümörün tamamı şeffaf hücrelerden oluşmaz, sitoplazma daha koyu ve asidofilik olabilir. Asidofilik sitoplazmalı hücreler çoğunlukta olduğunda rabdoid tümöre benzer. Tümör-böbrek ayrımı keskindir. Damar invazyonu belirgin bir bulgu değildir. Tümörün periferik kısımlarında arada hapsedilmiş nefronlar veya toplayıcı kanallar bulunabilir, bu durumda nefroblastomun tübüllerinden ayırt edilmelidir.



Resim 4. Kapiller boyutunda damarlarla ayrılmış hücre adalarından oluşan böbreğin şeffaf hücreli sarkomu (HE, X200).

Klasik paterndeki şeffaf hücreli sarkom histolojik görünümü oldukça tipikken bazı tümörlerde çok daha farklı paternler görülüp tanı güçlüğüne yol açabilir (varyant paternler). Varyant paternler genellikle klasik paternin morfolojik transformasyonlarını yansıtır.

- 2. Epiteloid patern:** WT ile en çok karışan tiptir. Bu patern tümör içinde fokal olarak bulunabilir. Epiteloid yapılar hücre kordonlarının rozetler veya tübüler yapılar oluşturmamasından meydana gelir. Tübüler yapılar sitokeratin ekspresyone etmezler.
- 3. İğsi patern:** Mezoblastik nefroma veya diğer iğsi hücreli tümörlere benzer ancak damar paterni halen belirgindir.
- 4. Skleroze patern:** Belirgin kollajenöz skleroz genellikle vardır (en azından fokal olarak). Skleroz varlığı şeffaf hücreli sarkomun tanınması için kullanılır çünkü tedavi edilmemiş WT'nde infarkt alanları hariç skleroz görülmez.
- 5. Mikzoid patern:** Mukopolisakarit bu tümörün bir bileşenidir, hücreler arasında yaygın birikirse mikzoid patern oluşur.
- 6. Kistik patern:** Epitelle döşeli olmayan kistler interselüler müsin birikimi ile olur. Renal tübüler epitelle döşeli kistler ise arada sıkışan nefron veya toplayıcı kanalların dilatasyonu ile oluşur.
- 7. Palizatlanan patern:** Schwannom ile benzerdir, ancak S-100 negatiftir.
- 8. Sinüzoidal (peristomatöz) patern:** Kan damarlarının dilatasyonu ile hemanjioperistomatöz bir görünüm vardır.
- 9. Pleomorfik (anaplastik) patern:** Tümör hücrelerinde multipolar mitoz, çekirdeklerde polipoid görünüm vardır. Şeffaf hücreli karsinomun metastazlarında bu görünüm tespit edilebilir, primer tümörde bu özellikte olmayınca yeni tip bir tümör olarak değerlendirilebilir⁽¹¹⁻¹³⁾.

Ayırıcı tanı: WT'nü mezoblastik nefromadan ayırmak gerekir. Metastatik lezyonlardaki histolojik görünüm belirgin varyasyon gösterebildiğinden primer tümörden tanı vermek tercih edilir.

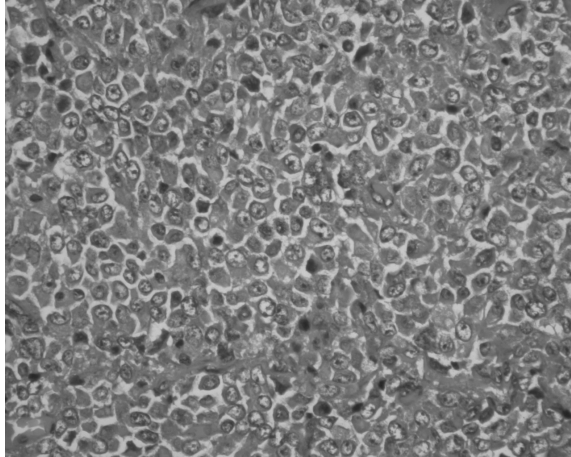
Bazı olgularda şeffaf hücreli sarkomun WT'ünden ayrımını oldukça zor olabilir ve intraoperatif frozen kesit ile bu ayırıcı tanıyı yapmak hiç önerilmez. Ayrıca

küçük biyopsi materyalinde de bu ayırımı yapmak güç olabilmektedir.

Rabdoid tümör

Ender bir malign tümördür, büyük, non-koheziv, veziküler nükleuslu, büyük nükleollü hücrelerin oluşturduğu monoton bir hücre topluluğundan oluşur. Histolojik olarak tümör hücreleri iskelet kası tümörlerinin hücrelerine benzer, ancak ultra strüktürel veya diğer özellikleriyle miyojenik bir köken bulunamamıştır ve etiyojisi bilinmemektedir^(1,14).

Makroskobik olarak bu tümörler yumuşak, çevre böbrek dokusundan orta derecede sınırlanma gösteren, genellikle kapsülsüz tümörlerdir. Çoğunluğu 500 g'dan hafiftir. Küçük tümörler renal medulladan gelişmeye eğilimlidir. Bu tümörler unisentrik ve unilateraldir ama ikincil implantları temsil eden multipl renal nodüller şeklinde de olabilir.



Resim 5. Asidofilik, sınırları belirgin sitoplazmalı hücrelerden oluşan renal rabdoid tümör (HE, X400).

Mikroskobik özellikler: Bu tümörler büyük, asidofilik sitoplazmalı, sitoplazmik sınırları belirgin hücrelerden oluşur (Resim 5). Hücrelerde karakteristik sitoplazmik inklüzyonlar vardır. Büyüme paterni infiltratif olup, kan damarı invazyonu görülebilir. Hücre sitoplazmasında çapraz çizgilendirme yoktur. Ender olarak tümör hücreleri kordon ve tübül benzeri yapılar şeklinde organize olarak WT'ne benzer histolojik görünüm gösterir. Ancak rabdoid tümör hücreleri büyük, veziküler ve büyük nükleollü çekirdekleri ile tanımlanabilir.

Rabdoid tümörlerin stroması kollajenizedir ve hiya-

linize hâle gelebilir. Dağınık eozinofil ve multinükleer histiositlerden oluşan infiltrasyon bazı tümörlerde belirgindir. İmmünohistokimyasal olarak vimentin ve sitokeratin pozitifdir. Çoğu olguda EMA pozitifdir. Desmin, aktin ve nöral markerlarla pozitiflik gösteren olgular da bildirilmiştir. Nükleer INI1 kaybı karakteristikdir.

Ayırıcı tanı: Diğer çocukluk çağı renal tümörlerinden ayırt etmek genellikle zor değildir. Rabdoid tümöre benzeyen ekstrarenal tümörlerde daha çok sorun yaşanır.

Abdominal dezmozplastik küçük yuvarlak hücreli tümör histolojik olarak rabdoid tümöre benzeyebilir, ancak bu tümör yenidoğandan çok, daha büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Rabdoid tümörün genel görünümünden farklı olarak dezmozplastik stromada yer alan, adalar oluşturan küçük, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu hücreler görülür.

WT, şeffah hücreli sarkom ve mezoblastik nefromun bazı bölümleri rabdoid tümöre benzeyebilir, ancak diğer alanları karakteristik histolojik bulgular gösterdiğinden yalnızca küçük biyopsi materyallerinde ayırıcı tanıda güçlük oluşturur⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

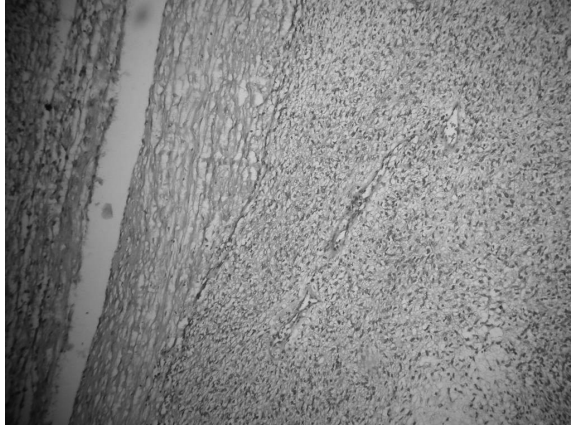
Mezoblastik nefroma

Genellikle yaşamın ilk 3 ayında görülen ancak monomorfik bir renal neoplazi olup, leiomyomatöz hamartom adıyla da anılmıştır. Bugün bir hamartomdan çok neoplazi olduğu düşünülmektedir.

Makroskobik olarak 0.8-1.4 cm çapında, soliter ve unilateral, yumuşak veya sert kitledir. Kesit yüzü WT'ne benzerdir. Kistler, kanama ve nekroz sık görülür. Çoğunlukla böbrek hilusuna yakın lokalizasyondadır ve hemen tüm mezoblastik nefromalar renal sinüsü tutar. Mezoblastik nefromalar iyi sınırlıdır, ancak sıklıkla renal kapsül dışına uzanım olur.

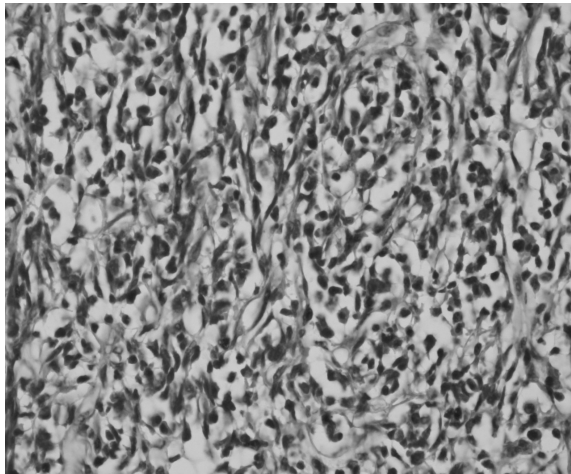
Mikroskopi: Fibroblast veya miyofibroblast kökenli iğsi mezenşimal hücrelerden oluşan bir tümördür. Klasik ve selüler tipleri vardır. Selüler tip daha sık görülür.

Klasik tip mezoblastik nefroma infantil fibromatozise benzer, kollajen fibrillerin bulunduğu stromada



Resim 6. İğsi hücrelerin yaptığı fasiküllerden oluşan mezoblastik nefroma (HE, X40).

İğsi şekilli, fibroblast benzeri hücrelerin yaptığı fasiküllerden meydana gelir (Resim 6). Genellikle aralarda genişlemiş ince duvarlı damarlar mevcuttur. Mitotik aktivite değişken olmakla beraber, selüler tip mezoblastik nefromadaki kadar belirgin değildir. Tümör sınırları düzensizdir, hücre bantları renal parankime ve perirenal yağ dokusuna ilerler. Tümör hücreleri arasında sıkışıp kalan renal elemanlar tümörün elemanları olarak kabul edilmemelidir. Özellikle renal hilusa tümör uzanımı olması nedeniyle cerrahi sınırların geniş tutulması gerekir. Tümöre komşu tübüllerde ve glomerüllerde veya tümör içinde sıkışıp kalan tübüllerde metaplastik değişiklikler olabilir. Küçük hiyalin kıvrımdak nodülleri sık bildirilmiştir. Ekstramedüller hematopoeiz de gözlenebilir.



Resim 7. Sarkomatöz görünüme sahip hücreden zengin selüler mezoblastik nefroma, tümör hücrelerinde hafif pleomorfizm (HE, X200).

Selüler mezoblastik nefromada hücresel dansite ve proliferatif indeks yüksektir, tümöre sarkomatöz bir görünüm kazandırır. Büyük veziküler nükleuslu, geniş sitoplazmalı şişkin hücrelerden oluşur. Hafif-orta derecede pleomorfizm olabilir (Resim 7). İnfantil tip fibrosarkomu andırabilir, zaten infantil fibrosarkomda bulunan ETV-6-NTRK3 gen füzyonuna neden olan genetik değişiklikleri içerir. Lezyonlar klasik tiptekilerin aksine keskin sınırlıdır. Selüler ve klasik paternler birarada görülebilir.

İmmünohistokimyasal olarak vimentin, desmin, aktin, fibronektin pozitif, epitelyal belirteçler negatiftir.

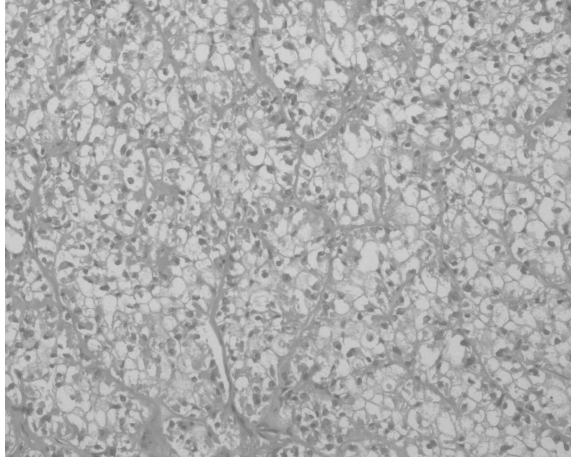
Ayrırcı tanı: Stroması iyi diferansiye iğsi hücrelerden oluşan WT'nden ayırmak gerekebilir. En büyük tanısallık sorun şeffaf hücreli sarkomda olabilir. Her ikisi de erken yaşta görülür ve mezenşimal elemanlardan oluşur. Tümörün içine hapsolmuş renal elemanlar ve embriyonal metaplastik değişiklikler ikisinde de sıklıkla vardır. Belirgin kollajenöz skleroz, ince damarların bulunduğu zemindeki klasik şeffaf hücreli sarkom kordon paterni, ince kromatinli ve boş görülen nükleuslar olan tümörde şeffaf hücreli sarkom tanısı daha olasıdır.

Renal hücreli karsinom

Böbrek hücreli karsinom genel olarak erişkinlerin tümörüdür. Ortalama tanı yaşı 55-60'tır. Çocuklarda ender olarak görülmektedir.

Makroskopi: Klasik renal hücreli karsinom renal kortekste lokalize iyi sınırlı bir kitledir. Renal pelvis'e uzanım geç dönemlerde olur. Yüzde 5 olguda böbreğin içinde multipl tümör nodülü görülmektedir. Kesit yüzü tipik olarak solid, sarı renktedir ve çevre dokudan keskin sınırla ayrılır. Kanama, kalsifikasyon, nekroz ve kistik değişiklikler sık görülür.

Mikroskopi: Tümör hücreleri büyük, sitoplazma şeffaf olabileceği gibi histolojik tipine göre koyu granüler veya ara renkte olabilir (Resim 8). Sitoplazmada hiyalin damlacıklar, fagosite edilmiş hemosiderin pigmenti ve kahverengi pigmentasyona neden olan lizozomal granüller içerebilir. Şeffaf sitoplazmanın nedeni glikojen ve yağ depolanmasıdır. Tübüler, papiller, kistik patern görülebilir. Nükleus hücrelerin ortasında yer alır. Bazı olgularda bizar nükleuslar bulunabilir^(4,7,18).



Resim 8. Şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşan renal hücreli karsinom (HE, X200).

Renal hücreli karsinomların çoğunluğunda tübüler diferansiyasyon olabilir. Tipik bir olguda büyüme paterni soliddir, sinüzoid benzeri damarlardan zengin stroma ile ayrılan büyük tümör adaları görülür. Tümör stroması belirgin değildir.

İmmünohistokimyasal olarak keratin ve vimentin ekspresyonu vardır, bu özellik normal tübüler hücrelerde görülmez. Epitelyal belirleyicilerden keratin, EMA ve CEA pozitifdir. CD10 pozitifdir.

Renal hücreli karsinomun diğer histolojik tipleri

- **Papiller renal hücreli karsinom:** Olguların %15'ini oluşturur. Kronik hemodiyaliz hastalarında gelişen renal tümörler papiller renal hücreli karsinom olma eğilimindedir. Bazı papiller renal hücreli karsinomlar herediterdir ve bu tümörlerde c-met onkogeninde germline mutasyonlarla birliktelik gösterilmiştir. Papiller renal hücreli karsinomlarda gros olarak yaygın nekroz alanları görülür. Klasik renal hücreli karsinomdan daha sık olarak bilateral ve multisentrik olurlar. Mikroskopik olarak karmaşık papiller yapılar ve bu papiller yapıların stromasında nötrofiller veya köpüksü histiositler vardır. Psammom cisimcikleri çok sayıda olabilir.
- **Toplayıcı kanal karsinomu:** Renal hücreli karsinomların %1-2'sini oluşturur. Agresif seyirlidir, tanısı anında metastazla gelen çok sayıda olgu bildirilmiştir. Medullada gelişir. Desmoplastik reaksiyonla çevrili tübülopapiller yapılar vardır.
- **Renal medüller karsinom:** Ender bir tümördür.

Agresif seyirlidir. Orak hücreli anemi olan genç hastalarda bildirilmiştir.

- **Kromofob renal hücreli karsinom:** Renal hücreli karsinomların %5'ini oluşturur. Makroskobik olarak iyi sınırlı, kesit yüzü homojen gri-kahverenkli. Kanama veya nekroz yoktur. Mikroskopik olarak alveoler pattern vardır. Hücreler keskin sınırlıdır ve stroması belirgindir. CK7 pozitifliği vardır. Olguların yarısında kalsifikasyon vardır. Histogenetik olarak kromofob renal hücreli karsinomun onkositom ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular vardır. Çocuk hastalarda da enderen bildirilen hibrid tümör (kromofob renal hücreli karsinom ve onkositom birlikteliği) olguları gözlenmektedir.

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Çocukluk çağıının primer karaciğer tümörleri enderdir ve histolojik değişkenlik gösterdiğinden tanısal güçlük, patogenezi ve sınıflamada belirsizlik ve tedavide zorluk gösterirler. Geniş serilerde pediatrik tümörlerin %0,5-2'sini oluşturduğu bildirilmektedir. Karaciğerin epitelyal maligniteleri çocuklardaki karsinomlar içinde en sık görülenidir. Pediatrik karaciğer tümörlerinin üçte ikisini karaciğerin malign epitelyal neoplazileri oluşturur, bu grupta iki ana form vardır; hepatoblastom (HB) ve hepatoselüler karsinom (HSK) ⁽¹⁹⁾.

Hepatoblastom

Hepatoblastom (HB), çocukluk çağı karaciğer malign tümörleri içinde en sık görülenidir. Hastaların %66'sı 2 yaşın altında, %90'ı 5 yaşın altındadır. Ancak daha büyük çocuklarda ve çok ender olarak erişkinlerde de bildirilmiştir. Erkeklerde 2 kat fazla görülür. Bu tümör, Beckwith-Weidemann sendromu başta olmak üzere Down sendromu, yarı damak, diyafram hernisi, hemihipertrofi, renal malformasyonlar gibi bazı doğumsal anomalilerle, kromozom anomalileriyle, WT, glikojen depo hastalıkları ve ailesel kolonik polipozis ile birliktelik gösterebilmektedir ⁽¹⁹⁻²²⁾.

Klinik bulgular

HB kendini karında kitle, halsizlik ve kilo kaybı ile belli eder. Daha az sıklıkla kusma, diyare veya sarılık görülür. Ender olarak tümörün salgıladığı insan kor-

yonik gonadotropini (HCG) nedeniyle virilizasyon gibi puberte prekoks işaretleri olabilir. Serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyesi genellikle yüksektir, tedavi sonrası tümör rekürrensi veya metastazı açısından takipte kullanışlı bir belirteçtir.

Makroskobik özellikler

HB, HSK'un aksine siroz ile ilişkili değildir. Non-sirotik karaciğerde solid, iyi sınırlı ve genellikle tek büyük bir kitle olarak gözlenir. Kesit yüzü genellikle multinodülerdir, sıklıkla kanama ve nekroz alanları içerir. Makroskobik olarak gözlenen değişik görünümü nodül ve alanlar farklı histolojik görünümünü temsil edebileceğinden ve prognozla ilişkili olabileceğinden değişik görünümdeki tümör alanlarının tamamından yeterli sayıda örnek alınmalıdır. Rezeksiyon materyallerinin makroskobik incelemesinde tümörün her santimetresi için en az bir parafin blok olacak şekilde örnekleme yapılması tümörün değişik histolojik tiplerini görmek açısından önemlidir. Patolojik değerlendirme için gönderilen danışma preparatları ve parafin blokların az sayıda olması danışman patolog için bu bakımdan büyük sıkıntı doğurmaktadır ⁽²²⁻²⁴⁾.

Kemoterapi sonrası tümör yaygın nekroz gösterebilir, ancak mezenkimal bileşenleri, özellikle de osteoid canlı kalır.

Mikroskobik özellikler

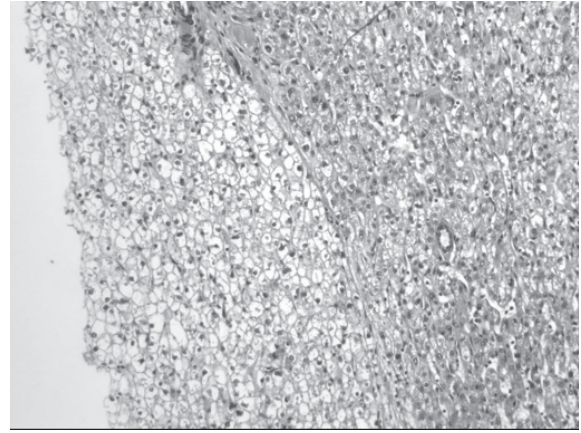
HB'lar saf epitelyal ve mikst (mezenkimal ve epitelyal elemanlar içeren) hepatoblastom olarak sınıflandırılır ⁽²¹⁻²⁴⁾.

Hepatoblastomlarda histolojik tipler:

- A. Epitelyal tip (%56)
 1. Fetal (%31)
 2. Embriyonal (%19)
 3. Makrotrabeküler (%3)
 4. Küçük hücreli anaplastik (küçük hücreli andiferansiye) (%3)
- B. Mikst epitelyal-mezenkimal tip (%44)
 1. Nonteratoid (%34)
 2. Teratoid (%10)

Epitelyal tip HB: Çoğu HB salt immatür hepatositik elemanlardan oluşur, bu grup epitelyal HB olarak ad-

landırılır. Epitelyal HB'ların bir kısmı fetal karaciğere benzer şekilde normal hepatositlerden küçük hücrelerin oluşturduğu iki hücrelik düzensiz tabakalardan oluşur, bu tümörler fetal tip HB olarak bilinir (Resim 9). Bu tümörde hücreler hafif pleomorfizm gösterir, nükleoller küçüktür, mitoz sık değildir (10 büyük büyütme alanında ikiden az). Portal alan, safra kanalı ve duktülleri yoktur. Ekstramedüller hematopoiez fetal HB'da hemen her zaman görülür. Bazı fetal HB'lar soluk lobüller, sitoplazmik yağ veya glikojen içeriği fazla olan fetal hücrelerden oluşur. Eozinofilik sitoplazmalı tümör hücreleri ile şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri aynı tümör içinde bulunarak HE boyalı kesitlerde pembe ve beyaz alanların bir arada bulunduğu tipik bir görüntüye neden olur.

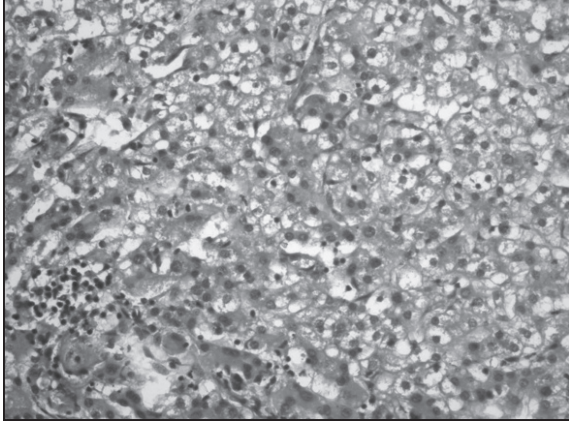


Resim 9. Fetal tip hepatoblastomda glikojenden zengin, şeffaf sitoplazmalı tümör hücreleri (HE, X100).

Embriyonal HB epitelyal HB'un bir diğer tipidir, daha immatür görünümündedir, büyüme paterni çoğunlukla solidir, ancak trabeküller, rozet, asinüs veya yolk sak görünümünde papiller yapılar da gözlenebilir (Resim 10). Hücrelerde nükleositoplazmik oran yüksektir, sitoplazma kompakt bazofiliktir, nükleusları büyüktür, kaba kromatin içerir, nükleol belirgindir. Vasküler gölcükler sık görülen bir bulgudur. Fetal tip HB'a oranla daha sık mitoz gözlenir.

Fetal ve embriyonal hücreler arasında geçiş gözlenebilir, bazı tümörlerde her iki tip hücre mevcuttur.

Ultra strüktürel çalışmalarda embriyonal hücrelerin fetal hücrelere oranla daha az organel içerdiği gösterilmiştir, bu bulgu embriyonal hücrelerin daha primitif hücre tipini temsil ettiğini desteklemektedir.



Resim 10. Embriyonal tip hepatoblastom (HE, X200).

Makrotrabeküler tip HB, HSK'a benzer, fetal, embriyonal veya HSK benzeri hücrelerin 10 veya daha fazla hücre tabakası ile oluşturduğu trabeküllerden meydana gelir. Tümörde fokal bir odak halinde makrotrabeküler yapılanmanın görülmesi bu tipin tanısı için yeterli değildir, yaygın olarak görülmesi gerekir. Diğer HB paternlerinin de tümörde görülmesi ve zemindeki karaciğerin non-sirotik olması HSK'dan ayırıcı tanıda yardımcı bulgulardır. Çok genç hastalarda görülür ve kötü prognozudur.

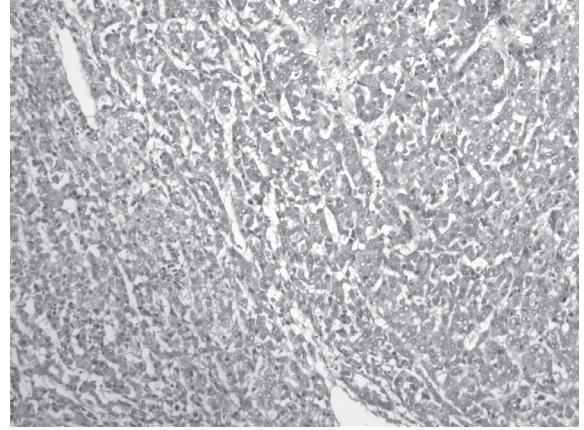
Fetal ve embriyonal hücre tiplerine ek olarak diğer epitelyal formlar da bildirilmiştir. Embriyonal alanlar içinde yassı epitel diferansiyasyonu olabilir, bu alanlar hakim bileşeni oluşturmaz.

Kolanjiolar özellikler taşıyan tübüler komponentin olduğu tümörler kolanjioblastik HB olarak isimlendirilir ve genellikle embriyonal formlarda daha sık görülür.

Çocuk ve adolesan yaş grubu primer karaciğer tümörlerinin bir kısmı HB ve HSK arasında bir görünüm sergiler ki, bu tümörlere "transisyonal karaciğer hücreli tümör" denir.

HB'un küçük hücreli andiferansiye (anaplastik) paterni (HB'ların yaklaşık %3'ünü oluşturur) HB'un en az diferansiye paternidir. Serum AFP düzeyinde artış yoktur. Kohezyon göstermeyen, hepatoselüler farklılaşma izlenmeyen, uniform, küçük hücrelerin oluşturduğu tabakalardan meydana gelir, tümör hücrelerinin sitoplazması dar olup, sınırları belirsizdir, oval hiperkromatik nükleus, belirgin nükleol içerirler (Resim 11). Mitoz sıktır. Tümör hücreleri düzensiz

hiyalinize septumlarla ayrılır, stromada mukoid görünüm saptanabilir.



Resim 11. Difüz tabakalar halinde solid yapılanma gösteren küçük yuvarlak hücrelerden oluşan küçük hücreli andiferansiye hepatoblastom (HE, X200).

Mikst HB değişen oranlarda epitelyal (fetal/embriyonal) ve mezenkimal (primitif/diferansiye) hücre tiplerinin karışımından oluşur. Primitif mezenkimal bileşen oval-iğsi şekilli, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve epitelyal bileşenin içinde veya komşuluğunda yer alır. Diferansiye mezenkimal bileşen en sık osteoid, daha ender olarak da kondroid ve rabdomyoblastik farklılaşma gösteren sarkomatoid elemanlardan oluşur.

Hem primitif iğsi hücrelerin hem de osteoblast görünümündeki hücrelerin sitokeratin (CK) pozitifliği göstermesi epitelyal bileşende sarkomatoid metaplaziyi akla getirmektedir. Hem epitelyal hem de mezenkimal bileşenlerde teratoid özellikler bulunabilir, intestinal tip glandüler elemanlar, melanin pigmenti, kıvrımdak, çizgili kas veya nöral doku izlenebilir.

Kemoterapinin morfolojik etkileri nekroz ve osteoid görülme oranı ve miktarında artıştır.

İmmünohistokimya

HB'un embriyonal bileşeninde AFP pozitifdir. Epitelyal tümör hücrelerinde sitokeratin (CK), EMA, vimentin, poliklonal CEA, Hep-Par 1, HCG ve transferin reseptörü için pozitiflik görülür. Hep-Par 1 antijeni ve poliklonal CEA özellikle fetal bileşende pozitifdir. Glypican-3 (GPC-3) ve glutatyon sentetaz (GS) pozitifdir. Nükleer beta-katenin boyanması embriyonal bileşende görülür, fetal tipte enderdir.

HSK'daki gibi HB'larda eksprese edilen sitokeratinler genellikle düşük moleküler ağırlıklı CK'lerdir (CK 8 ve 18, ama bazen CK 19 ve 7).

Küçük hücreli anaplastik HB'da albuminle birlikte CK 7 ekspresyonu bildirilmiştir, bu da bipotansiyel hepatik kök hücrelerin hepatositlere ve safra kanal epiteline farklılaşma kapasitesini düşündürmektedir.

Poliklonal CEA ile kanaliküler paternde boyanma saptanır, fetal tipte embriyonal tipe göre daha belirgindir.

Fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren HB'lar vardır, bu tümörlerde NSE, kromogranin, somatostatin ve serotonin pozitifliği gözlenir.

Histolojik prognostik faktörler

Bazı araştırmacılar histolojik paternin ve 10 büyük büyütme alanında 2'den az mitozun iyi prognoz belirleyicisi olduğunu bildirirken diğer bazı araştırmacılar yaş, cinsiyet ve hastalığın evresi ile düzenlenme yapıldığında histolojik paternin bağımsız prognostik parametre olmadığını, ancak küçük hücreli anaplastik paternin kötü prognoza sahip olduğunu saptamışlardır. Tamamı çıkartılan saf fetal HB en iyi prognoza sahip olup, ek tedavi genellikle verilmemektedir. Artmış mitotik aktivite ise evreden bağımsız olarak kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Mikst HB'da görülen osteoid ve diğer stromal bileşenlerin varlığı iyi prognoza işaret etmektedir. Vasküler invazyon ve inkomplet tümör rezeksiyonu da kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Rezeksiyon materyaline ait patoloji raporunda rezeksiyon sınırlarının durumu, tümör nodüllerinin sayısı, boyutu ve dağılımı (tek veya iki lobda olması), histolojik tip, mitoz oranı ve vasküler invazyon varlığı veya yokluğu belirtilmelidir.

Ayırıcı tanı

Karaciğerin en sık malign tümörleri metastatik tümörlerdir. Bu tümörler nöroblastom, lenfoma, rabdomyosarkom ve WT olarak sayılabilir. Küçük hücreli anaplastik bileşenin hakim olduğu HB'larda yuvarlak hücreli malign tümörlerden ayırıcı tanı güçtür. İmmünohistokimyasal olarak CK pozitifliği, LCA,

nörofilaman ve desmin negatifliği ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Saf fetal HB histolojik olarak adenoma çok benzer. HB hücreleri, adenomdaki hücrelerden daha küçüktür ve HB'da görülen pembe ve beyaz sitoplazmalı tümör hücre alanları adenomda görülmez. Yine de ayırıcı tanıda klinik özellikler de göz önünde tutulmalıdır. Örneğin, hepatik adenom altta yatan glikojen depo hastalığı gibi bir metabolik hastalık yoksa 5 yaşından önce oluşmaz, adenomda AFP düzeyi de yükselmez.

Klinik bulgular makrotrabeküler tip HB ile HSK ayırıcı tanısında da önemlidir. HSK, pediatrik yaş grubunda ancak altta yatan bir karaciğer hastalığı veya metabolik hastalık ve siroz varsa gelişir. İmmünohistokimyasal olarak glicpican-3, yaygın glutatyon sentetaz ve nükleer beta katenin boyanması HB'da HSK'a oranla daha sık görülür⁽¹⁹⁻²⁴⁾.

Andiferansiye embriyonal sarkom da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Embriyonal tipin hakim olduğu epitelyal HB veya küçük hücreli anaplastik HB, WT, Ewing sarkom/PNET ailesi tümörler ve nöroblastom gibi diğer yuvarlak hücreli malign tümörler ile karışabilir. Embriyonal HB'da yaygın GS, hem embriyonal hem de küçük hücreli anaplastik HB'da nükleer beta-katenin boyanması HB lehine immünohistokimyasal bulgulardır.

Ender bir tümör olan kalsifiye "nested" epitelyal stromal tümör de HB ayırıcı tanısında akla gelmelidir.

HB'lar non-hepatik epitelyal ve mezenkimal (yolk sak tümöre benzer embriyonal odaklar gibi) elementler içerebileceği için metastatik veya primer yolk sak tümöründen ayırt edilmelidir⁽²⁵⁻⁴⁰⁾.

Transisyonel karaciğer hücreli tümör

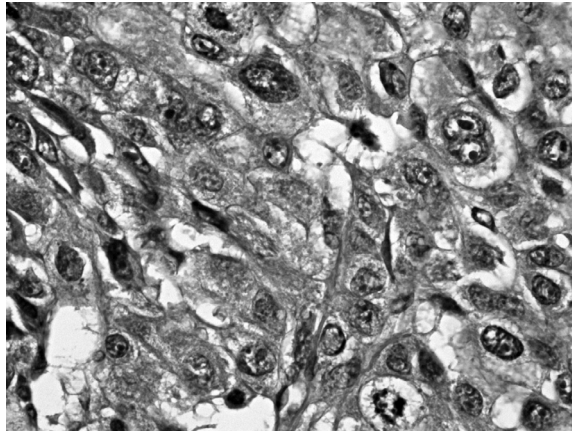
Hepatosit ve hepatoblast arasındaki hücre görünümünde tümör hücreleri içeren bir tümördür. HB'un görüldüğünden daha büyük çocuklarda ve adolesanlarda görülür. HB'da olduğu gibi tipik olarak serum AFP düzeyi yüksektir. Histolojik olarak HB gibidir, ancak klinik davranışı agresiftir, kemoterapiye yanıtıdır. Tümör hücreleri HSK'daki gibi trabeküler yapılanma yerine difüz patern gösterirler, tipik sinü-

zoidal vasküler sistem bulunmaz. Fötal tip HB, atipik matür hepatositler ve HSK hücrelerine benzer hücrelerin karışımından oluşur. Tümör hücreleri blastik, hepatoid veya multinükleer dev hücre özelliğinde olabilir. Bazı hücreler ise hiçbir sınıfa koyulamaz (bu tümör hücreleri, intermediate hücre tipleri olarak adlandırılırlar). Nükleer ve sitoplazmik beta-katenin ekspresyonu vardır^(38,39).

Hepatosellüler karsinom

HSK'un makroskopik ve mikroskopik özellikleri erişkindeki ile benzerdir. Ancak çoğu pediatrik olguda altta yatan siroz yoktur. Beş yaşın altındaki çocuklarda enderdir, ancak yenidoğanda bile bildirilmiştir. Tanı anında tümör genellikle yaygın invazyon gösterir veya multisentriktir. Tümör içinde kanama ve nekroz hepatoblastoma oranla daha fazladır, psödokapsül daha ender bulunur. Tümör genellikle safra ile boyanmıştır. HSK, HB'dan hücrelerin normal hepatositlerden daha büyük olması, geniş trabeküller, belirgin nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği ve tümör dev hücreleri varlığı ve ekstramedüller hematopoiez yokluğu ile ayırt edilir (Resim 12). Ancak patolojik inceleme biyopsi materyali ile yapılacaksa bu ayırıcı tanı kriterlerini uygulamak zor olabilir. Pleomorfizm göstermeyen küçük iyi diferansiye hücrelerin yaptığı dar trabeküllerden oluşan HSK olgularında hepatoblastom ile ayırıcı tanı yapmak güçtür. Prognoz erişkinlerdeki gibi çocuklarda da kötüdür.

Fibrolameller HSK daha iyi prognoza sahip olup, büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde sirotik olma-



Resim 12. Büyük tümör hücrelerinin geniş trabeküler yapılanma gösterdiği hepatosellüler karsinom (HE, X400).

yan karaciğerden gelişir. Bu tümör belirgin fibröz stromada yer alan şişkin, koyu eozinofilik sitoplazmalı hepatositlerden oluşur. Bu tümörlerin yarısında hepatositlerde soluk intrasitoplazmik cisimcikler gözlenir. Ayrıca PAS-negatif intrasitoplazmik hiyalin cisimcikler de bildirilmiştir. Nükleol belirgindir, mitoz enderdir.

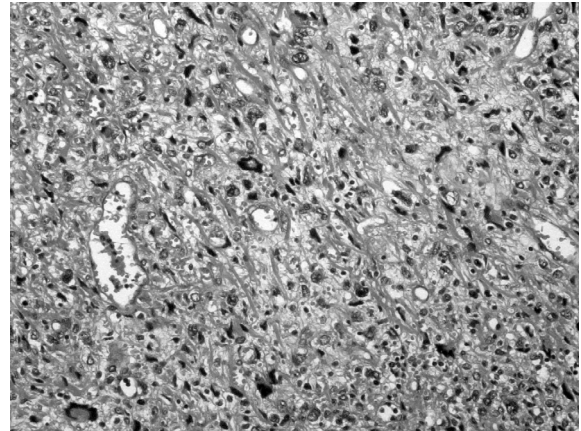
Serum AFP düzeyindeki yükseklik (ender olarak 400-500 ng/ml'yi geçer) malign tümörlerden HSK, HB ve yolk sak tümöründe gözlenir^(25,34,38,39).

HSK'larda gözlenen bazı sitoplazmik depolanmalar ve immünohistokimyasal inceleme patoloğa ayırıcı tanıda yardım eder. HSK'ların % 10-15'inde diastaza rezistan PAS-pozitif intrasellüler ve ekstrasellüler eozinofilik hiyalin globüller gözlenir, bu globüller immünohistokimyasal olarak AFP, alfa-1 antitripsin veya alfa-1 anikimotripsin pozitifliği gösterirler.

Poliklonal CEA, kanaliküler biliyer glikoprotein-1 ile çapraz reaksiyon verdiği için HSK'da tanısal olan safra kanalikül varlığını gösterir. CK 8 ve 18, AFP ve Hep-Par-1 pozitifdir. Safra duktus epitelinde eksprese edilen CK 7 ve 19 ise negatiftir.

Karaciğerin andiferansiye embriyonel sarkomu

Karaciğer sarkomları erişkinlerde çok enderken, çocukluk çağı karaciğer tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Malign mezenkimom veya mezenkimal sarkom isimleriyle de anılan bu tümör, %50 oranında 6-10 yaş arasında görülür. Hastalar abdominal kitle veya karın ağrısı yakınmalarıyla başvururlar.



Resim 13. Andiferansiye embriyonel sarkomda pleomorfik, bizar ve multinükleer tümör hücreleri (HE, X200).

Makroskobik özellikler

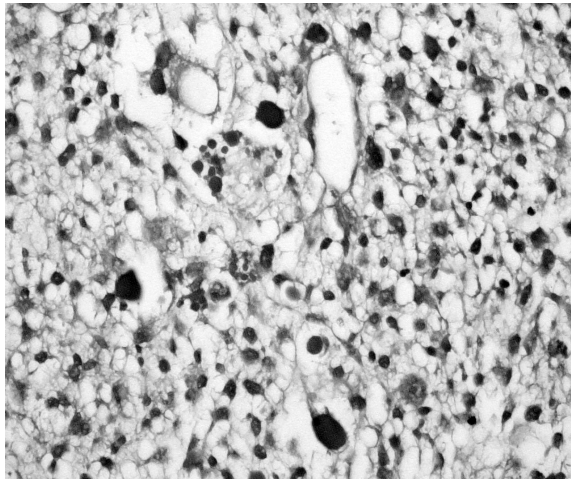
Genellikle 10 cm'nin üzerinde çapa sahiptir, 30 cm çapa ulaşabilir. Tek, iyi sınırlı, yumuşak globüler bir kitledir, kesit yüzünde kistik, kanamalı, jelatinöz alanlar ve nekrotik odaklar içerir.

Mikroskopik özellikler

Psödokapsül ile çevrili tümör, iğsi veya oval şekilli, ince kromatinli, belirgin olmayan nükleol içeren hücrelerden oluşur. Tümör stroması mikzoid özelliktedir ve çok sayıda ince duvarlı ven içerir. Stroma bazen kalın kollajen demetler içerebilir. Tümör hücreleri bazı alanlarda fasiküller yaparken bazı alanlarda daha gevşek bir dağılım gösterebilir. Multinükleer ve belirgin eozinofilik sitoplazmalı sık mitoz gösteren bizzar tümör hücreleri genellikle mevcuttur (Resim 13). Hematopoiez genelde vardır. Diastaza-rezistan PAS pozitif hiyalin globüller tümör stromasında ve tümör hücrelerinin stromasında bulunurlar, bunlar immünhistokimyasal olarak AFP negatif, alfa-1 antitripsin pozitifler^(32,36,37) (Resim 14). Tümörün periferik kısımlarında sıkışmış safra kanalları ve hepatositler mevcuttur.

İmmünhistokimya

Tümör hücreleri vimentin, bcl-2 ile pozitif boyanırlar. Fokal alfa-1 antitripsin ve alfa-1 antikimotripsin pozitifliği gözlenebilir. Desmin, MSA ve CK ile değişken pozitiflik saptanır, ancak myoglobin ve myogenin negatiftir. Hep-Par 1 negatiftir. Tümör dev hücrelerinde



Resim 14. Andiferansiye embriyonel sarkomda intrasitoplazmik ve ekstraselüler PAS-pozitif hiyalin globüller (HE, X200).

GPC-3 pozitif boyanabilir. Bu tümörün primitif mezektimal bir tümör olduğu, primitif multipotent öncü hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir.

Tedavi

Cerrahi eksizyon ile tedavi edilir, ancak cerrahi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi gerekebilir.

ADRENOKORTİKAL TÜMÖRLER

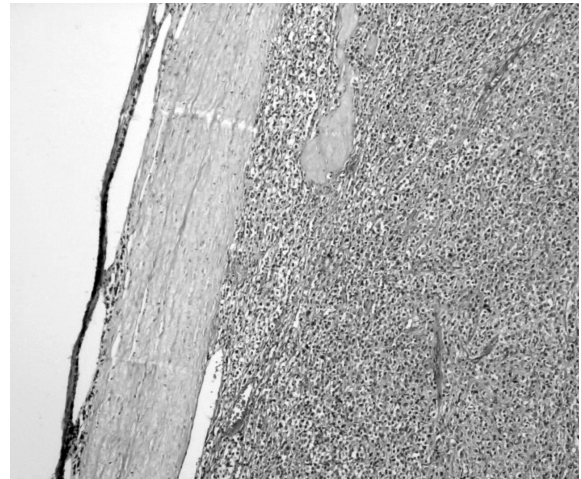
Çocuklarda adrenokortikal tümörler ender olup, adrenokortikal karsinomlar halen ender ve fatal tümörler olarak bilinmektedir. Adrenokortikal tümörlerin patolojik sınıflaması çelişkilidir. Çevre dokulara invazyon veya metastaz yoksa adrenokortikal karsinomu adenomdan histolojik olarak ayırmak oldukça zor olabilir.

Adrenal kortikal adenom

Çocuklarda ender görülür, sıklıkla virilizasyon eşlik eder. Hormon üretimi olmadığı sürece rastlantısal olarak saptandığından bu tümörlerin gerçek insidansı bilinmemektedir.

Cushing sendromu'nda görülen adenomlar

Genellikle 50 g altında, kapsüllü kitle olarak izlenir. Makroskobik olarak kesit yüzü parlak, sarı renktedir, noktasal pigmentasyon alanları olabilir. Kanama görülebilir ama nekroz çok enderdir.

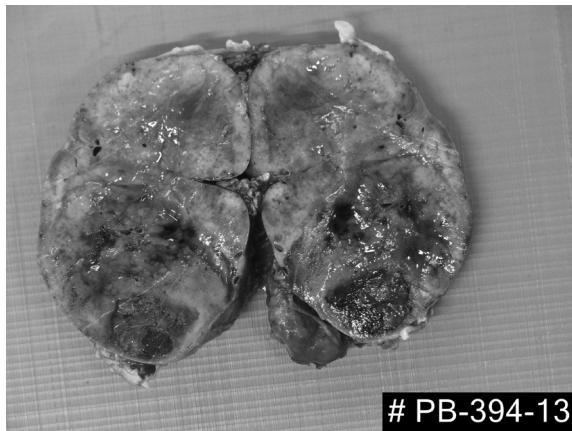


Resim 15. Fibröz doku ile çevrelenen adrenokortikal adenom (HE, X40).

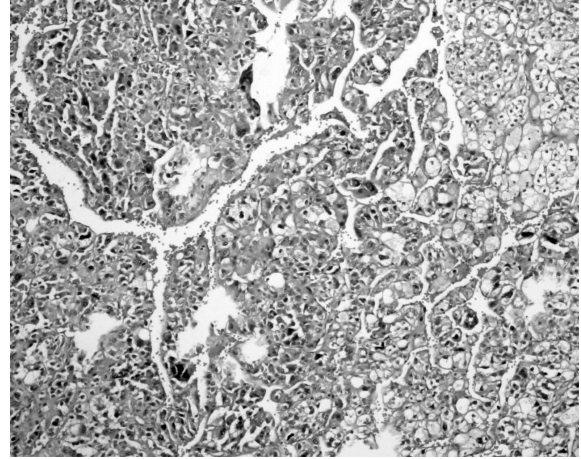
Mikroskopik olarak adrenal kortekste yalancı kapsüllü, komşu adrenal bezi iten tümör izlenir (Resim 15). Tümör hücreleri zona fasikülata bölgesinin hücreleri gibi içerdikleri lipid nedeniyle şeffaf sitoplazmalıdır. Bazı tümörlerde zona retikularis hücrelerine benzer şekilde daha eozinofilik sitoplazmalı hücreler eşlik eder. Bazı hücrelerde lipokrom pigmenti bulunur. Hücreler genellikle trabeküler, alveoler yapılanma gösterir veya kısa kordonlar, küçük yuvalanmalar yapar. Hücrelerin veziküler, nokta şeklinde nükleol içeren çekirdekleri vardır. Ender olarak küçük piknotik veya büyük pleomorfik çekirdek gözlenebilir. Lipomatöz veya myelolipomatöz alanlar bulunabilir (41-50).

Primer hiperaldosteronizmde görülen adenomlar

Soliter ve 2-3 cm'den küçük tümörlerdir. Olguların %1-6'sında tümör bilateral veya multipl olarak bildirilmiştir. Makroskopik olarak yuvarlak-oval, parlak sarı renkli küçük kitle olarak görülür. Daha büyük tümörlerde kanama ve dejeneratif değişiklikler bulunabilir. Mikroskopik olarak alveoler, trabeküler veya kordon şeklinde yapılanma gösteren tümör hücreleri bulunur. Dört farklı tümör hücresi bulunur. En sık görüleni soluk, lipid içeriği fazla olan zona fasikülata hücrelerine benzeyen hücrelerdir. Diğerleri nükleositoplazmik oranı daha yüksek hücreler, zona glomeruloza hücrelerine benzeyen soluk sitoplazmalı hücreler ve zona retikularis hücrelerine benzeyen daha eozinofilik hücrelerdir. Zona glomeruloza ve zona retikularis hücreleri arasında morfolojik özelliklere sahip hibrid hücreler de görülebilir.



Resim 16. Kanamalı kesit yüzüne sahip büyük kitle olarak görülen adrenokortikal karsinom.



Resim 17. Şeffaf ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşan adrenokortikal karsinom (HE, X100).

Fonksiyonel pigmente adenomlar

Çok ender görülen bu tümörlerin kesit yüzü yaygın olarak siyah renktedir. Cushing sendromu eşlik eder, ender olarak primer hiperaldosteronizm gelişen hastalar vardır. Çoğu tümör 35 g altında ve ortalama 2,5 cm çapındadır.

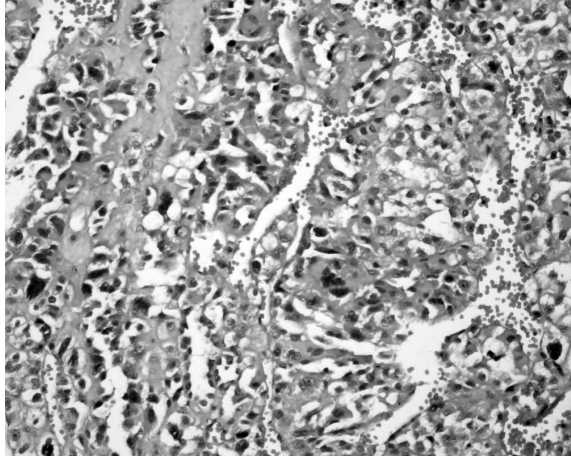
Mikroskopik olarak bu tümör, diğer adrenokortikal adenomlara benzer yapılanma gösteren eozinofilik hücrelerden oluşur. Sitoplazmada kahverengi, granüler pigment bulunur. Pigment boyanma özellikleriyle lipofuksine benzer. Pigmente adenomlarda benign davranış beklenir.

Adrenokortikal karsinom

Erişkin yaş grubunda daha sık olmakla beraber, çocukluk çağında da görülebilen ender bir tümördür. Genellikle non-fonksiyoneldir. Adenomlara göre daha büyük tümörlerdir. Tümörün ortalama ağırlığı değişik serilerde 705 g ile 1210 g arasında bildirilmiştir. Bu tümörler büyük, kanama, nekroz ve bazen de kistik değişiklik gösteren kitle şeklindedir (Resim 16).

Mikroskopik özellikler

Trabeküler, alveoler, solid veya bunların karışımından oluşan yapılanma gösteren hücrelerden meydana gelir. Karakteristik yapılanma trabeküler olandır, arada ince damarlar bulunan birbiriyle birleşen kordonlar şeklindedir. Mikzoid patern de tariflenmiştir. Tümör hücrelerinin çoğu yağdan fakir, eozinofilik sitoplaz-



Resim 18. Trabeküler yapılanma gösteren adrenokortikal karsinom (HE, X200).

malıdır (Resim 17). Bazı tümörlerde sitoplazmik hiyalin globüller bulunabilir. Nükleer pleomorfizm ve hiperplazi belirgindir, mitoz sıktır (Resim 18).

Pediyatrik adrenokortikal tümörler heterojen ve ender olduklarından prognostik faktörlerin belirlenmesi de güçtür. Biyokimyasal ve histolojik değerlendirmeler bu konularda yardımcı olsa da her zaman benign olguların malign olgulardan ayırımında etkili olamamaktadır. Adrenokortikal tümörlerde malign-benign ayırımında günümüzde modifiye Weiss sistemi ölçütleri (Tablo 1) kullanılmaktadır.

Tablo 1. Adrenokortikal tümörler için Modifiye Weiss Sistemi

- Mitotik hız (50 büyük büyüme alanında 6 veya daha fazla mitoz)
- Sitoplazmik özellikler (%75'ten fazla hücrenin kompakt hücre olması)
- Atipik mitoz
- Tümör nekrozu
- Kapsül invazyonu
- Her kriter yoksa 0, varsa 1 olarak derecelendirilir. Toplam skoru bulmak için 2 x mitotik hız + 2 x sitoplazmik özellikler + atipik mitoz + nekroz + kapsül invazyonu şeklinde hesaplama yapılır.
- Toplam skorun 3 veya daha yüksek olması malign davranış lehinedir (Toplam skor 0-7 arasındadır).

Adrenokortikal tümörlerde (adenom ve karsinomlarda) melan-A, inhibin ve kalretinin ile boyanma pozitifdir. Vimentin pozitif olabilir, ancak sitokeratin ve EMA parafin kesitlerde negatifdir. Frozen kesitlere proteinaz uygulaması sonrasında sitokeratin pozitifliği oluşur. Kromogranin negatifdir.

Çocukluk çağıının adrenokortikal tümörlerinde erişkinlerde kullanılan histolojik ölçütleri kullanarak adenom-karsinom ayırımını yapmak çok kolay olmamaktadır. İmmünohistokimyasal Ki 67 ekspresyonu benign-malign ayırımında ve prognozu belirlemede oldukça etkili olarak saptanmıştır. Malignite tanısında Ki 67 proliferasyon indeksi için eşik değeri 14,55, Ki 67 indeksi $\geq 12,65$, olan tümörlerde prognozun kötü olduğu bildirilmiştir⁽⁴¹⁻⁵⁰⁾.

PERİFERAL NÖROBLASTİK TÜMÖRLER

Periferik nöroblastik tümörler; nöral krestten köken alan bir grup benign ve malign tümör ailesidir. Nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom olarak 3 grupta incelenen bu tümörler, boyun, göğüs boşluğu, abdomen veya pelviste sempatik sinir sistemi zincirinin bulunduğu yerlerde görülür. En sık adrenal bezde yerleşir. Tümörlerin %5'i boyunda, %20'si göğüs boşluğunda, %70'i en çok adrenal bez olmak üzere abdomende ve %5,2'si pelviste bulunur. Bu tümörler, sempatik sinir sistemi öncül (progenitor) hücrelerinden köken alan bir tümör grubudur. Nöroblastom, 10000 canlı doğumda bir görülür, çocuklardaki en sık üçüncü solid tümördür. Düşük risk grubundaki tümörlerde regresyon olabilir, cerrahi gerekemeyebilir, yalnızca izlem yeterli olabilir. Yüksek risk grubundaki tümörlerde ise ileri tedaviye rağmen, prognoz kötüdür. Periferik nöroblastik tümörler, genellikle pediyatrik yaş grubunda görülür, ortalama tanı yaşı 20 aydır. Adolesanlarda ve yetişkinlerde çok ender görülür⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

Nöroblastom, malign tümörler arasında en fazla regresyon oranı olan tümördür. Bunun nedeni nöroblastom hücrelerinin gangliyon hücresine farklılaşması veya matürasyon sırasındaki gecikmiş apoptozistir^(51,52).

Nöroblastom hastalarında gözlenen klinik belirtiler tümörün bulunduğu bölgeye ve tümörün yaygınlığına göre değişkenlik gösterir. En sık belirti ve bulgu karında kitledir. Ayrıca hâlsizlik, ateş, ağrı, kilo kaybı, iştahsızlık, ishal, iritabilite ve hafıza kaybı görülebilecek diğer belirtilerdir. Primer ya da metastatik tümörün lokalizasyonuna göre özellikli belirti ve bulgular da görülebilir. Örneğin, toraks yerleşimli bir tümör solunum zorluğuna, paravertebral yerleşimli olanlar kord basısına yol açabileceği gibi, boyun yerleşimli olgularda Horner sendromu ve orbital metastazlarda periorbital hematoma sonucu "panda gözü" görünümü

olabilir. Kemik metastazları olan olgularda ön planda ağrı semptomu vardır. Deri metastazları ise mor renkli kutanöz nodüller oluşturur. Bu lezyonlar nedeniyle hastalar “yaban mersini keki bebekleri” olarak belirtilir. Hastalığın ender bir klinik durumu da opsomyoklonus ataksi sendromudur. Başlıca metastaz bölgeleri kemik, lenf düğümü, deri ve karaciğerdir (55-57).

Nöroblastomlu hastaların çoğunun kanında ya da idrarında katekolaminler ve bunların metabolitleri artmış olarak bulunur. Bu laboratuvar parametreleri uygulanan tedavinin başarısını kontrol etmede kullanılacak verilerdir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve bazı seçilmiş hastalarda bilgisayarlı tomografiden hasta yönetiminde yararlanır. Görüntüleme teknikleri ile kitlenin lokalizasyonu yanı sıra kalsifikasyon ve nekrozun değerlendirilmesi amaçlanmaktadır (53-58).

Patolojik tanı için değişik biyopsi seçenekleri vardır: Çoklu iğne (“tru-cut” ya da kor) biyopsisi, primer ya da metastatik tümör eksizyonu, organ rezeksiyonu ve lenf nodu eksizyonu gibi. Bunlar dışında kemik iliği biyopsisi evreleme açısından önem taşımaya karşın, prognostik değerlendirme ve subtipleme için uygun değildir. Patolojik tanı, tümörün subtiplemesi ve prognostik kategoriyi belirlemek için yapılacak biyopside en uygun tümör dokusu boyutunun en az 2x2x2 cm olması önerilmektedir. Bunun dışında örneğin iğne biyopsilerinde dokular daha küçük olduğundan, histolojik tanı verifiye edilmeli, subtipleme ve prognostik katerogoriyi belirlemede zorluk yaşanacağı bilinmelidir (57).

En ideal olanı biyopsi spesimeninin, herhangi bir fiksatif konmadan patoloji laboratuvarına ulaştırılması ve patoloji uzmanı tarafından histolojik ve moleküler inceleme (FISH), gerekiyorsa da elektron mikroskobu ve akış sitometrisi için örnekleme yapılmasıdır (59-62).

Makroskobik özellikler

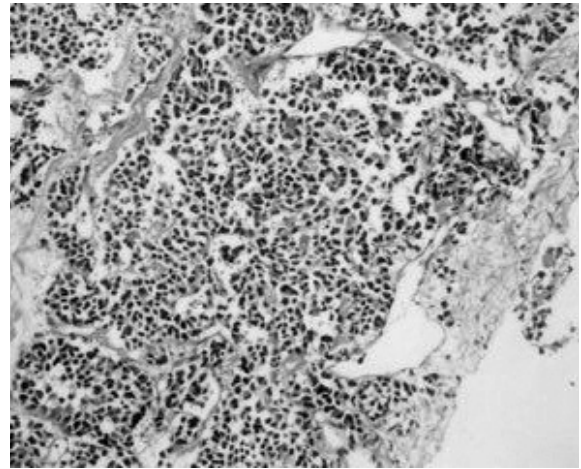
Nöroblastom genellikle solid nodüler kitle olarak karşımıza çıkar. Kesit yüzünde koyu kırmızı ve hemorajik alanlar yanı sıra arada daha az oranda parlak, gri-beyaz renkli alanlar da olabilir. Ayrıca sarımsı koagülasyon nekrozu yanı sıra sıklıkla kalsifikasyon alanları görülebilir. Kistik değişiklik gösteren nöroblastomlar da bulunmaktadır. Ganglionöroblastom ge-

nellikle makroskobik olarak iyi sınırlı, hemorajik nodül ya da nodüller içerir. Bu nodüller nöroblastomatöz histoloji gösterirler. Ganglionörom ise makroskobik olarak homojen gri-beyaz alanlardan oluşur (51-56).

Makroskobik incelemede en başta yapılması gereken mümkünse spesimenin resminin çekilmesidir. Patoloji raporlarında tümörün boyutu, ağırlığı, çevre ile ilişkisi (kapsül ve sınırları), kesit yüzünün özellikleri (nodülarite, renk, kıvam, nekroz, kalsifikasyon, kanama) belirtilmelidir. Biyopsi materyali doku takibi öncesi en uygun tespit için hacminin en az 10 katı miktarda, %10'luk tamponlu formalin içerisinde en az 24 saat bekletilmelidir. Doku yeterli büyüklükte ise, tümörün uzun eksen boyunca her 1 cm için nekrotik olmayan alanlardan birer kasetlik örnekleme yapılmalıdır. Örneklemede makroskobik olarak farklı özellikli alanlar, tümörün periferi ve makroskobik görünen septum alanları seçilmelidir (61-65).

Mikroskobik özellikler

Periferik nöroblastik tümörler histolojik olarak değişik oranda nöroblastomatöz ve ganglionöromatöz bileşenlerden oluşan tümörlerdir. Nöroblastik bileşen, nöropil içeren zeminde yer alan andiferansiye ya da diferansiye nöroblastları içerir. Ganglionöromatöz bileşen ise, fasiküler nörotik uzantıları olan Schwann hücrelerinden (Schwannian stroma) ve matür fibröz dokudan oluşan stromada bulunan gangliyon hücrelerinden meydana gelir. Shimada sınıflamasında bu iki bileşenin oranına göre periferik nöroblastik tümörler 3 grupta tanımlanır (51-55):



Resim 19. Ganglionörom: Schwannian stroma içerisinde bulunan gangliyon hücreleri (HE, X100).

I. Ganglionörom (GN)

- a. **GN, matürleşmekte:** Tümörün tamamına yakını ganglionöromatöz bileşenden oluşmakta, ancak sınırları belirsiz nöroblastomatöz odaklar ya da serpintiler halinde nöroblastomatöz hücreler de vardır (Resim 19).
- b. **GN, matür:** Tümörün tamamı ganglionöromatöz bileşenden oluşmaktadır.

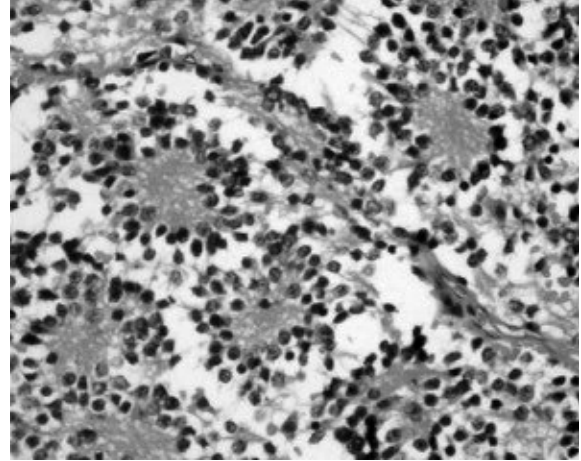
II. Ganglionöroblastom (GNB)

- a. **GNB, intermiks:** Tümörün %50'sinden fazlası ganglionöromatöz bileşenden oluşmaktadır. Bu alanların içerisinde mikroskopik olarak sınırları ayırt edilebilen nöroblastomatöz odaklar vardır.
- b. **GNB, nodüler (kompozit):** Makroskopik olarak nodül ya da nodüller dikkati çeker. Nodüllerdeki tümör dokusunun %50'sinden fazlası ganglionöromatöz bileşenden oluşmaktadır.
- c. **GNB, nodüler (atipik):** İki durumda söz konusudur. Birincisinde tümör nodülleri daha baskın olarak nöroblastomatöz bileşenden oluşmaktadır. Ancak tümör nodülünün çevresinde ya da içlerindeki septumlarında ganglionöromatöz bileşen alanları vardır. İkinci durumda ise primer tümör ganglionöroblastom iken, metastatik odakları nöroblastomdur.

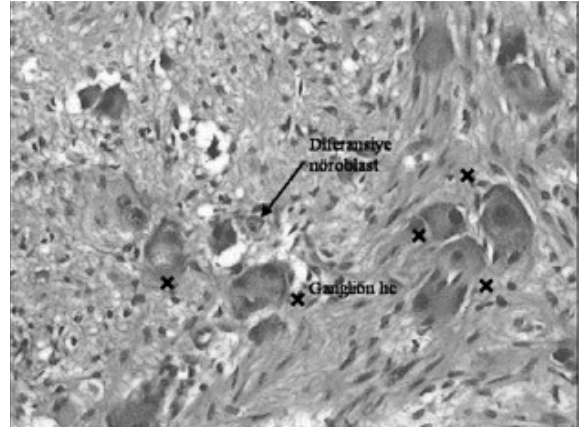
III. Nöroblastom (NB)

- a. **NB, diferansiyel:** Nöroblastların %5'inden fazlasında diferansiyasyon (matürasyonu) kriterleri vardır. Bu kriterler başlıca nükleer vezikülasyon, nükleol belirginleşmesi, sitoplazmanın genişlemesi ve eozinofilik ya da amfofilik özellik kazanması ve nöropil zemindir (Resim 20).
- b. **NB, az diferansiyel:** Nöroblastların %5'inden azında diferansiyasyon kriterleri ve aynı zamanda nöropil zemin vardır (Resim 21).
- c. **NB, andiferansiyel:** Nöroblast diferansiyasyonu ve nöropil yoktur.

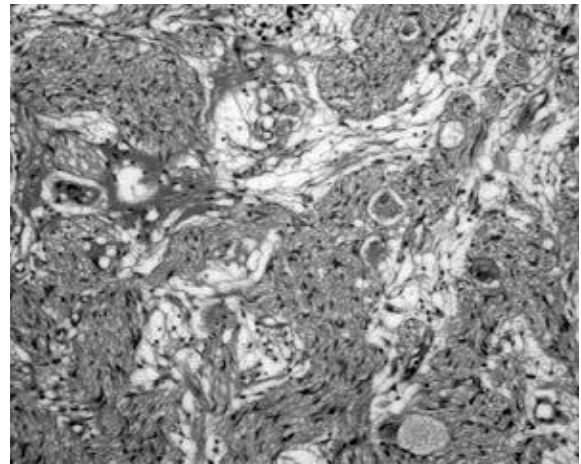
Genel olarak nöroblastomlarda değişik diferansiyasyon derecesinde hücre morfolojisi gösteren nöroblastlar ile nöropil deneyen pembe fibriller matriks karakteristik bulgulardır. Sıklıkla fibrovasküler bantlar ile tümör dokusu lobüler görünümdedir. Nöroblastlar



Resim 20. Diferansiyel nöroblastom: Nöropil içeren zeminde yer alan, çoğu diferansiyel özellikte nöroblastlar (HE, X400).



Resim 21. Az diferansiyel nöroblastom: Nöropil içeren zeminde yer alan, çoğu az diferansiyel özellikte nöroblastlar (HE, X100).



Resim 22. Az diferansiyel nöroblastom: Tümör hücrelerinin oluşturduğu rozetler (HE, X200).

nöropil çevresinde Homer Wright rozetleri tarzında dizilim gösterebileceği gibi damarlar çevresinde de

benzer olarak yalancı rozet görünümü oluşturabilirler (Resim 22). Bu görüntüleri ile PNET ile karıştırılabilirler. Ayırıcı tanıda hücre morfolojik özellikler, immunhistokimya ve moleküler teknikler yardımcı olabilir. Nükleer büyüme ve hiperkromazi ile karakterize hücre anaplazi görülebilir. Bu tümörlerin ayrı bir antite mi yoksa andiferansiye nöroblastomun bir formu mu olduğu tartışmalıdır (51,65-80).

Stromada ayrıca değişik oranda nekroz ve kalsifikasyon görülebilir ve her iki bulgu da mikroskopi raporlarında belirtilmelidir. Kimi olgularda stroma S100 pozitifliği gösteren işçi hücrelerden oluşan Schwannian karakterdedir. Yer yer stroma içerisine dağılmış lenfositlerin varlığı dikkat çekicidir. Opsomyoklonus ataksi sendromu ile karakterize klinik belirtiler gösteren olguların tümör dokularında nöroblastomatöz stromanın içerisinde çok sayıda germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküllerin bulunması dikkat çekici bir mikroskobik bulgudur (73-78).

Tümörde çok sayıda izlenen mitotik ve karyorektik figürlerin niceliksel önemi vardır. Mitotik karyorektik indeks (MKİ) patoloji raporlarında kesinlikle bulunması gereken bir prognoz ölçütüdür. MKİ belirlenmesi için nekroz ve kanama içermeyen tümöral alanlarda, x40 objektifte en az 5000 hücrede sayılmalıdır (51,52).

İmmunhistokimyasal boyamada kullanılan nöral belirteçler çok sayıda olsa da hiçbiri nöroblastom için güvenilir ölçüde özgül değildir. Bu panel içerisinde, kromogranin, NSE, sinaptofizin, CD56 ve PGP 9,5 yer alır. Bu antikorlar arasında pozitivite açısından en anlamlısı kromogranindir. Ayırıcı tanıda başlıca mic-2 (PNET/Ewing sarkomunda pozitif) ile desmin ve myogenin (rabdomyosarkomda pozitif) antikorları değerli olabilir.

Nöroblastomlarda ultra strüktürel özellikler arasında nörosekretuar granüller, nöral tübüller ve nörofilamanlar yer alır. Nöroblastik hücrelerin düzensiz hücre yüzeyleri dikkat çekicidir. Bazı tümör hücrelerinde intrasitoplazmik glikojen görülebilir. Ultra strüktürel özelliklerin hücre matürasyon ve diferansiyasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (75-81).

N-myc onkogeninin amplifikasyonu yüksek evre ve agresif klinik gidiş ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca allelik 1p delesyonu (LOH) da nöroblastomların

moleküler biyolojisinde önem taşır. Her iki genetik değişiklik genellikle FISH yöntemi ile incelenmektedir (70-80).

Nöroblastom çocukluk çağındaki kansere bağlı ölümlerin %15'ini oluşturur. Klinik açıdan bu nedenle önemi büyük olan nöroblastom hastalarında histolojik değerlendirme sonuçlarının prognostik önemi vardır. Gerek histolojik subtipleme, gerekse nöroblastomlu olgularda diferansiyasyon ile MKİ belirlenmesi bu açıdan çok önemlidir.

Ganglionöromlar için matür formda olanlar benign kategoride, matürleşmekte olan grup ise iyi histoloji grubunda değerlendirilir. Ganglionöroblastomlar için iyi histoloji intermiks formu için geçerlidir. Buna karşın klasik nodüler ya da atipik ganglionöroblastom kötü histoloji kategorisinde yer alır. Nöroblastomlar için prognostik kategorizasyonda yaş, diferansiyasyon ve MKİ parametreleri göz önüne alınır (Tablo 2) (51-59).

Tablo 2. Nöroblastomlarda prognostik kategorizasyon.

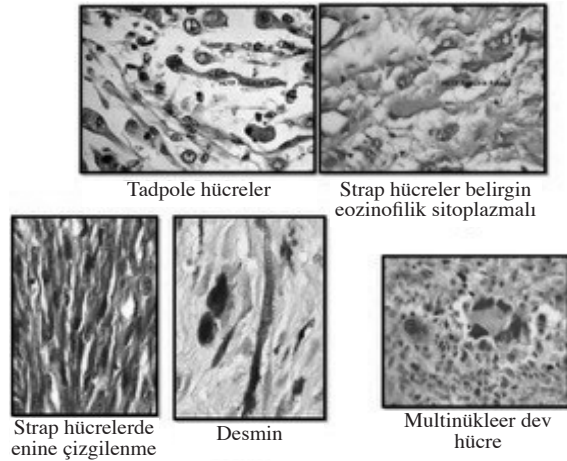
Yaş	Diferansiyasyon	MKİ*	Prognostik Kategori
<18 ay	Yok	Herhangi	Kötü histoloji
	Var	Düşük ya da orta	İyi histoloji
	Herhangi	Yüksek	Kötü histoloji
18 ay-5 yaş	Yok, az	Herhangi	Kötü histoloji
	Diferansiye	Düşük	İyi histoloji
	Diferansiye	Orta yada yüksek	Kötü histoloji
> 5 yaş	Herhangi	Herhangi	Kötü histoloji

* Mitotik-Karyorektik İndeks (MKİ): düşük (<%2), orta (%2-4), yüksek (>%4)

Nöroblastomlarda histolojik derece ve yaş yanı sıra N-myc durumu, DNA ploidi ve bununla birlikte tümör evresi hasta yönetiminde risk kategorizasyonu açısından önemlidir. Evrelendirmede primer tümörün büyüklüğü, tümörün uzanımı, lokal, uzak ya da bölgesel lenf nodlarına metastaz var olup olmadığı gibi klinik parametreler değerlidir. Evre I ve IV-S hastaların prognozunun iyi olduğu düşünülmektedir. Benzer olarak 1 yaş altı çocuklarda ve yeni doğanlarda prognoz daha iyi olduğu bilinmekte ve bu nedenle yeni doğan olguları için farklı bir hasta yönetim modeli olması gerektiği savunulmaktadır. Pek çok çalışmada, hastalığın erkeklerde kızlara göre daha kötü seyrettiği bildirilmektedir (52-58).

RABDOMYOSARKOM

Rabdomyosarkom (RMS), çocuklardaki en sık yumuşak doku sarkomu olup, çocukluk çağı solid tümörlerinin %15'ini oluşturur. Sporodiktir, ancak Li Fraumeni sendromunun bir parçası olarak bazıları kalıtılabilir, ayrıca Nörofibromatozis tip I ile ilişki bildirilmiştir. Görülme sıklığının en yüksek olduğu iki dönem vardır: 1. dekat (daha çok embriyonal RMS) ve adolesan yaş grubu (alveoler RMS daha sık). Embriyonik iskelet kasının fenotipik ve biyolojik özelliklerini taklit edip, o yönde farklılaşmaya çalışan ilkel bir yumuşak doku sarkomudur. Rabdomyoblastların özellikleri eozinofilik sitoplazma, sitoplazmik enine çizgilenme, strap hücreler, raket hücreleri, tadpole hücreler, örümcek hücreler ve multinükleasyon olarak sayılabilir (Resim 23) ⁽⁸²⁻⁸⁶⁾.



Resim 23. Rabdomyosarkomda kasa doğru gelişikçe sitoplazmik eozinofilileri artarak, geniş sitoplazma kazanan ve uzamış şekil alan rabdomyoblastik hücreler (HE, X400), tümör hücrelerinde immünohistokimyasal desmin pozitifliği (desmin, X400).

Miyojenik olduğu net anlaşılan hücreler primitif tümörlerde (Örneğin, solid tip alveoler RMS) ender görülür. Alveoler RMS'a oranla daha diferansiye bir tümör olan embriyonal RMS'da rabdomyoblastik farklılaşma daha fazla görülür.

İmmünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde vimentin, desmin, myogenin, myoD1 pozitifliği saptanır.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre RMS'lar şu şekilde sınıflandırılır:

- Embriyonal RMS
 - Botriyoid RMS

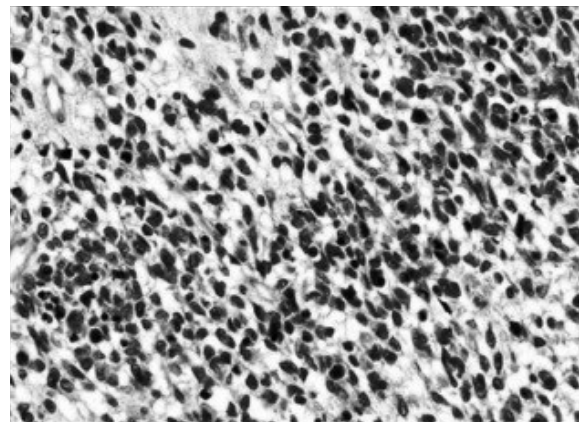
- Embriyonal RMS; NOS (daha fazla tanımlanamamış)
- Anaplastik embriyonal RMS
- Alveoler RMS
 - Konvansiyonel
 - Solid
 - Miks
- Pleomorfik RMS
- İğsi hücreli/sklerozan RMS

Botriyoid RMS

Embriyonal RMS alttipidir, tüm RMS'ların %6'sını oluşturur. Beş yıllık yaşam %95 oranındadır. Çoğu hasta 10 yaşın altındadır. Adını makroskopik olarak üzüm salkımına benzemesinden (botriyoid Yunanca üzüm anlamında) alır. Boşluğu olan organlarda (mesane, vajina, nazal kavite, nazofarinks, vb.) bu patern görülür. Tümör hücrelerinde değişen oranlarda rabdomyoblastik diferansiyasyon görülebilir. Tanı için üzüm benzeri makroskopik özellik yetmez, mikroskopik olarak kambium tabakasının görülmesi gerekir. Kambiyum tabakası, intakt epitel altında kümelenen, kondense bir tabaka halinde bulunan rabdomyoblastlardan oluşur, stroma genellikle mikzoiddir ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

Embriyonal RMS

Tüm RMS'ların %49'u bu gruptadır. Beş yıllık yaşam oranı %66'dır. Mukoid/mikzoid zemin vardır, bazen hiyalinizasyon görülür. Primitif, iğsi, yıldız şekilli, oval hücrelerden oluşur. Yuvarlak-oval hiperkromatik çekirdekli indiferansiye hücreler solid adalar oluşturur. Selülarite değişken olup, hücreden zengin ve fakir



Resim 24. Embriyonal rabdomyosarkomda iğsi ya da yuvarlak primitif mezenkimal tümöral hücreler (HE, X200).

alanlar birlikte yer alabilir. Tümör hücrelerinde değişen oranlarda kas diferansiyasyonu (rabdomyoplastik farklılaşma) görülür (Resim 24). Gangliyon hücresi benzeri rabdomyoplastlar, binükleer veya multinükleer dev hücreler genelde vardır. Olguların yarısında hücrelerde enine çizgilenme dikkati çeker⁽⁸²⁻⁸⁸⁾.

Anaplastik RMS

RMS'ların %3'ünde anaplastik hücreler görülür, yeni çalışmalarda daha sık (%13) görüldüğü bildirilmektedir. En sık embriyonal RMS ve paratestiküler tümörlerde görülür.

Anaplazi:

1. Nükleomegali: Çevre tümör hücrelerinin 3 katı boyutta tümör hücre çekirdeği
2. Hiperkromatik, lobüle çekirdek
3. Atipik, multipolar mitoz olarak tanımlanmaktadır.

Difüz anaplazi (gruplar veya tabakalar halinde) kötü prognoz işaretidir, varlığında 5 yıllık yaşam %77'den %50'ye düşer.

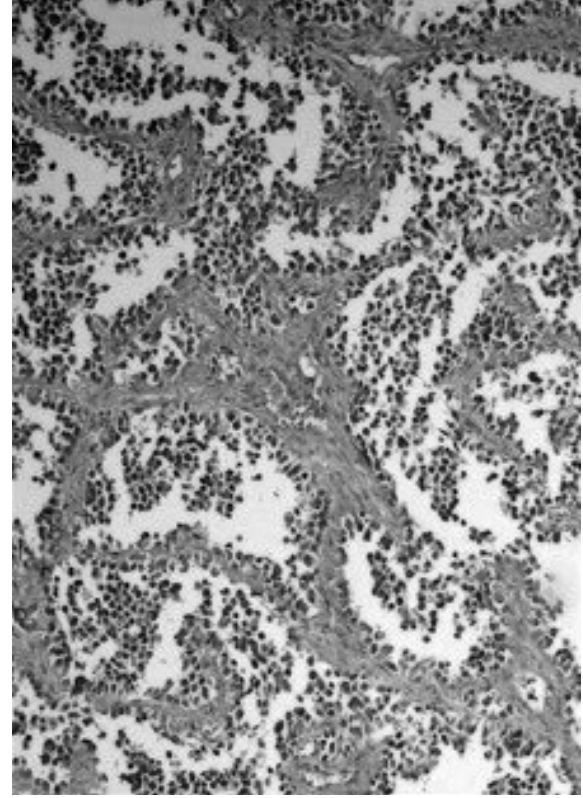
Alveoler RMS

Adolesan hastalarda, ekstremitelerde sık görülür. Beş yıllık yaşam %53'tür. Tüm RMS'ların %31'ini oluşturur. Konvansiyonel ve solid varyantları vardır. Klasik tanımı ile alveoler RMS, fibrovasküler bölmelemlerle oluşan yarı benzeri boşlukları döşeyen, çoğu yuvarlak-oval tümör hücrelerinden oluşur (Resim 25). Embriyonal RMS'un bileşeni olarak da bulunabilir ve bu tür olgular tedavi amacıyla alveoler RMS olarak tiplendirilir.

Alveoler RMS hücreleri, hiperkromatik veziküler çekirdekli, bir veya daha fazla nükleol içeren, dar eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir, genellikle belirgin kas diferansiyasyonu yoktur. Alveoler RMS'un solid paterninde alveoler RMS hücre özellikleri var, ancak alveoler patern yoktur.

PAX3 ve PAX7, miyogenezi başlatan transkripsiyon faktörleridir. Alveoler RMS'da t(2;13)(q35;q14) sonucu PAX3 geni ile forkhead transkripsiyon faktörü ailesi (FOX) üyesi FKHR geni yan yana gelir. İkinci tip translokasyon olan t(1;13)(q36;q14) sonucu PAX7 geni ile

FKHR geni yan yana gelir. PAX3/FKHR varlığı PAX7/FKHR'ye oranla daha kötü prognoz işaretidir.



Resim 25. Alveoler rabdomyosarkomda hiyalinize fibrovasküler çatıda dizilerek alveoler boşluklar oluşturan, kohezyonunu kaybederek bu boşluğa dökülmüş, ilkel oval ya da yuvarlak tümör hücreler (HE, X100).

Translokasyon negatif alveoler RMS, embriyonal tipe benzer gen profili gösterir. Bu nedenle alveoler RMS histolojisinde, ancak translokasyonu olmayan olgularda embriyonal RMS ile benzer prognoz saptanmıştır⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

Pleomorfik RMS

Derin yumuşak doku, alt ekstremitte, göğüs duvarı ve baş-boyun bölgesinde görülür. Altıncı yedinci dekalarda, erkeklerde daha siktir, çocuk hastalarda azdır. Atipik, büyük, genellikle multinükleer, eozinofilik sitoplazmalı veya andiferansiye yuvarlak-ışsi hücre tabakalarından oluşur. Enine çizgilenme enderdir. Desmin, MyoD1, myogenin pozitifdir⁽⁸⁵⁾.

Spindle (ışsi) hücreli/skleroza RMS

Çoğu hasta 10 yaşın altındadır. Beş yıllık yaşam

%88'dir. Tıp yazınında 1993 sonrası adı geçmeye başlayan bir RMS tipidir. Tüm RMS'ların %3'ü olup, genellikle paratestiküler yerleşimlidir. Paratestiküler ve orbital tümörde prognoz daha iyidir. Selülarite azdır, hemen tamamen işsi hücrelerden oluşur. Yuvarlak rabdomyoblastlar ve multinükleer dev hücreler ender görülür. Kollajenden zengin ve fakir tipleri vardır. İşsi hücreler diğer RMS tiplerinde de olabilir. İşsi tümör hücreleri oval çekirdekli, belirgin nükleollüdür, storiform veya girdap patern yaparlar. Ender olarak leiomyosarkoma benzer şekilde demetler ve fasiküller yaparlar. Uzun işsi hücrelerde puro benzeri çekirdek gözlenir⁽⁸⁶⁻⁹³⁾.

Sklerozan RMS çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Fokal, subtotal veya total stromal hiyalinizasyon izlenir. Tümör hücreleri adalar, mikro alveoller, trabeküller veya psödovasküler organizasyon gösterebilir. İmmünohistokimyasal olarak desmin ve myogenin ile fokal, myoD1 ile yaygın pozitiflik saptanır.

Botriyoid ve embriyonal NOS tiplerinde daha belirgin olmak üzere RMS'da tedavi sonrası gözlenen histolojik değişiklikler vardır. Bunlar iskelet kası diferansiyasyonunda artış ve azalmış proliferasyondur.

Tedavi sonrası çıkarılan tümörde proliferatif aktivitenin yüksek olması, diferansiyasyon olmaması kötü prognoz işaretidir. Tedavi sonrası diferansiyasyon gösteren tümörde biyolojik potansiyeli en iyi şekilde karakterize etmek güçtür⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

OVER TÜMÖRLERİ

Germ hücreli tümörler

Germ hücreli tümörler primordial germ hücrelerinden köken alan benign ve malign olabilen çeşitli gruplardan oluşan neoplazilerdir. Gonadal ve ekstragonadal lokalizasyonda olabilirler. Ekstragonadal olarak genellikle orta hat boyunca bulunurlar (sakrokoksigeal, retroperitoneal, mediastinal, boyun, pineal bölge). Fötal ve infantil dönemde en sık görülen germ hücreli tümör teratomdur. Teratomu ikinci sıklıkta yolk sak tümörü takip eder. Yaşamın ilk iki dekatında over tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur. Hastalar genellikle büyük adneksiyel kitle ile başvururlar. Ender olarak stromal lüteinizasyona bağlı virilizasyon gibi endokrinolojik bulgular görülebilir⁽⁹⁴⁻¹⁰⁰⁾.

Teratom

Teratomlar embriyonik germ yapraklarının 2 ya da 3 yaprağından köken alan germ hücreli tümörlerdir. Ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan hücrelerin herhangi bir kombinasyonundan oluşabilir. Değişen derecelerde matürasyon ve farklılaşma gösterir. Buna göre matür ya da immatür (fötal benzeri) olmak üzere iki temel ayrım vardır. İmmatür teratom tanısı için immatür eleman varlığı tanısaldır⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Matür teratom

Yalnızca matür dokulardan oluşan iki ya da üç germ yaprağından köken alan tümörlerdir. Matür teratomlar çocukluk çağı over tümörlerinin yaklaşık %40-60'ını oluşturur. Genellikle 13-15 yaş arasında görülür. Genellikle kistik olup, ender olarak solid karakterdedir. Morfolojilerine göre matür kistik teratom ya da matür solid teratom olarak adlandırılırlar. Yetişkinlerde matür kistik teratomlarda karakteristik olarak bol miktarda saç ve sebace materyal görülürken, çocukluk çağındaki teratomlarda pek görülmez. Matür kistik teratomlarda immatür eleman oldukça enderdir. Solid matür teratomlar çocuklarda çok daha sık görülür. Solid tip biyolojik olarak immatür teratomlarla yakın ilişkiye sahiptir. Bu nedenle doku immatür eleman varlığını dışlamak için çok iyi diseke edilmeli ve örneklenmelidir. İmmatür elemanlardan en çok nöroglial elemanlar görülür. Çocukluk çağında teratomlarda somatik malignite gelişimi oldukça enderdir. Malign transformasyon totipotent embriyonal hücrelerden daha çok diferansiyasyon teratomatöz elemanlardan gelişir. Çocukluk çağı teratomlarının yaklaşık %2,8'inde somatik malignite gelişir. En sık görülen germ hücre dışı maligniteler epitelial, glial ve embriyondur, genellikle tedaviye yanıt azdır ve prognozları kötüdür⁽¹⁰¹⁻¹¹⁰⁾.

Makroskobik olarak matür teratomlar kistik ya da solid olabilir. Kistik kısım saç ve sebace materyal ile doludur. Kist içeriği vücut ısısında sıvı dışarıya çıktığında solidleşir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde diş görülür⁽¹⁰¹⁾. Hatta çoğunlukla Rokitansky çıkıntısı diye adlandırılan, lümene protrüde içinde diş ya da kemik bulunduran yağ dokusu mevcuttur. Ender olarak kısmen gelişmiş organlar bile görülebilir. Bazı teratomlar yalnızca solid karakterde de olabilir. Mikroskobik olarak ektodermal kaynaklı deri ve deri ekleri, beyin

dokusu (glia, ependimal tübüller, serebellum) en baskın bileşenlerdir. Mezodermden köken alan kemik, kıkırdak, düz kas ve yağ dokusu da genellikle görülür. En az sıklıkta, endodermden köken alan gastro-intestinal ve solunum epiteli, tiroid ve tükürük bezi görülür. Ender olarak prostat, hipofiz, adrenal ve paratiroid dokusu görülebilir, mikroskopik odak halinde immatür nöral eleman görülebilir (102-105).

İmmatür teratom

Değişen derecelerde immatür elemanlar içeren teratomlardır. Tipik olarak en primitif formları olan embriyoid cisimleri de içeren primitif/embriyonal nöroektodermal elemanlar görülür. Overde ikinci sıklıkta görülen malign germ hücreli türmördür. Bazen saf immatür teratom bazen de miks germ hücreli tümörün bileşeni olarak görülür. Over kaynaklı teratomların da %2-3'ünü oluşturur. Çoğunlukla çocuklarda görülür. Genellikle unilateraldir. Ancak %15 olguda bilateral olabilir. Ayrıca %10'unda karşı taraf overde dermoid kist ya da başka bir benign tümör görülebilir (107-112).

Makroskopik olarak unilateral yerleşimli, büyük, geniş alanda solid görünümündedir. Solid alanlar genellikle yumuşak ve etsi kıvamdadır. Griden pembeye renklere alanlar içerir. Çok fazla hemoraji ve nekroz alanları görülür. Ayrıca immatür teratomların yaklaşık %26'sında matür kistik teratom alanları görülebilir. Bu alanlarda müsinöz, seröz ya da kanlı sıvı içeren kistler ve bazen saç bulunabilir (105).

Mikroskopik olarak matür ve immatür elemanların karışımından oluşur. Nöroepitelyal rozetler ve lümenler, mitotik aktif glial doku, nöroblastom ve glioblastom benzeri alanlar; immatür kıkırdak, kemik, iskelet kası ve glandüler yapılar; karaciğer ve intestinal tip epitel gibi endodermal elemanlar da görülebilir. Yolk

sak tümörü genelde bu endodermal elemanlardan köken alır. Matür dokular tıpkı matür teratomdakiler gibidir (105-109).

İmmatür teratomlar immatür nöral eleman içeriğine göre 1'den 3'e kadar derecelendirilir (109). Ancak günümüzde 2 aşamalı derecelendirme sistemi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. İki derecelendirme sistemi birlikte Tablo 3'te verilmiştir (94-96, 112).

Monodermal teratom

Tek germ yaprağından köken alan teratomlardır. En sık görülen monodermal teratom Struma ovarii olmakla birlikte ilk üç dekatta pek görülmez. Struma ovarii sıklık sırasına göre karsinoid tümörler, hipofiz adenomları, nörojenik kistler, ependimal kistler ve solunum epiteli tipi kistler takip eder. En ender görülen monodermal teratom tipi nöroektodermal tümörlerdir.

Struma ovarii

Tiroid dokusunun baskın olduğu ya da yalnızca tiroid dokusundan oluşan teratomlara struma ovarii denir. Struma ovarii monodermal teratomların en sık görülen tipidir. Çocuklarda ender görülür, genellikle 5. dekatta daha siktir. Bazen dermoid kist, karsinoid tümör, Brenner tümörü ve müsinöz tümör ile ilişkili olabilir (107). Genellikle unilateral ve solid niteliktedir. Çapı değişken olmakla birlikte genelde 10 cm'nin altındadır. Kesit yüzü etsi, kırmızı-kahve renklidir. Mikroskopik olarak tiroid folliküler adenomuna benzeyen normal tiroid dokusu görülür. Struma ovarii çoğunlukla benignedir. Ender olarak malign olgular vardır, onlarda da prognoz iyidir. Tiroid tipi karsinomlar genelde papiller tiroid karsinomu şeklinde olup, tıpkı tiroide ve ektopik tiroid dokusunda olduğu gibi bu grupta da BRAF mutasyonu ve RET/PTC rearranmanı saptanmıştır (96,107).

Gonadoblastom

Gonadoblastom oldukça ender görülen miks germ hücreli tümörlerdendir. Tipik olarak disgenetik gonadada gelişir, normal testis ya da overde gelişmiş gonadoblastom oldukça enderdir (94). Sıklıkla gonadal displazi ve anormal karyotipe sahip fenotipik olarak dişi görünümünde olgularda görülür, ender olarak 46 XX normal kız çocuklarında da görülebilir.

Tablo 3. İmmatür teratomların derecelendirilmesi.

Derece 1	Herhangi bir kesitte 1 küçük büyütme alanından (X40) az alanda, ender immatür nöroepitelyal doku varlığı (düşük dereceli)
Derece 2	Herhangi bir kesitte 1-3 küçük büyütme alanında (X40) immatür nöroepitelyal doku varlığı (yüksek dereceli)
Derece 3	Herhangi bir kesitte tümörde geniş alanlarda 3 küçük büyütme alanından (X40) fazla alanda immatür nöroepitelyal doku varlığı (yüksek dereceli)

Makroskobik olarak gonadoblastomlar solid nitelikte olup, yumuşak ya da sert kıvamda olabilir. Beyaz, gri ya da sarıdan kahverengine kadar değişen renklerde görülebilir. Düzgün lobüle yüzeyli olup, çapı genellikle 2-3 cm civarındadır ve tamamına yakını 8 cm'nin altındadır. Hatta olguların %25'inde mikroskobik boyuttur. Bazen gonadoblastomlar daha geniş bir kitlenin bileşeni olabilir. Bu kitle genellikle gonadoblastomdan gelişmiş invazif malign germ hücreli tümördür.

Mikroskobik olarak genellikle dens fibröz stroma içinde yuvarlak yuvalar halinde olup, olguların 2/3'ünde fibröz stromada lüteinize hücreler ya da Leydig hücreleri görülür. Yuvalar primitif germ hücrelerini saran seks-kord tipinde hücrelerin oluşturduğu asinilerden oluşur. Asinilerde hiyalinizasyon ve kalsifikasyon gelişebilir, sonrasında bir araya gelerek dut benzeri kitle şeklinde görülebilir. Germ hücreleri disgerminomda görülenlerle benzer nitelikte olup, geniş, yuvarlak, belirgin şeffaf ya da amfofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu ve belirgin nükleollüdür. Mitotik figürler görülebilir^(94,95). Seks-kord hücreleri ise küçük koyu nükleuslu ve değişen genişlikte amfofilik sitoplazmalıdır. Germ hücrelerinin çoğalmasıyla asiniler genişler ve stromaya invazyon gösterir ve bu da sıklıkla gonadoblastomda gelişen germinoma progresyona işaret eder. Ender olarak gonadoblastomda yolk sak tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom gelişebilir. İmmünohistokimyasal olarak germ hücreleri plasental alkalın fosfataz, CD117, D2-40, OCT-4, NANOG ve SALL4 ekspresyon ederler. Ayrıca germ hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz TSYP ekspresyonu görülür^(94-99, 113-121).

Saf gonadoblastomlar genellikle benignidir. Tümörün prognozu genellikle gelişen sekonder tümörün tipi, boyutu ve evresine bağlıdır⁽⁹⁵⁾.

Gonadoblastom ayırıcı tanısında saf disgerminom, anüler tübüller içeren seks-kord stromal tümör ile miks germ hücreli- seks-kord stromal tümörler yer alır. Saf disgerminomlarda gonadoblastomdan farklı olarak belirgin germ hücre yuvaları ya da Sertoli ve granüloza hücre bileşenleri görülmez. Anüler tübüller içeren seks-kord stromal tümörlerde de germ hücre bileşeni yoktur. Miks germ hücreli ve, seks-kord stromal tümörler ise normal gonadlarda görülür,

germ hücreleri ve seks-kord stromal türevleri karışık biçimde bulunur ve 3 histolojik patern (kordlar ya da trabeküller, bağ dokusu ile çevrili olmayan lümenler içeren tübüller ve seks-kord elemanları ile çevrili germ hücre agregatları) oluşturur. Ayrıca bu tümörler gonadoblastoma göre daha az uniform olup, yuva benzeri patern oluşturmazlar. Ayrıca hiyalinizasyon ve kalsifikasyon görülmez⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾.

Yolk sak tümörü (endodermal sinüs tümörü, primitif endodermal tümör)

Yolk sak tümörü tipik paternlere sahip primitif germ hücreli tümördür. Overin ikinci sıklıkta görülen malign germ hücreli tümördür. Overde ekstraembriyonik yolk sak kökeninden farklılaşan malign germ hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yolk sak tümöründe klinik olarak AFP yüksekliği tipiktir⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾.

Makroskobik olarak genellikle kapsüllü, sert, düzgün ve lobüle niteliktedir. Kesit yüzü gri-sarı renkte olup, yer yer nekroz ve hemoraji alanları içeren solid ve kistik yapıdadır^(94-98,121-124).

Histolojik olarak iki ya da daha fazla patern bir arada bulunur. Görülen histolojik paternler:

- mikro ve makrokistler
- solid patern
- alveoler-glandüler patern
- poliveziküler vitellin patern
- hepatoid patern
- glandüler ya da primitif endodermal patern (Farklılaşma primitif endodermal matür enterik epitele kadar değişen derecelerde olabilir.)
- papiller patern
- retiküler patern

Ayrıca histolojik olarak küboidal kolumnara kadar değişen hücrelerle çevrili kapillerler ve çevreleyen kapsüller boşluğun tek tabaka flat hücreler ile döşeli olduğu Schiller-Duval cisimleri ve parlak eozinofilik intra-ekstraselüler hiyalin granül varlığı tanısaldır. Histokimyasal olarak bu globüller PAS pozitif ve diastaz rezistandır. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri Pan-CK, α -1-antitripsin, CEA, AFP, glypican-3, SALL4 ve LIN28 ekspresyon ederler. AFP genellikle fokaldır, glypican-3 ise daha kuvvetlidir. Ancak AFP glypican-3'e göre daha spesifiktir. Tipik

olarak yolk sak tümörü EMA, OCT4, SOX2, D2-40 ve CD30 negatiftir ⁽¹¹³⁻¹²³⁾.

Yolk sak tümörü çoğunlukla germ hücrelerinden köken alır, ancak ender olarak somatik hücrelerden de kaynaklanabilir. Yolk sak tümörü olan olguların hangi evrede olursa olsun %80'den fazlasında tamamen kür söz konusudur.

Disgerminom

Benzer histolojik görünümüne sahip tümörler, testis dokusunda seminom, over dokusunda disgerminom olarak adlandırılırken santral sinir sistemi ve vücudun diğer bölgelerinde yerleşimli tümörler germinom olarak isimlendirilmektedir ^(94-100,124).

Disgerminomlar, çoğunlukla uniform, lobüle, krem beyaz-somon renginde solid kesit yüzüne sahip tümörlerdir. Lobüle, tek veya multinodüler kitle olarak izlenebilir. Over kapsülü bütünlüğü genellikle bozulmamıştır. Büyük tümör kitleleri izlenebilir. Çok büyük tümörlerde hemoraji ve nekroz alanları saptanabilir. Overde disgerminom, %10-15 olguda bilateral tutulum göstermektedir.

Disgerminom, gonadoblastom ile birliktelik gösterebilir, miks germ hücreli tümörün bir bileşeni olarak izlenebilir. Bu durumda makroskopik bulgular değişiklik gösterebilir.

Mikroskopik incelemede disgerminomlar klasik olarak, lenfosit içeren fibröz septumlar ile çevrelenen gruplar, adalar, yuvalar ve kordonlar oluşturan büyük uniform tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Yuvarlak veya oval şekilli olan bu hücrelerde sitoplazmik sınırlar belirgindir. Sitoplazma soluk, hafif granüler eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı olabilir. Santral yerleşimli, büyük veziküler nükleuslar, hücrenin yaklaşık yarısını kaplar. Kromatin ince granüler nitelikte olup, bir veya iki adet eozinofilik nükleol izlenebilir. Düzleşmiş veya köşelenme gösteren keskin sınırlı nükleer membranlar izlenebilir. Farklı tümörlerde ve aynı tümörün farklı alanlarında mitotik aktivite değişiklik gösterebilir. Hafif veya belirgin mitotik aktivite saptanabilir. Tümör hücrelerinin görüntüsü fiksasyon ile yakından ilişkilidir. Fiksasyonun yeterli olmadığı olgularda tipik yapısal patern hücrelerin ayrılması nedeniyle izlenemeyebilir. Hücre membranları ve eozin-

ofilik sitoplazma kaybolabilir. Ender olarak taşlı yüzük görünümüne hücreler izlenebilir. Tümör hücrelerini çevreleyen stroma, ince gevşek ödemli fibrovasküler ağ görünümüne olabileceği gibi dens hiyalinize görünümüne de olabilir. Stromanın miktarına bağlı olarak tümör hücreleri büyük topluluklar, küçük yuvalar, adalar ve kordonlar oluşturabilir. Bazı olgularda hiyalinizasyon çok belirgin olabilir ve tümör hücreleri zorlukla seçilebilir. Stroma değişen oranlarda lenfositik infiltrasyon içerir. Germinal merkezi belirgin lenfoid folliküller, plazma hücreleri, eozinofiller ve granümatöz reaksiyon izlenebilir. Granümatöz stromal reaksiyon, tümörlerin yaklaşık %20'sinde görülebilmektedir. Langhans tipi dev hücreler bulunabilir. Nekroz ve hemoraji odakları sıklıkla izlenir. Büyük veya torsiyone tümörlerde yaygın nekroz veya kanama olabilir, kalsifikasyon görülebilir. Bazı olgularda stromada lüteinize stromal hücrelerde artış izlenebilir. Tümör hücrelerinin sitoplazmaları değişken miktarlarda glikojen içerir. Bu glikojen içeriği periodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu ile gösterilebilir ve diastaz ile uzaklaştırılır. Formalin ile uzamış fiksasyon varlığında sitoplazmadaki glikojen içeriği kaybolabilir. Frozen kesitlerde tümör hücrelerinin sitoplazmalarında lipid gösterilebilir. İmmunohistokimyasal olarak OCT4, D2-40 (podolanin), SALL4, CD117 (c-kit) ile ekspresyon izlenmektedir ⁽⁹⁴⁻¹⁰²⁾.

Kaynaklar

1. Ordonez NG, Rosai J. Pediatric tumors and tumor like conditions, in Rosai J (ed): Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. New York, Mosby, 2004, pp1240-1277.
2. Argani Pi, Beckwith JB. Renal neoplasms of childhood, in Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (eds): Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2004, pp2001-2035.
3. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of infancy and childhood, in Rosai J, Sobin LH (eds): Atlas of Tumor Pathology. Washington DC. 1994, pp12-89.
4. McLean TW, Castellino SM. Pediatric genitourinary tumors. *Curr Opin Oncol* 2008;20:315-320. <http://dx.doi.org/10.1097/CCO.0b013e3282f8b053>
5. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, et al. SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:79-82. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.1276>
6. Beckwith JB. Revised SIOP working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:77-78. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.1275>
7. Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, et al. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:317-323. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SIC1\)1096-911X\(199905\)32:5<317::AID-MPO1>3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/(SIC1)1096-911X(199905)32:5<317::AID-MPO1>3.0.CO;2-F)
8. Spreafico F, Terenziani M, Fossati-Bellani F, et al. Revised SIOP working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:102.

- <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.10269>
9. Boccon-Gibod LA. Pathological evaluation of renal tumors in children: international society of pediatric oncology approach. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:243-248. <http://dx.doi.org/10.1007/s100249900033>
 10. Viswanathan S, Dave BK, Desai SB. Clear cell sarcoma of the kidney--a study of seven cases over a period of three years. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:270-273.
 11. Ng A, Jenkinson H, Morland B, et al. Clear cell sarcoma: a dilemma on pathological staging and clinical management. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:257-261. <http://dx.doi.org/10.1080/08880010590921685>
 12. Hempel L, Sauerbrey A, Zintl F, et al. Successful management of a child with clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) and multifocal bone metastases at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:97-99. <http://dx.doi.org/10.1002/mpo.10268>
 13. Hung NA. Congenital "clear cell sarcoma of the kidney". *Virc-hows Arch* 2005;446:566-568. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-005-1253-z>
 14. Chang CJ, Yeh ML, Chen CC. Rhabdoid tumor of the kidney with spontaneous rupture: case report and review of literature. *Pediatr Surg Int* 2008;24:451-453. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-007-1934-6>
 15. Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23:7641-7645. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.00.8110>
 16. Argani P, Ladanyi M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2003;10:243-260. <http://dx.doi.org/10.1097/00125480-200309000-00001>
 17. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al. Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *Lancet Oncol* 2007;8:730-737. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70241-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70241-3)
 18. Campbell SC, Fichtner J, Novick AC, et al. Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: a prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. *J Urol* 1996;155:1191-1195. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)66211-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(01)66211-6)
 19. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer* 2008;44:545-550. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.11.022>
 20. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007;42:1797-1803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.07.047>
 21. Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, et al. From the archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25:215-242. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.251045156>
 22. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:632-638. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3046.2004.00268.x>
 23. Davies JQ, de la Hall PM, Kaschula RO, et al. Hepatoblastoma--evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31-year experience with 40 cases. *J Pediatr Surg* 2004;39:1321-1327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.05.020>
 24. von Schweinitz D. Neonatal liver tumours. *Semin Neonatol* 2003;8:403-410. [http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756\(03\)00092-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756(03)00092-7)
 25. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer* 2003;97:2006-2012. <http://dx.doi.org/10.1002/encr.11292>
 26. Weitz J, Klimstra Ds, Cymes K, et al. Management of primary liver sarcomas. *Cancer* 2007;109:1391-1396. <http://dx.doi.org/10.1002/encr.22530>
 27. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood. *Cancer* 2002; 94: 252-257. <http://dx.doi.org/10.1002/encr.10191>
 28. Keating S, Taylor GP. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: ultrastructural and immunohistochemical similarities with malignant fibrous histiocytoma. *Human Pathol* 1985;16:693-699. [http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(85\)80154-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(85)80154-4)
 29. Cho HS, Park YN, Lyu CJ, et al. Embryonal sarcoma of the liver: multiple recurrences and histologic dedifferentiation. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:386-388. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-911X\(199905\)32:5<386::AID-MPO15>3.0.CO;2-N](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-911X(199905)32:5<386::AID-MPO15>3.0.CO;2-N)
 30. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: pathologic basis of imaging findings in 28 cases. *Radiology* 1997;203:779-783. <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.203.3.9169704>
 31. O'Sullivan MJ, Swanson PE, Knoll J, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma with unusual features arising within mesenchymal hamartoma of the liver: Report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:482-489. <http://dx.doi.org/10.1007/s10024001-0047-9>
 32. Miettinen M, Kahlos T. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver. Epithelial features as shown by immunohistochemical analysis and electron microscopic examination. *Cancer* 1989;64:2096-2103. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19891115\)64:10<2096::AID-CNCR2820641021>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19891115)64:10<2096::AID-CNCR2820641021>3.0.CO;2-E)
 33. Abrahao-Machado LF, de Macedo FC, Dalence C, et al. Mesenchymal hamartoma of the liver in an infant with Beckwith-Wiedemann syndrome: A rare condition mimicking hepatoblastoma. *ACG Case Rep J* 2015;2:258-260. <http://dx.doi.org/10.14309/crj.2015.78>
 34. Kinoshita Y, Tanaka S, Souzaki R, et al. Glypican 3 expression in pediatric malignant solid tumors. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25:138-144.
 35. Chung EM, Cube R, Lewis RB, et al. From the Archives of the AFIP: Pediatric liver masses: Radiologic-Pathologic correlation. Part 1. Benign tumors. *Radiographics* 2010;30:801-826. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.303095173>
 36. Gao J, Fei L, Li S, et al. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2013;5:739-742.
 37. Rabah R. Teratoid hepatoblastoma with abundant neuroendocrine and squamous differentiation with extensive parenchymal metastasis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:911-914. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2012-0212-CR>
 38. Le Bail B. Pathology: a pictorial review. A selected atlas of paediatric liver pathology. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:248-252. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.030>
 39. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16:195-203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2007.07.002>
 40. Rougemont AL, McLin VA, Toso C, et al. Adult hepatoblastoma: learning from children. *J Hepatol* 2012;56:1392-1403. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.028>
 41. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN. Adrenocortical carcinoma. Clinical outcome at the end of the 20th century. *Cancer* 2001;92:1113-1121. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20010901\)92:5<1113::AID-CNCR1428>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20010901)92:5<1113::AID-CNCR1428>3.0.CO;2-I)
 42. Panamonta O, Areemit S, Srinakaran J, et al. Adrenocortical tumors in children. *J Med Assoc Thai* 2001;84:188-194.
 43. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am* 2000;27:403-421. [http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70089-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70089-6)
 44. Wachenfeld C, Beuschlein F, Zwermann O, et al. Discerning malignancy in adrenocortical tumors: are molecular markers useful? *Eur J Endocrinol* 2001;145:335-341. <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1450335>
 45. Sasano H, Imatani A, Shizawa S, et al. Cell proliferation and apoptosis in normal and pathologic human adrenal. *Mod Pathol* 1995;8:11-17.
 46. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors.
 47. Sasano H, Suzuki T, Moriya T. Recent advances in histopathology and immunohistochemistry of adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol* 2006;17:345-354. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-006-0006-0>
 48. Mihai R. Rare adrenal tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:71-75. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.03.004>
 49. Erickson LA, Rivera M, Zhang J. Adrenocortical carcinoma: review and update. *Adv Anat Pathol* 2014;21:151-159. <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.000000000000019>
 50. Sakoda A, Mushtaq I, Levitt G, et al. Clinical and histopat-

- hological features of adrenocortical neoplasms in children: retrospective review from a single specialist center. *J Pediatr Surg* 2014;49:410-415.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.008>
51. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999;86:349-363.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990715\)86:2<349::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2<349::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Y)
 52. Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: Pathologic classification based on recommendations of International Neuroblastoma Pathology Committee (Modification of Shimada classification). *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:184-199.
<http://dx.doi.org/10.1007/s100240050024>
 53. Umehara S, Nakagawa A, Matthay KK, et al. Histopathology defines prognostic subsets of ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2000;89:1150-1161.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20000901\)89:5<1150::AID-CNCR25>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20000901)89:5<1150::AID-CNCR25>3.0.CO;2-7)
 54. Navarro O, Nunez-Santos E, Daneman A, et al. Malignant peripheral nerve-sheath tumor arising in a previously irradiated neuroblastoma: report of 2 cases and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 2000;30:176-180.
<http://dx.doi.org/10.1007/s002470050040>
 55. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: A report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001;92:2451-2461.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2451::AID-CNCR1595>3.0.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2451::AID-CNCR1595>3.0.CO;2-S)
 56. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003;98:2274-2281.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.11773>
 57. Tomóczy T, Kálmán E, Kajtár PG, et al. Large cell neuroblastoma: A distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer* 2004;100:390-397.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20005>
 58. Shimada H, Nakagawa A, Peters J, et al. TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors: prognostic significance and biological relevance. *Cancer* 2004;101:1873-1881.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20557>
 59. Kobayashi C, Monforte-Munoz HL, Gerbing RB, et al. Enlarged and prominent nucleoli may be indicative of MYCN amplification. A study of neuroblastoma (schwannian stroma-poor), undifferentiated/poorly differentiated subtype with high mitosis-karyorrhexis index. *Cancer* 2005;103:174-180.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20717>
 60. Swerts K, Ambros PF, Brouzes C, et al. Standardization of the immunocytochemical detection of neuroblastoma cells in bone marrow. *J Histochem Cytochem* 2005;53:1433-1440.
<http://dx.doi.org/10.1369/jhc.5C6661.2005>
 61. Liu S, Tian Y, Chlenski A, et al. 'Cross-talk' between Schwannian stroma and neuroblasts promotes neuroblastoma tumor differentiation and inhibits angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:125-131.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.056>
 62. Sano H, Gonzalez-Gomez I, Wu SQ, et al. A case of composite neuroblastoma composed of histologically and biologically distinct clones. *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:229-232.
<http://dx.doi.org/10.2350/06-06-0117.1>
 63. Tomóczy T, Semjén D, Shimada H, et al. Pathology of peripheral neuroblastic tumors: significance of prominent nucleoli in undifferentiated / poorly differentiated neuroblastoma. *Pathol Oncol Res* 2007;13:269-275.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02940304>
 64. De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, et al. Retrospective study of childhood ganglioneuroma. *J Clin Oncol* 2008;26:1710-1716.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.8799>
 65. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-297.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6785>
 66. Montclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876>
 67. Okamoto C, London WB, Naranjo A, et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: a report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:563-569.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22106>
 68. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009;100:1471-1482.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605014>
 69. Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, et al. Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer* 2009;100:1627-1637.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605029>
 70. Janoueix-lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010;29:1566-1579.
<http://dx.doi.org/10.1038/onc.2009.518>
 71. Schleiermacher G, Michon J, Ribeiro A, et al. Segmental chromosomal alterations lead to a higher risk of relapse in infants with MYCN-non-amplified localised unresectable/disseminated neuroblastoma (a SIOOPEN collaborative study). *Br J Cancer* 2011;105:1940-1948.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.472>
 72. Bielle F, Freneaux P, Jeanne-Pasquier C, et al. PHOX2B immunolabeling: A novel tool for the diagnosis of undifferentiated neuroblastomas among childhood small round blue-cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1141-1149.
<http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825a6895>
 73. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:2-14.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009>
 74. Wang LL, Suganuma R, Ikegaki N, et al. Neuroblastoma of undifferentiated subtype, prognostic significance of prominent nucleolar formation, and MYC/MYCN protein expression: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2013;119:3718-3726.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28251>
 75. Suganuma R, Wang LL, Sano H, et al. Peripheral neuroblastic tumors with genotype-phenotype discordance: a report from the Children's Oncology Group and the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:363-370.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24238>
 76. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13:397-411.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrc3526>
 77. Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2013;45:279-284.
<http://dx.doi.org/10.1038/ng.2529>
 78. Niwa Y, Yamamuro O, Kato N, et al. Two cases of primary ovarian neuroblastoma arising from mature cystic teratomas. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013;5:58-60.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gynor.2013.04.006>
 79. Brodeur GM, Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:704-713.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.168>
 80. Teshiba R, Kawano S, Wang LL, et al. Age-dependent prognostic effect by Mitosis-Karyorrhexis Index in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Dev Pathol* 2014;17:441-449.
<http://dx.doi.org/10.2350/14-06-1505-OA.1>
 81. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2015;66:49-63.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-011514-023121>
 82. Folpe AL, McKenney JK, Bridge JA, et al. Sclerosing rhabdomyosarcoma in adults: report of four cases of a hyalinizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1175-1183.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200209000-00008>
 83. Folpe AL. Fibrosarcoma: a review and update. *Histopathol* 2014;64:12-25.
<http://dx.doi.org/10.1111/his.12282>

84. Frigerio A, Stevenson DA, Grimmer JF. The genetics of vascular anomalies. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:527-532. <http://dx.doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283587415>
85. Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers. *Mod Pathol* 2001;14:595-603. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.3880357>
86. Heerema-McKenney A, Wijnaendts LC, Pulliam JF, et al. Diffuse myogenin expression by immunohistochemistry is an independent marker of poor survival in pediatric rhabdomyosarcoma: a tissue microarray study of 71 primary tumors including correlation with molecular phenotype. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1513-1522. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817a909a>
87. Hicks J, Mierau G. The spectrum of pediatric fibroblastic and myofibroblastic tumors. *Ultrastruct Pathol* 2004;28:265-281. <http://dx.doi.org/10.1080/019131290882105>
88. Kaçar A, Demir HA, Durak H, et al. Spindle cell rhabdomyosarcoma displaying CD34 positivity: a potential diagnostic pitfall; report of two pediatric cases. *Türk Patoloji Derg* 2013;29:221-226.
89. Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, et al. Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Am J Surg Pathol* 1993;17:443-453. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199305000-00002>
90. Sullivan LM, Atkins KA, LeGallo RD. PAX immunoreactivity identifies alveolar rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:775-780. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318191614f>
91. Wachtel M, Runge T, Leuschner I, et al. Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2006;24:816-822. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4934>
92. Coffin CM, Rulon J, Smith L, et al. Pathologic features of rhabdomyosarcoma before and after treatment: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1997;10:1175-1187.
93. Cessna MH, Zhou H, Perkins SL, et al. Are myogenin and myoD1 expression specific for rhabdomyosarcoma? A study of 150 cases, with emphasis on spindle cell mimics. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1150-1157. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-200109000-00005>
94. Isaacs H. Germ cell tumors, in Gilbert-Barness E (ed): *Potter's Pathology of Fetus, Infant and Child*. Philadelphia, Elsevier, 2007, pp1690-1708.
95. Young RH. Ovarian tumors and tumor-like lesions in the first three decades. *Semin Diagn Pathol* 2014;31:382-426. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2014.08.001>
96. Hart Jr I. *Germ cell tumors, in Hart Jr I (ed): Tumors of the Fetus and Infant*. Berlin, Springer, 2013, pp5-29.
97. Skripnova S. Teratomas, in Putnam AR, Wallentine JC (eds): *Diagnostic Pathology Pediatric Neoplasms*. Utah, Amirsys, 2012, pp42-45.
98. Maitra A. Disease of Infancy and Childhood, in Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds): *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, Elsevier, 2015, pp451-482.
99. Perlman EJ, Fritsch MK. Ovarian Germ Cell Tumors in Stocker JT, Dehner LP, Husain AN (eds): *Stocker & Dehner's Pediatric Pathology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp851-857.
100. Al-Ahmadi HA. The Male Reproductive System, Including Intersex Disorders in Stocker JT, Dehner LP, Husain AN (eds): *Stocker & Dehner's Pediatric Pathology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp878-884.
101. Biskup W, Calaminus G, Schneider DT, et al. Teratoma with malignant transformation: experiences of the cooperative GPOH protocols MAKEI 83/86/89/96. *Klin Padiatr* 2006;218:303-308. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-942272>
102. Linder D, McCaw BK, Hecht F. Parthenogenic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med* 1975;292:63-66. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197501092920202>
103. Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, et al. Genetics and biology of human ovarian teratomas. I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. *Am J Hum Genet* 1990;47:635-643.
104. Inoue M, Fujita M, Azuma C, et al. Histogenetic analysis of ovarian germ cell tumors by DNA fingerprinting. *Cancer Res* 1992;52:6823-6826.
105. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976;37:2359-2372. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197605\)37:5<2359::AID-CNCR2820370528>3.0.CO;2-Q](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197605)37:5<2359::AID-CNCR2820370528>3.0.CO;2-Q)
106. O'Connor DM, Norris HJ. The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:283-289. <http://dx.doi.org/10.1097/00004347-199410000-00001>
107. Boutross-Tadross O, Saleh R, Asa SL. Follicular variant papillary thyroid carcinoma arising in struma ovarii. *Endocr Pathol* 2007;18:182-186. <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-007-0022-8>
108. Kleinman GM, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary. A report of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:764-778. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199308000-00002>
109. Weiss JR, Burgess JR, Kaplan KJ. Fetiform teratoma (homunculus). *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1552-1556.
110. Aslan A, Karagüzel G, Gelen T, et al. Sacrococcygeal teratoma showing organoid differentiation: report of a case. *Surg Today* 2003;33:560-563.
111. Hing A, Corteville J, Foglia RP, et al. Fetus in fetu: molecular analysis of a fetiform mass. *Am J Med Genet* 1993;47:333-341. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320470308>
112. Pourang H, Sarmadi S, Mireskandari SM, et al. Twin fetus in fetu with immature teratoma: a case report and review of the literature. *Arch Iran Med* 2009;12:507-510.
113. Hopkins KL, Dickson PK, Ball TI, et al. Fetus-in-fetu with malignant recurrence. *J Pediatr Surg* 1997;32:1476-1479. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90567-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90567-4)
114. Skripnova S. Gonadoblastoma, in Putnam AR, Wallentine JC (eds): *Diagnostic Pathology Pediatric Neoplasms*. Utah, Amirsys, 2012, pp56-57.
115. Buell-Gutbrod R, Ivanovic M, Montag A, et al. FOXL2 and SOX9 distinguish the lineage of the sex cord-stromal cells in gonadoblastomas. *Pediatr Dev Pathol* 2011;14:391-395. <http://dx.doi.org/10.2350/10-12-0943-OA.1>
116. Cao D, Guo S, Allan RW, et al. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:894-904. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e318198177d>
117. Cao, D, Li J, Guo CC, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1065-1077. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a13eef>
118. Hersmus R, Kalfa N, de Leeuw B, et al. FOXL2 and SOX9 as parameters of female and male gonadal differentiation in patients with various forms of disorders of sex development (DSD). *J Pathol* 2008;215:31-38. <http://dx.doi.org/10.1002/path.2335>
119. Li Y, Tabatabai ZL, Lee TL, et al. The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2007;38:1470-1481. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2007.03.011>
120. Lau YF, Li Y, Kido T. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009;87:114-122. <http://dx.doi.org/10.1002/bdrc.20144>
121. Hersmus R, van der Zwan YG, Stoop H, et al. A 46,XY female DSD patient with bilateral gonadoblastoma, a novel SRY missense mutation combined with a WT1 KTS splice-site mutation. *PLoS One* 2012;7:e40858. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040858>
122. Ebstain JL, Lotan TL. Testicular Tumors, in Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds): *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, Elsevier, 2015, pp975-980.
123. Skripnova S. Yolk sac tumor, in Putnam AR, Wallentine JC (eds): *Diagnostic Pathology Pediatric Neoplasms*. Utah, Amirsys, 2012, pp38-41.
124. Ellenson LH, Pirog EC. Ovarian Tumors, in Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds): *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia, Elsevier, 2015, pp1029-1031.