

7496

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı
Prof.Dr.Feriha Öz

ÇOCUKLUK ÇAĞI HABİS TÜMÖRLERİ

(Yaş, Cins ve Lokalizasyon Dağılımı, Histopatolojik
Tipleme ve İndiferansiye Tümör Grubunda Ayırıcı Tanı)

(Uzmanlık Tezi)

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi


Dr.Gülen DOĞUSOY

İstanbul - 1989

- İÇİNDEKİLER -

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
AMAÇ	5
GENEL BİLGİLER	6
GEREÇ ve YÖNTEM	42
BULGULAR	45
TARTIŞMA	70
SONUÇLAR ve ÖZET	87
KAYNAKLAR	105

GİRİŞ

Çocukluk çağı tümörleri (Ç.Ç.T.) nadir olmakla birlikte 0-14 yaş gurubunda kazalardan sonra ikinci ölüm nedeni ve hastalıklar içinde en çok ölüme yol açanıdır(57). İngiltere'de her yıl 100.000'de 10 çocuk kansere yakalanmaktadır(24).

Çocuklarda özellikle habis tümörler erişkinlere oranla çok daha az olduğundan sıklıklarını doğru olarak saptamak güçtür. Bu konuda yapılmış ilk güvenilir çalışmalar 1950-1972 yılları arasında 1689 olgunun toplandığı Avustralya'daki indeks seriler ve 1960-1969 yılları arasında 1023 olgunun incelendiği İngiltere'deki Victorian Tümör Registry'e aittir(57) (Şekil 1).

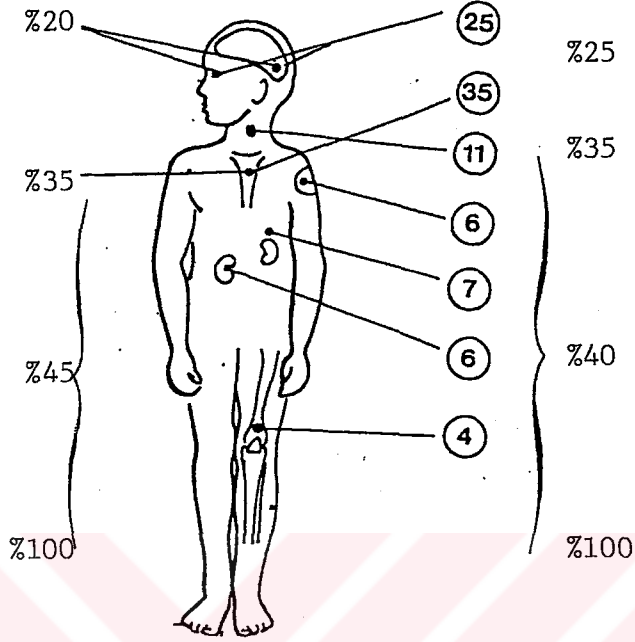
Çocukluk çağı tümörlerinin sıklığı, yaşa göre dağılımı ve ölüm oranları çeşitli ülkelerde önemli farklılıklar göstermektedir (Tablo 1 ve 2). Başlıca tümör gruplarının bu topluluklardaki dağılımına bakıldığında ortalama olarak habis tümörlerin % 15-25 kadarının merkezi sinir sistemi tümörleri, % 25-35'inin lösemiler ve % 40-45 kadarının da solid tümörlerden oluştuğu anlaşılmaktadır(36).

Çocukluk çağı solid tümörlerinin içinde, nöroblastom, rabdomyosarkom, Ewing sarkomu, lenfomalar, küçük hücreli osteosarkom ve Wilms tümörünün blastematöz tipi çocukluk çağıının "küçük yuvarlak mavi hücreli" tümörleri adı altındaki

grupta toplanmaktadır. Bu tümörler aynı morfolojik yapıda hücrelerden oluştuklarından, hücre orijinini saptamak çok güç olmaktadır(86). Patolojide görülen bu tanı güçlükleri tümör tedavisine de yansımaktadır(111). Bu nedenle şimdiye kadar bu grup tümörleri ayırmak için çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır(3,5-8,15,22,37,40,47,52,58,60,62,73,79,82,85,87,88,90,100,107,110-112,114,124,125)



ÇOCUKLUK ÇAĞI HABİS TÜMÖRLERİ



Şekil 1- Çocukluk çağı tümörlerinin değişik kategorilerde relatif insidensleri

Yaş: 0-4

MSS tümörleri
Yumuşak doku sarkomları
Retinoblastom
Hepatoblastom
Nöroblastom
Wilms tümörü
Teratomlar
Lösemiler

5-9

Yumuşak doku sarkomları
Lenfoma
Ewing sarkomu

10-14

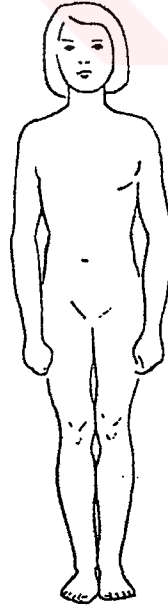
Yumuşak doku sar-
komları
Karaciğer karsinomu
Tiroid Karsinomu
Osteosarkom
Kondrosarkom



%50



%25



%25

Tablo 2- Çocukluk çağı habis tümörlerinin yaş gruplarına dağılımı (Jones)

Tablo 1- Bazı ülkelerde çocukluk çağı habis tümörlerinin görülüş oranları

Tümör Tipleri n=	NCI(Bethesda) A.B.D. 1969-1971 1925	Manchester İNGİLTERE 1954-1977 2442	Torino İTALYA 1967-1978 870	Quensland AVUSTRALYA 1973-1979 454	Riyad S.ARABİSTAN 1977-1982 3076	İbaden NİJERYA 1960-1972 600	Hacettepe TÜRKİYE 1972-1983 1325
Lösemiler	33.8	33.1	33.4	31.7	25.3	4.5	24.9
MSS tümörleri	19.2	22.5	20.6	19.8	15.2	2.2	15.0
Lenfomalar	10.6	8.4	10.6	11.9	27.7	58.8	24.3
Yumuşak doku tümörleri	6.8	6.0	6.1	6.2	3.8	6.3	6.9
Nöroblastom	7.7	6.5	7.0	7.7	4.6	2.6	7.0
Wilms tümörü	6.3	5.4	4.5	6.4	5.2	5.6	6.8
Kemik tümörleri	4.5	4.7	4.3	4.8	3.8	3.5	3.3
Retinoblastom	2.7	3.0	2.8	4.4	7.6	7.3	2.2
Diğerleri	8.4	10.4	10.7	7.1	6.8	10.2	9.6

A M A Ç

Çalışmamızda çocukluk çağı habis tümörlerinin ülkemizdeki insidenslerine ışık tutmak açısından istatistik değerlendirme yapmayı, bu arada Wilms tümörü, Nöral crest tümörleri gibi bazı solid tümörlerde yeni histopatolojik sınıflamaları kullanarak, anabilim dalımızda yeni bir bakış açısı oluşturmak ve bundan sonra yapılacak klinikopatolojik çalışmalara kolaylık sağlamak amaçlanmıştır.

ÇÇT içinde yer alan küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler adı altında toplanan Nöroblastom, Rabdomyosarkom, Eving Sarkomu, Lenfomalar, küçük hücreli osteosarkom ve Wilms tümörünün blastematöz tipi gibi tümörlerin tanısı ve histogenezinde ışık mikroskopu, ultrastrüktür, enzim histokimyası ve immunohistokimyasal yöntemler ile sayısız çalışmalar yapılmasına rağmen bugün hâlâ çözülememiş problemler bulunmaktadır(3,5,6, 7,8,15,22,37,40,47,52,58,60,62,73,79,82,85,87,88,90,100,107, 110,111,112,114,124,125). 20 yıllık biopsi materyalimiz içinde ayırıcı tanıda morfolojik özelliklerin yetersiz kaldığı bu grup tümörlerin basit histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemlerle ne ölçüde diferansiye edilebileceği araştırılmak istenmiştir.

Özet olarak, oldukça geniş kapsamlı olan bu konularda, bundan sonra yapılacak, geriye ve ileriye dönük yeni çalışmalara yardımcı olabilecek bir başlangıç oluşturmak amacıyla bu çalışma hazırlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı tümörlerinin histolojik tiplere göre dağılımına bakıldığında büyük kısmının sarkomlardan oluştuğu görülmektedir (Şekil 1). Lösemiler hariç tutulursa % 90 kadarı mezenkimal hücrelerden kaynaklanmaktadır. Erişkinlerdekinin tersine epitelyal tümörler çok nadirdir(57). Çocuklardaki habis tümörlerin 1/3'ü lösemi, bunun da 3/4'ü akut lenfoblastik lösemiden oluşmaktadır. Beyin tümörleri ise tüm çocukluk çağı tümörlerinin 1/4'ü olup, astrositom, medulloblastom ve ependimom en çok görülen tiplerdir. Çocuklarda Hodgkin dışı lenfomalar Hodgkin hastalığına göre daha fazladır ve hemen her zaman diffüz yapıda olup, foliküler yapı nadirdir(24,66).

Değişik pediatrik tümörlerin yaşlara göre görülme sıklığı farklı olup, bu özellik tanıya yardımcı olmaktadır. İngiltere'deki sonuçlara göre akut lenfoblastik lösemi ve embriyonal tümörler (nöroblastom, nefroblastom, hepatoblastom, retinoblastom, rabdomyosarkom ve medulloblastom) 5 yaş altında daha çok görülmektedir. Bu da embriyonal tümörlerin immatür dokulardan kaynaklandığını göstermektedir(24,57). Lenfoma, kemik tümörleri ve germ hücreli tümörler ise 5-15 yaş arasında fazladır (Tablo 2)(24).

Coğrafik bölgelere göre tümörlerin dağılımında da değişiklikler olduğu belirtilmektedir. Fakat çoğu ülkede istatistik değerlendirme yapılmamıştır. Uzakdoğu ve Afrika'nın

tropik bölgelerinde karaciğer karsinomu, Hindistan'da retinoblastom, Avrupa'da nöroblastom daha çok görülmektedir. Siyahlarda testis tümörleri nadir olup, melanom ve Ewing sarkomu yok denecek kadar azdır(24). Burkitt lenfomasının da Afrika'da fazla görülüşü epidemiyolojik önemi vurgulamaktadır(66).

Etyoloji

Çocukluk çağı tümörlerinin çoğu sarkomatöz ve embryonal olup içorganlarda yerleştiğinden erişkinlerdeki etyolojik etkenler örneğin çevresel faktörlerin çocuklarda da rolü olduğu gösterilememiştir. Çocuklarda daha çok genetik etkenler önem kazanmıştır. Fetusta transplasental olarak geçen veya çocuklarda dışardan alınan karsinojenlerin rolü oldukça azdır. Anneden kan yolu ile geçen ve ilerde vaginada berrak hücreli adenokarsinoma yolaçan dietilstilbestrol tek bilinen karsinojendir. Difenilhidantoin'in de nöroblastomla ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir(24).

Varicella, sitomegalovirüs gibi virüslerle oluşan gizli veya açık enfeksiyonlar bazı çocukluk tümörlerinin nedeni olarak düşünülmektedir(24,57).

Küçük çocuklar, kısa sürede kansere yolaçan radyasyondan erişkinlere ve fetusa göre daha fazla etkilenmektedir. Epstein-Barr virüsü, asbestoz, anabolik steroidler ve sitotoksik ilaçlar da bilinen karsinojenlerdir(24,57).

Ancak çevresel etkenlerden çok, sayısız genetik bozukluklar ve anomaliler çocukluk çağı tümörlerine yolaçmaktadır. Boder ve ark.'larının araştırmasında 4900 çocuktan % 2.2'de genetik bozukluk bulunmuştur. Ençok nörofibromatozis, ailesel retinoblastom ve ailesel Wilms tümöründe bu bozukluklara rastlamışlardır. En fazla da trisomi-21 mevcuttur. Bazı tümörlerdeki özel karyotip bozuklukları Tablo 3'de gösterilmektedir(24).

Tablo 3

Çocukluk çağı tümörlerinde bazı kromozom bozuklukları

Burkitt Lenfoması	8;14 translokasyon
Wilms tümörü	11p ⁻ delesyon
Ewing sarkomu	11;22 translokasyon
Retinoblastom	13q ⁻ delesyon
Nöroblastom	1p ⁻ delesyon

Sınıflama

Ç.Ç.T.'lerinde benzer tümörleri aynı grupta toplayıp, klinik ve patolojik özellikler gözönüne alınarak tümörlerin orijinini veya tedaviye cevaplarını araştırmak için çeşitli sınıflamalar getirilmiştir. Sınıflamada 3 ayrı yol denenmiştir(57).

1- Patolojilerin açısından en iyi yöntem histolojik görünümüne göre tümörleri sınıflamaktır. Ancak tümör hücreleri tanıya olanak vermeyecek kadar indifferansiye olduğunda zorluklar çıkmaktadır.

2- İkinci yöntem histogeneze göre gruplandırmaktır. Ama pediatrik tümörlerin pekçoğunun orijini belirsiz olduğundan bu yol da kolay değildir.

3- Tümörleri çıktıkları organ veya dokuya göre ayırmak bir diğer yöntemdir. Ancak aynı organ veya dokudan değişik tipte tümörler kaynaklanabilir.

Sonuçta her üç yöntem de birarada kullanılarak pediatrik tümörler incelenmektedir.

Ayrıca habis Ç.Ç.T.'leri üç ana grupta toplanabilir:

1- Embryonal grup:

- Medulloblastom
- Retinoblastom
- Nöroblastom
- Germinom
- Rabdomyosarkom
- Malign teratom
- Yolksak tümörü
- Wilms tümörü
- Hepatoblastom

2- Olgun dokuya benzeyen hücrelerden oluşan tümörler

- Astrositom
- Ependimom
- Oligodendrogliom
- Meningiom
- Organ karsinomları
- Sarkomları

3- Her iki guruba da girmeyen tümörler:

- Kemiğin Ewing sarkomu
- Çocukluğun nöroektodermal tümörü
- Lenfomalar
- Histiositosis X

Lösemiler

15 yaş altındaki çocuklarda, bir yıl içinde milyonda 33.6 oranındaki görülme sıklığıyla ve Ç.Ç.T.'leri içinde %35 oranıyla lösemiler en çok görülen tümörlerdendir(50,57). Tedavideki gelişmelere rağmen lösemi bu yaş gurubunda ölüme yolaçan en büyük nedendir(50).

Lösemiler: 1) Beyaz kan hücresi öncüleri içinden çoğalan atipik hücrelerle kemik iliğinin yaygın tutulumu, 2) Dolanan kanda olgun olmayan beyaz hücrelerin anormal sayıları ve şekilleri, 3) Karaciğer, dalak, lenf bezleri ve vücutta herhangi bir organ veya bölgenin yaygın infiltrasyonu ile karakterize olan tümörlerdir(92).

Önceleri lösemiler akut ve kronik diye ikiye ayrılmıştır. Akut olanlar daha kısa gidiş gösteren ve kanda blastların hakim olduğu, kronik olanlar ise daha uzun gidişli kanda

olgun lökositlerin arttığı tiplerdir(92). Akut ve kronik sub-tipler dışında lösemiler hakim olan hücre tipine göre de sınıflandırılmıştır(50) (Tablo 4). Daha sonra ortaya çıkan tedavideki yeni gelişmelerle prognozu önemli ölçüde etkilediği anlaşılan lösemi sınıflamasının doğru olarak yapılması gerekmiştir. Bugün en yaygın olarak kullanılan sınıflama sistemi French-American-British birleşik gurubunun önerdiği sınıflama-
dır (Tablo 5)(50,92).

Tablo 4
Çocuklarda lösemi görülme oranları(50)

Lösemi Tipi	Oran (%)	T.Ç.H.*	
		No	%
Akut			
Lenfoblastik (ALL)	80	759	79
Nonlenfoblastik (ANLL)	15	193	20
Kronik			
Lenfositik (KLL)	<1	0	0
Myelositik (KML)	1-5	12	1

* T.Ç.H.: Teksas Çocuk Hastanesi sonuçları (1954-1984)

Tablo 5
Akut lösemilerin FAB sınıflaması(50,92)

Akut Lenfositik (Lenfoblastik) Lösemi (ALL):

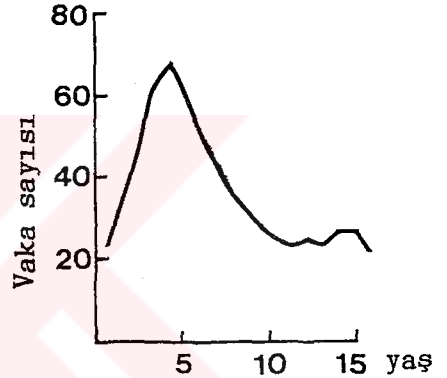
- L₁ : Çocukluk çağında yaygın olan tiptir. Hücreler küçük yuvarlak, düzgün, genellikle çentikli çekirdekli, nükleol içermeyen, dar sitoplazmalı elemanlardır.
- L₂ : Erişkin tiptir. Hücreler heterojen yapıda olup, çekirdek çentikli ve nükleolleri belirgindir.
- L₃ : Büyük hücrelerden oluşan homojen yapıdadır. Yuvarlak, oval çekirdekli, belirgin nükleollü, bol ve koyu bazofil sitoplazmalı hücrelerden oluşur (Burkitt lenfoması morfolojisindedir)

Akut Myelositik (Myeloblastik) Lösemi (AML)

- M₁ : Olgunlaşma göstermeyen myeloblastik tip olup, Auer rod ve granül içermeyen blastlardan oluşur.
- M₂ : Olgunlaşma gösteren myeloblastik-promyelositik ve daha ileri şekillerden oluşur.

- M_3 : Promyelositik tiptir. Hücreler hipergranüler veya mikrogranüler sitoplazmalı ve Auer rod'ludur.
- M_4 : Myelomonositik tiptir. Myeloid ve monositik diferansiasyon gösterir. Myeloid elemanlar M_2 'dekine benzer.
- M_5 : Monositik tiptir.
A: Az diferansiye tip, iri, yuvarlak nüveli, belirgin nükleollü, monoblastlar hakimdir.
B: İyi diferansiye tip: Olgun monositlere benzer hücrelerden oluşur.
- M_6 : Eritrolösemi'dir. Kemik iliğinde %5'den fazla hücre iri, lobüle çekirdekli'dir.

Her yaşta görülmesine karşın, lösemilerde erken çocukluk döneminde yoğunlaşma dikkati çekmektedir. Jones'un hastaları içinde akut lösemili çocukların % 64'ü 5 yaşta veya daha altındadır(57). Ancak 1 yaş altında çok az olup 3 yaşında en fazla görülmektedir. Pek çok yayınlanmış bildiride de aynı yaşlarda rastlandığı belirtilmektedir. Puberte'de, çocuklarda lösemi görülme sıklığı yine azalmaktadır. Çocukluk çağında lösemi sıklığının yaşa göre değişmesi henüz açıklanmış değildir (Şekil 2).



Şekil 2- Lösemilerde Yaşa göre dağılım (Jones)

Erişkin lösemilerin bütün tipleri erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Çocuklarda erkek-kız farkı az olup erken yaşlarda kız üstünlüğüne eğilim, 6 yaştan sonra ise 5:4 gibi erkek-kız oranında erkek lehine değişme izlenmektedir(57).

Akut lenfoblastik lösemi gerek Jones gerek Gresik ve Fernbach'ın hastalarındaki gözlemlerine göre akut lösemiler içinde %80-81 oranıyla çocuklarda en çok görülen tiptir. ANLL daha az olup (% 16) geri kalanı monositik ve eritrolösemi şeklindedir. ANLL ve KML çocuklarda erişkinlere göre daha düşük sıklıkta görülmektedir. Erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi olan KLL ise çocuklarda çok nadirdir (Tablo 4)(50,57).

Kemik iliği ve periferik kan yaymalarının Romanowski boyasıyla ve birkaç sitokimyasal yöntemle boyanıp incelenmesiyle lösemilerin pekçoğu 9 FAB kategorisinden birine sokulabilir. Ancak rutin yöntemler tanıda yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle elektron mikroskopu, çeşitli immunolojik işaretleyiciler, yüzey reseptörleri, enzim ölçümleri, kromozom analizleri, invitro doku kültürleri gibi pekçok yardımcı yöntemler kullanılmaktadır(50).

Lösemiler, klinikte olduğu gibi histopatolojik olarak nöroblastom, habis lenfomalar ve serebral tümörlerle karışabilir(57). Kemik iliğine metastaz yapan nöroblastom ve benzer tümörler lösemiye benzeyebilir. Klinik bulgular nöroblastomu ayırmada yardımcı olurken, kemik iliği yaymalarında da görülen habis hücre kitleleri, lösemik hücrelerin tersine nörofibriler yapıların bulunmasıyla ayrılabilir.

Mediasterdeki lenfoma, blastik hücrelerin kan ve/veya kemik iliğinde bulunmasıyla akut lenfositik lösemilere benzeyebilir. Ayırım çok zor olabilir. Tedavileri pek farklı olmadığından kesin ayrılabilmesi pratik olarak önemli değildir.

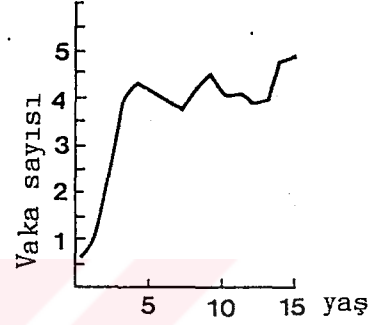
Merkezi sinir sistemini infiltre eden akut lösemi, büyümüş dalak, lenf düğümleri veya karakteristik kan değişiklikleri ortaya çıkana kadar gösterdiği nörolojik semptomlar nedeniyle beyin tümörü sanılabilir(50).

Habis Lenfomalar:

Amerika Birleşik Devletlerinde 15 yaş altı çocuklarda lösemi ve lenfomaların toplamı habis tümörlerin % 50'sini oluşturmaktadır. Çocuklarda lösemi ve lenfomalar arasındaki ayırım kesin olmadığı halde bu grupta habis lenfomalar habis tümörlerin % 10'unu oluşturur(66,67). Lösemi ve lenfomaların toplamının çocukların tersine erişkinlerde yalnızca habis tü-

mörlerin %8'ini oluşturması da ilginçtir. Ortadoğu, Nijerya ve Uganda'da lenfoma en çok görülen tümör olup lösemi daha azdır(36,66). Amerika'da Kjeldsberg ve ark.'ının serisinde Hodgkin hastalığı çocukluk lenfomalarının % 40'ı iken, Jones'un verdiği indeks serilerde % 235 oranındadır. Her iki seride de lenfomaların büyük çoğunluğu 5-15 yaş arasında görülmektedir (Şekil 3)(57,66).

Habis lenfomalar, immun sistemin tümörleri olup patogenezinde bugün en çok kabul edilen teori, normal düzenleyici kontrolleri olmayan hatalı bir immun sistemin antijenik uyarılması ile lenfomaların ortaya çıktığıdır(66).



Şekil 3- Lenfomalarda yaşa göre dağılım (Jones)

Habis lenfomaların genellikle lenf bezleri, dalak ve diğer lenfoid dokulara sınırlı kaldığı düşünülür. Ancak çocuklarda Hodgkin dışı lenfomalar periferik kan ve kemik iliği tutulumu ile birlikte dir. Bu nedenle lösemi ve lenfomaların çocuklarda ayırımı çok açık değildir. Genellikle lösemik kan bulguları varsa lösemi, lenfadenopati veya başka bir kitleyle ortaya çıkarsa lenfoma olarak kabul edilmektedir(66).

Hodgkin Dışı Lenfomalar (Non Hodgkin Lenfoma = NHL)

Geçen yıllarda Rappaport, Lukes ve Collins, Lennert tarafından lenfomalar için değişik sınıflamalar ileri sürülmüş, daha sonra bu sınıflamalar modifiye edilerek yenileri geliştirilmiştir. Sonuçta Ulusal Kanser Enstitüsü klinikopatolojik bir çalışmayla bütün çalışmaların klinik olarak değerli olduğunu ileri sürerek bir Working formulation geliştirmiştir. Buna göre NHL morfolojik kriterlere dayanarak 10 büyük sub tipe ayrılmaktadır(66,92).

Çocuklarda NHL'lar ise tiplere ve lenfoma sıklıklarına göre erişkinlerden farklıdır (Tablo 6)(66).

Tablo 6
Çocuklarda ve erişkinlerde NHL'ların karşılaştırılması

<u>Çocuklar</u>	<u>Erişkinler</u>
Çoğunlukla ektranodal	Çoğunlukla nodal
Hızlı proliferasyon gösterir	Sıklıkla yavaş proliferasyon gösterir
Nadiren nodüler	Sıklıkla nodüler
Genellikle lösemik	Nadiren lösemik
Nadiren paraproteinler salgılar	Paraproteinler salgılayabilir

Çocuklarda iyi diferansiye lenfositik lenfoma, az diferansiye lenfositik lenfoma ve mikst hücre tipleri oldukça nadirdir.

Çocukluk çağı lenfomaları 3 tipten oluşur:

- Lenfoblastik lenfomalar (%33)
- İndiferansiye lenfomalar (Burkitt ve non Burkitt lenfoma) (% 21 ve % 26)
- Büyük hücreli (histiositik) lenfomalar (%16)

Tablo 7
Çocukluk çağı lenfomalarında cinsiyet ve yaş dağılımı (%)

	<u>Cinsiyet</u>		<u>Y a ş</u>			
	<u>♂</u>	<u>♀</u>	<u><6</u>	<u>6-10</u>	<u>10-14</u>	<u>>14</u>
Lenfoblastik lenfoma (n=136)	73	27	33	21	24	23
Burkitt lenfoması (n= 86)	86	14	34	24	36	6
Non-Burkitt lenfoma (n=104)	86	14	38	21	30	12
Büyük hücreli lenfoma(n= 66)	73	27	12	29	24	35
Sınıflanamayan (n= 15)	80	20	20	20	33	27

Children's Cancer Study Group (CCG-551)'ın 407 vakasından alınmıştır

İngiltere'deki indeks serilerde erkek/kız oranı 2.6:1'dir. Tropik bölgelerde erkek üstünlüğünün daha fazla olduğu belirtilmektedir.

Çocukluk NHL'ları daha çok ektranodal tutulum gösterir ve erken dönemde geniş alana yayılır. Erkeklerde kızlara göre daha fazladır. Sadece % 10-14 kadar hasta primer periferik lenf bezi tutulumu gösterir. Histolojik tip ile tutulan anatomik bölgeler arasında belirgin bir ilişki vardır(66,123).

Tablo 8

NHL'da histopatolojik tipler ve primer yerleşim yeri arasındaki ilişki*

		<u>Mediasten</u>	<u>Lenf bezi</u>	<u>Batın</u>	<u>Diğer</u>
Lenfoblastik lenfoma	(n=136)	46	20	6	28
Burkitt lenfoması	(n= 86)	0	10	54	36
Non-Burkitt lenfoma	(n=104)	4	16	50	30
Büyük hücreli lenfoma	(n= 66)	14	29	23	34
Sınıflanamayan	(n= 15)	<u>13</u>	<u>20</u>	<u>47</u>	<u>20</u>
Toplam	407	77	95	180	148

*Children Cancer Study Group'un 407 vakasına dayanmaktadır.

Lenfoblastik lenfoma genellikle supradiafragmatik olup, vücudun üst bölümünde lenfadenopati ile birlikte olan veya olmayan mediastinal kitle şeklinde ortaya çıkar. Kısa sürede lenfoma, kemik iliği, gonadlar ve merkezi sinir sistemine yayılır.

İndiferansiye küçük çentiksiz hücreli lenfomalar (Burkitt veya non-Burkitt tipler) genellikle batında görülür. İleoçekal bölge en çok tutulan yerdir. Erkeklerde ince barsağın son kısmı, kızlarda ise overler veya pelvik organlar diffüz yayıldığında en çok görülen batınıçi bölgelerdir.

Büyük hücreli (histiositik) lenfoma çeşitli yerlerde

olabilir ama ön mediastende çok nadirdir(66,123).

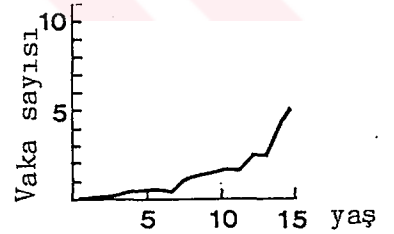
Çocukluk çağı lenfomalarını diğer yuvarlak hücreli tümörlerden ayırmak için çeşitli antijenler kullanılmıştır(15, 60). Hücre işaretleyicileri kullanılarak yapılan çalışmalarda çocuklarda batın yerleşimli NHL'ların genellikle B hücreleri, mediastinal lenfomaların T hücreleri, periferik lenf bezlerindeki primer tümörlerin ise B, T veya non B non T hücrelerinden oluştuğu anlaşılmıştır(66).

Her üç tipte de beyinomurilik sıvısında habis hücreler ve meningeal infiltrasyonla birlikte olan merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenir(66).

Hodgkin Hastalığı

Hodgkin hastalığı karakteristik olan neoplastik hücrelerde reaktif lenfosit, histiosit, plazmosit ve eozinofillerin karışımından oluşan bir immün sistem bozukluğudur(67).

A.B.D.'de ve Avrupa'da Hodgkin hastalığı öncelikle genç erişkinlerin hastalığı olup, adolesanlarda ve çocuklarda da görülmektedir. Çocuklar Hodgkin hastalığına yakalananların A.B.D.'de % 10'unu(67), İngiltere'de % 8-20'sini oluşturmaktadır(57). Çocuklarda erkekler



Şekil 4- Hodgkin hastalığının yaşa göre dağılımı (Jones)

kızların 3-4 katı kadar fazla yakalanmakta ve 10 yaşta kız sayısı erkeklere yetişmektedir(57,67). Hodgkin hastalığı 4 yaş altında %2-5 gibi az bir oranda olup, yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır (Şekil 4)(57).

Çocuklardaki sınıflama erişkinlerdekiyle aynı olup değişik coğrafi bölgelerde tiplere göre dağılım farklı olmaktadır.

Tablo 9

İndeks serilerde 93 hastada
Hodgkin hastalığı tipleri

Mikst tip	15
Lenfosit üstünlüğü	10
Lenfosit kaybı	4
Nodüler skleroz	4
<hr/>	
Toplam	93

Tablo 10

Kjeldsberg'e göre A.B.D. ve
Avrupa'daki Hodgkin hastalığı tipleri

Nodüler skleroz	% 66
Mikst tip	% 21
Lenfosit üstünlüğü	% 10
Lenfosit kaybı	% 3
<hr/>	
Toplam: 87 vaka	%100

Ancak bu çalışmaya 20 yaş altı hastalar alınmış olup, daha sonraki bir çalışmada çocuklar iki guruba bölününce, 1 - 10 yaşta % 38 nodüler skleroz, % 38 mikst tip, % 18 lenfosit üstünlüğü, 10-15 yaş arasında ise % 70 nodüler skleroz, % 13 mikst tip, % 13 lenfosit üstünlüğü olarak bulunmuştur.

A.B.D., Avrupa ve Japonya'da çocuklarda Hodgkin hastalığının daha az görülmesine rağmen gelişmemiş ülkelerde sıklık artmaktadır. Örneğin Kenya ve Peru'da Hodgkin hastalığının % 40'ı çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Hodgkin hastalığının daha fazla görülmesinin yanında, bu ülkelerde, en çok görülen tip mikst tip veya lenfosit kaybıdır. Örneğin Uganda'da küçük bir vaka gurubunda % 21 nodüler skleroz, % 42 mikst tip, % 10 lenfosit üstünlüğü ve % 27 lenfosit kaybı saptanmıştır. Mısır'daki bir çalışmada da % 60 mikst tip görülmüş olup, hastaların % 46'sı 10 yaş altındadır(67).

Çocuklarda Hodgkin hastalığı, genellikle ağrısız lenf bezi büyümesi ile başlar. En çok görüldüğü yer de boyun olup vakaların yarısında mediastinal lenf bezlerinde de asemptomatik büyüme vardır. Ancak primer olarak mediasten lenf bezlerinin tutulumu veya diafragma altında görülmesi çok nadirdir. Sistemik hastalık oluştuğunda kemik, karaciğer veya akciğer de tutulabilir(67).

NHL'nın aksine Hodgkin hastalığı için tüm dünyada tek bir sınıflama kullanılmaktadır. Önce Lukes ve Butler tarafından önerilen, daha sonra Rye sempozyumunda modifiye edilen bu sınıflamada Hodgkin hastalığı 2 guruba ayrılmaktadır.

Tablo 11

Hodgkin hastalığının histolojik sınıflaması

<u>Lukes-Butler</u>	<u>Rye Modifikasyonu</u>
Lenfosit ve/veya histiosit üstünlüğü	Lenfosit üstünlüğü
Nodüler	
Diffüz	
Nodüler skleroz	Nodüler skleroz
Mikst tip	Mikst tip
Diffüz fibrozis	Lenfosit kaybı
Retiküler tip	

Histiositosis X

Histiositosis X terimi Letterer-Siwe hastalığı, Hand-Schüller-Christian hastalığı ve eozinofilik granülomu içeren histiositoz sendromu anlamında kullanılmaktadır. Histiositoz sendromları çok sayıda olup etyoloji ve patogenezi bilinmediğinden bu konudaki literatür oldukça karışıktır. Pek çok histiositoz sendromu neoplastik, reaktif veya immüno-lojik bozukluk kategorilerinden birine tam olarak sokulamamıştır.

Histiositoz sendromları içinde yeralan Histiositosis X gurubunun ise neoplaziden çok immün düzenleme bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Ancak lösemi ve lenfomalar da anormal immün düzenlemeye bağlı hemopoetik neoplaziler olduğuna göre, neoplazi ve immün bozukluk aynı karakterde olmakta ve ikisi arasındaki ayırım tam olarak yapılamamaktadır. Histiositosis X ikisi arasındaki bir bozukluktur(9).

Histiositosis X lokalizasyona göre 3 klinik kategoriye ayrılabilir:

- 1- Tek ve kemiğe sınırlı lezyon: eozinofilik granülom
- 2- Genellikle çok ve hem kemik hem yumuşak dokuda görülen lezyon: Hand-Schüller-Christian hastalığı
- 3- Genellikle çok ve yumuşak dokuya sınırlı lezyon: Letterer-Siwe hastalığı.

Favara ve ark.'ına göre bu sendromlarda çoğalan hücre olan histiositler mononükleer fagositik sistemin ve dendritik hücre sisteminin elemanlarıdır(9).

Histiositosis X'i kapsayan güvenilir epidemiyolojik sonuçlar azdır. Young ve Miller bir çalışmada 1969-1971 yılları arasında çocuklarda Histiositosis X görme sıklığını milyonda 0,6 olarak bulmuşlardır(9).

Bütün dünyada Histiositosis görülmekte olup, erkekler kızların iki katı kadar tutulmakta, ancak kızlarda ölüm hızı daha fazla olduğundan ölüm oranları eşit bulunmaktadır(9).

Tablo 12

Melbourne'deki Royal Children's Hospital'de
Histiositosis dağılımı (1950-1972)

Eozinofilik granülom	25
Letterer-Siwe hastalığı	11
Hand-Schüller-Christian hastalığı	5
Diğer	<u>17</u>
Toplam	58

Hastalığın gidişi ve ölüm hızı yayılma derecesi ile ilgili olup, ne kadar hastada yaygın olduğu bilinmemektedir. Paris gurubunun 27 yıllık (1952-1979) çalışmasında 150 çocuk-

tan 50 çocukta yaygın hastalık mevcut olduğu, geri kalan 2/3 vakanın ise kemikte lokalize eozinofilik granülom olduğu bildirilmiştir. Ancak Greenberger ve ark.'ları 1941-1975 yılları arasında 127 hastadan 14'ünde kemikte lokalize Evre I Histiösitosıs bulunduğunu bildirmişlerdir(9).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Tümörleri

Çocuklarda MSS tümörleri lösemilerden sonra en sık görülen tümörler olup, yeni tümör vakalarının % 20'sini oluşturmaktadır. Bunların büyük kısmı (% 36-50)' da astrositik orijinlidir(16).

MSS tümörleri değişik orijinleri, ortaya çıkışları ve klinik gidişleri olmasına karşılık, aynı başlık altında toplanmaktadır. Yerleşim yerleri ve patolojik özellikleri dolaşısıyla tam ayrılması da olanaksızdır. Selim ve habis tümörlerin yerleşim yerine bağlı olarak biolojik davranışları çok az farketmektedir(46,57). Bu grup içine bazı gelişme bozuklukları ve kalıtsal, vücuda yayılan bazı hastalıklar da girilmektedir. Ancak patolojik tiplerine göre MSS tümörleri belli bir yaş ve yerleşim yeri özelliği göstermektedir(57).

1979 yılında WHO tarafından çocukluk beyin tümörleri için bir sınıflama getirilmiştir. 1985 yılında Rorke ve arkadaşları bu sınıflamanın uygulanabilirliğini 3300 beyin tümörlü çocukta araştırmışlar ve pekçok tümör için uygun olduğunu bulmuşlardır. Ama bazı karışık serebral tümörler için özel ad verilmemiş olup sınıflama yetersiz kalmaktadır. Az diferansiye veya hücreden zengin nöroepitelyal tümörlerin tabiatı ve kaynağı kesin bilinmediğinden adlandırmada karışıklıklar ortaya çıkmaktadır(16,18,25,46,94).

Tablo 13

Çocuklardaki Beyin tümörlerinin sınıflaması(94)

I. Nöroepitelyal doku tümörleri:

A. Glial tümörler:

1. Astrositik tümörler
2. Oligodendrogliyal tümörler
3. Ependimal tümörler
4. Koroid pleksus tümörleri
5. Mikst gliomlar
6. Glioblastematöz tümörler
7. Gliomatozis cerebri

B. Nöronal tümörler:

1. Gangliositoma
2. Anaplastik gangliositoma
3. Ganglioglioma
4. Anaplastik ganglioglioma

C. Primitif nöroepitelyal tümörler:

D. Pineal hücre tümörleri

II. Meningeal ve ilişkili dokuların tümörleri

- A. Meningiomlar
- B. Meningeal melanositik tümörler
- C. Primer melanositik tümörler

III. Sinir kılıfı hücrelerinin tümörleri

- A. Nörilemmom (Schwannom, nörinom)
- B. Anaplastik nörilemmom
- C. Nörofibrom
- D. Anaplastik nörofibrom

IV. Primer habis lenfomalar

V. Kan damarından kaynaklanan tümörler

VI. Germ hücreli tümörler

VII. Malformatif tümörler

- A. Kranyofanjioma
- B. Rathke cebi kisti
- C. Epidermal kist
- D. Diğerleri

VIII. Nöroendokrin orijinli tümörler

- A. Ön hipofiz tümörleri
- B. Paraganglioma

IX. Bölgesel tümörlerin lokal yayılımı

X. Metastatik tümörler

XI. Sınıflanamayan tümörler.

Toronto'daki Hospital For Sick Children'in beyin tümörleri kayıtlarında astrositomlar % 45 oranında olup, % 15'i maligndir (Tablo 15)(16).

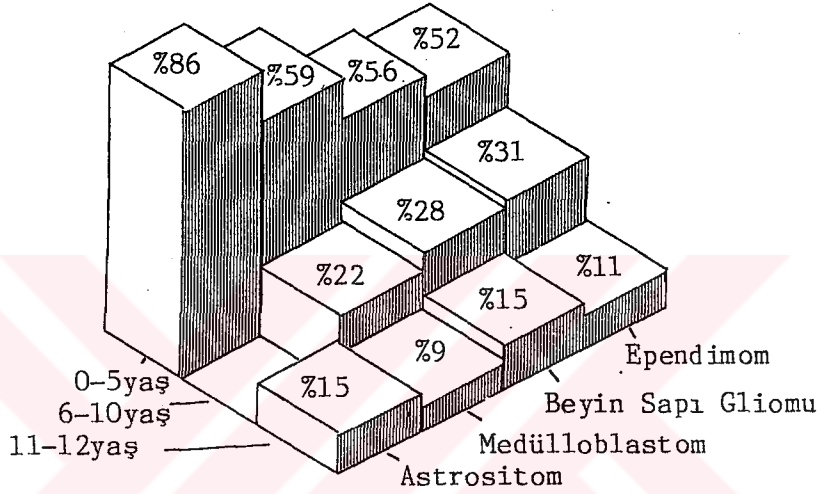
Tablo 14

Toronto'daki Hospital For Sick Children'in 1000'in Üstündeki Vakasında MSS Tümörlerinin Histolojik Dağılımı(16)

T i p	%
Sık görülenler	
Astrositom	38
Anaplastik astrositom-glioblastom multiforme	7
Medulloblastom ve primitif nöroepitelyal tümörler	20
Ependimom	13
Kraniofaringiom	10
Diğer	3
Az Görülenler	
Germ hücreli tümörler	2
Koroid pleksus tümörleri	1
Gangliogliom	1
Meningiom	1
Oligodendrogliom	1
Diğer	3.5

Beyin tümörleri içinde astrositik yapısı olanları saptamak için konvansiyonel histoloji, immunohistokimya ve elektron mikroskopisi gereklidir. Monoklonal antikolar panel şeklinde kullanıldığında pekçok tümörün heterojen hücre topluluğundan oluştuğu görülmektedir. Morfolog baskın hücre tipini bularak ona göre ad vermektedir. Immunolojik işaretleyiciler ile hücreler kesin olarak belirlenmektedir. Örneğin GFAP (Glial fibrillary acidic protein) astrositik orijini belirleyen bir işaretleyicidir(16).

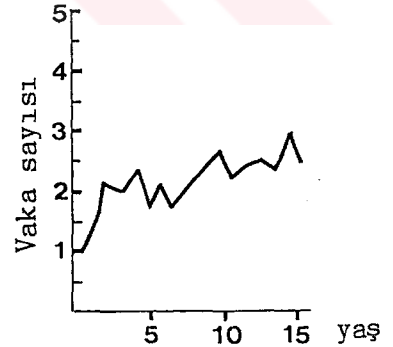
Astrositomların en çok görüldüğü yaş 10 yaştır. Jones'un verdiği indeks serilere göre, 3-5 yaş arasında % 50 oranında olup, 5-10 yaş arasında çok azdır (Şekil 5 ve 6). Matson (1969), Gol ve McKissock (1959) 5-10 yaş arasında % 45-50 bulmuşlardır. aradaki farkın nedeni anlaşılammıştır(57). Bazı yayınlarda, kızlarda daha fazla olduğu belirtilirken, indeks serilerde erkek-kız oranı eşittir(57).



Şekil 5- Beyin tümörlerinin yaşa göre dağılımı (Jones)

Astrositomların çocuklarda en çok görüldüğü bölge serebellumdur(16).

Çocuklardaki beyin tümörlerinin önemli bir kısmı habis olup, histolojik olarak primitif yapıda ve klinikte hızlı gidişlidir. Bu tümörlere şimdiye kadar değişik adlar verilmiş ve orijinleri araştırılmıştır. Yaklaşık 10 yıldır büyük pediatri merkezlerinde bunlar için primitif nöroektodermal tümörler terimi tercih edilmektedir(17).

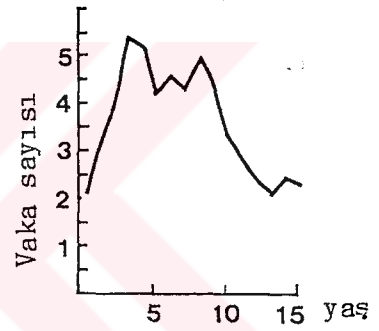


Şekil 6- Astrositomun yaşa göre dağılımı (Jones)

Primitif nöroektodermal veya nöroepitelyal tümör terimi embryonal nöral tübün germinal veya matriks hücrelerine

benzeyen indifferansiye hücrelerden oluşan tümörler için kullanılmaktadır. Medulloepitelyomlar, serebral nöroblastomlar, polar spongioblastomlar, serebellar medullablastomlar, ependimoblastomlar gibi tümörler bu grup içinde değerlendirilmektedir(53). Bir kısmının histolojik yapısında glial veya nöronal diferansiasyon mevcuttur(17,53).

Hast ve ark.'ının 1973 yılında AFİP'teki 23 hastalık serilerinde, erkek/kız oranı 2/1 şeklindedir. Yenidoğanın 24 yaşına kadar görülmekte olup, ortalama yaş 8'dir(53). Jones'un medulloblastom vakalarında hastaların % 59'u 5 yaş altında olup, 4 bebekte doğumdan sonra ilki birkaç ayda muhtemelen intrauterin başlamış tümör yakalanmıştır (Şekil 7). Pek çok araştırmacıya göre belirgin cinsiyet farkı gözlenmektedir. % 64'ü erkeklerde, % 36'sı kızlarda görülmektedir(57).



Şekil 7- Medulloblastomun yaşa göre dağılımı (Jones)

Göz tümörleri

Çocuklarda bu bölgenin habis tümörleri retinoblastom dışında nadirdir. Donyadaki tümör merkezleri ayrı tümör tipleri ile ilgilendiğinden çeşitli göz tümörlerinin birbirlerine göre oranlarını saptamak zor olmaktadır. Yalnızca kesin olan çocuklarda en çok görülen habis göz tümörleri olan retinoblastom ve Rabdomyosarkomun 10 yaş üstünde çok nadir görülmesi, erişkinlerde hiç rastlanmamasıdır. Erişkinlerde en çok görülen karsinom ve habis melanom ise çocuklarda hemen hiç görülmemektedir(57).

Retinoblastom (RB)

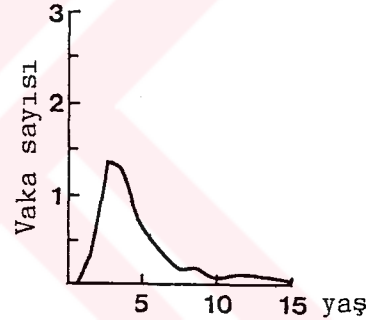
Retinoblastom tek bir gendeki mutasyon sonucu, embryonal veya daha sonraki dönemde retinada habis dönüşüm ile mey-

dana gelir. Spontan olarak veya çevresel etkenlere cevap olarak tümör hücrelerinin diferansiasyonu devam eder(44).

Gözde oluştuğundan RB diğer habistümörlerden önce teşhis edilir. Cerrahi tedavi ile büyük iyileşme yüzdesi vardır. Çocukların 1/3'ünde dominant kalıtsal geçiş olduğu bilinmektedir(44).

RB tüm dünyada görülmesine rağmen siyahlarda daha fazladır. Afrika, Asya ve Amerika'nın bazı bölgelerinde uveal melanomlar daha az olup, RB sayısı çok yüksektir. Sıklığı 15000-34000 canlı doğumda 1 arasında değişmektedir(126).

RB'in yaş arttıkça görülme sıklığı azalmaktadır. % 66 kadarı 3 yaştan küçüktür. Prematürelere ve yenidoğmuşlarda da görülmektedir (Şekil 8)(57,126). Büyük serilerde ortalama yaş 18 aylıktır(57). Ophtalmic Pathology Registry'nin 760 vakalık serisinde sadece 5 vaka 10 yaştan büyüktür (Zimmerman 1969)(126)



Şekil 8- Retinoblastomun yaşa göre dağılımı (Jones)

Kız ve erkeklerde görülme oranları açısından fark yoktur(57,126). Hastaların % 70'inde tek taraflı, % 30'unda çift taraflıdır(44,57,126).

Bütün RB'lu hastaların % 6'sında tümör aileseldir(44). İkizlerde, özellikle monozigot olanlarda görülme ihtimali daha fazladır(126).

Yumuşak Doku Sarkomları

Subkutan, yüzeysel ve derin yumuşak doku erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da çok çeşitli selim ve habis tümörlere kaynak oluşturur. Pekçok araştırmacı çocuk sarkomlarının

sınıflaması, patoloji, prognostik özellikleri ve tedavisi konusunda çalışmalar yapmıştır(5,8,30,31,37,41,81).

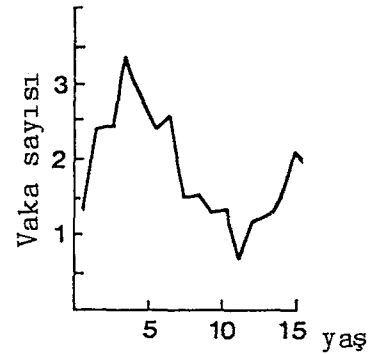
Çocuklardaki yumuşak doku tümörlerinin çoğu selimdir(31,37). Çeşitli merkezlere göre değişmekle birlikte yumuşak doku sarkomları % 6-10 arasında görülmektedir(31,57,81). En sık görülen yumuşak doku sarkomu da % 53 oranıyla rabdomyosarkomdur(2,24,31,41,81).

Histogenezi tam aydınlatılamayan sarkomlar da % 4-20 oranıyla önemli bir gurubu oluşturur(31,57). Biokimya, immünoloji, elektron mikroskopisi bu tümörlerin ayırımında patolojiye yardımcı olmaktadır. Özellikle myoglobin, aktin, myosin, faktör VIII, 5-1000 proteini ve intermediyer flamanlara karşı antikörlerle yapılan immunohistokimyasal çalışmalar çok sayıdadır(5,14,40,58,62,64,78,99,100,112,113,115,116). Sarkomların vimentin ve kas tümörlerinin desmin antikörleri ile pozitif reaksiyon verdiği bilinmektedir(5). Elektron mikroskopu da özellikle küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerin ayırımında faydalıdır(40,62,111).

Rabdomyosarkom (RMS)

Çocukluk çağı solid tümörleri içinde % 8-13'ü, yumuşak doku sarkomlarının ise % 53'ü RMS'dur(31,57,81).

Çocuklarda her yaşta görülmesine rağmen % 86'sı 8 yaş, % 48'i 4 yaş altındadır (Şekil 9)(13,14,57). Erkeklerde kızlara göre 2-5 katı daha fazladır.



Şekil 9- Rabdomyosarkomda yaşa göre dağılım (Jones)

Çeşitli araştırmacılara göre sayısal fark olmasına karşın, RMS'lar genel olarak en çok genitoüriner sistemde ve pelvisde yerleşim göstermektedir (Tablo 15).

Tablo 15
Yerleşim yerlerine göre Rabdomyosarkomlar(13,57)

<u>Y e r</u>	<u>İndeks Seri</u>	<u>Royal Alexandra Hastanesi</u>
Genitoüriner sistem ve pelvis	27	38
Baş boyun	15	37
Gövde ve ekstremiteler	<u>22</u>	<u>20</u>
Toplam	64	95

Rabdomyosarkomun histolojik sınıflaması her merkezde aynıdır (Tablo 16).

Tablo 16
Rabdomyosarkomların histolojik tipleri(13,41)

- 1- Embryonal RMS (% 50-80) : 0-14 yaşta
Baş, boyun, genitoüriner sistemde,
daha az retroperitoneal bölge ve ek-
stremitelerde görülür.
- 2- Botyroid tip embryonal RMS : Embryonal RMS'in bir çeşidi olup, mak-
roskopisinin üzüm salkımı gibi olması
ile ayrılır. Vagina, serviks uteri ve
mesanede ençok görülür.
- 3- Alveoler RMS (% 10-20) : 10 yaş üstünde,
üst ve alt ekstremitede daha fazladır.
- 4- Pleomorfik RMS : Diğerlerine göre çok azdır
10 yaş üstünde görülür.
Ekstremiteler ve gluteal bölgede faz-
ladır.

Diğer Yumuşak Doku Sarkomları

Düz kas, bağ dokusu, damar, periferik sinir, yağ doku-
su tümörleri ve fibrohistiositik tümörlerin habis tipleri,
çocuklarda oldukça nadirdir. Önemli bir nokta selim bir ge-

lişme olan fibromatozisin habis tümörler ile karıştırılmaması gerektiğidir. Sinovyal sarkom, tendon ve aponevrozların beraber hücreli sarkomları, epiteloid sarkom, ekstraskeletal Ewing sarkomu çocuklarda oldukça sıktır(31,38,81).

Nöral Crest Tümörleri

Nöroblastom ve onunla ilişkili tümörler (Ganglionöroblastom ve ganglionörom) çocukluk çağı tümörleri içinde en sık görülenlerden ve en habis olanlarından olup, embryonal nöral crestin primitif hücrelerinden köken alırlar(24,41,43, 57,71,89,111).

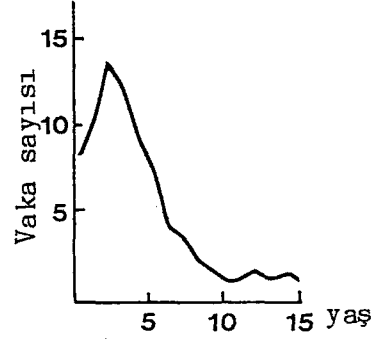
Nöral crest'in ana hücreleri kranyospinal eksen boyunca tüm bedene yayıldıklarından, bütün anatomik bölgelerde görülebilir ancak en çok adrenal medullasında ve batında adrenal çevresindeki retroperitoneal dokuda ortaya çıkarlar(9,38, 41,43,57,65,71,89,111).

Yenidoğan otopsilerinde gelişmekte olan adrenal bezlerinde, primitif nöroblastlardan oluşan küçük nodüller sıkça bulunmaktadır. İnsitu nöroblastom denen bu nodüller nöroblastomdan 14,40 kez daha fazla görüldüğünden kendiliğinden geriledikleri anlaşılmaktadır(9,19,41,57,71,81).

Klinikte ortaya çıkmış nöroblastomlar içinde kendiliğinden gerileyen veya daha iyi diferansiye şekillere dönüşenler olduğu da bilinmektedir(24,43,56,57,71).

Hemopoetik tümörler ve MSS tümörlerinden sonra nöral crest tümörleri çocukluk çağında ençok görülen habis tümörlerdir. Bir yıl içinde milyonda 9.6 çocukta ortaya çıkmaktadır(43,71). Erkek/kız oranı 1.1 - 1.3'e 1 şeklinde değişmektedir(41,43,47).

Bu tümörler erken çocukluk çağında en çok görülmektedir. Büyük çoğunluğu 3 yaş altında, % 50 kadarı da ilk iki yıl içinde ortaya çıkmaktadır. 10 yaştan sonra da çok nadirdir (Şekil 10) ('9,24, 33,41,43,65,71,111).



Şekil 10- Nöroblastomun yaşa göre dağılımı (Jones)

Nöral crest tümörlerinin görülme yaşının prognozla ilişkisi olduğu ve yaş ilerledikçe yaşam süresinin azaldığı konusunda çalışmalar yapılmıştır (Tablo 18) (24,33,41,47,111).

Tablo 17

Nöroblastomda ilk görülme yaşı ve yaşam yüzdeleri

Berry (1976)

Neonatal	62-70
1 yaş öncesi	35
2. yaşta	19
2 yaştan sonra	5

Nöral crest tümörlerinin büyük çoğunluğu batından kaynaklanır. Tümörün çıktığı yer prognozu etkilemektedir. Batın dışı yerleşimli olanlarda prognoz çok daha iyidir (Tablo 19) (33,56,111).

Tablo 18

Nöroblastomlu hastalarda primer yerleşim yerine göre yüzde olarak sağkalım oranları (Jaffe, 1976) (111)

	<u>İnsidens</u>	<u>Sağkalım</u>
Baş	2	33
Boyun	5	15
Toraks	14	61
Batın	54	20
Adrenal	36	9
Adrenal dışı	18	32
Pelvis	5	41
Diğer	10	21
Bilinmeyen	10	17

Histolojik evreleme ve klinik devreler de sağkalıma önemli derecede etki etmektedir(24,26,33,41,56,111).

Tablo 19

Nöral crest tümörlerinin histopatolojik sınıflaması(26)

- Grade I: Ganglionörom: Ganglion hücreleri fibroblast, kollagen ve Schwann hücrelerinden oluşur. Nöroblast yoktur.
- Grade II: Ganglionöroblastom: Nöroblastlar ganglion hücreleri ile karışmıştır.
- Grade III: Diferansiye nöroblastom: Ganglion hücresi içermez. Nöroblastlar yaygın olup, nörofibriler materyal hücreler arasında bulunur.
- Grade IV: İndiferansiye nöroblastom: Nörofibriler diferansiasyon yoktur. Bol nöroblast içerir. Ancak elektron mikroskopu ile nörosekretuar granüllerin görülmesi ile ayırdedilir.

Ganglionörom ve ganglionöroblastom selim tümörler olarak kabul edilmektedir(41).

Tablo 20

Evans'a göre klinik evreleme(41)

- Evre I: Tümör kaynaklandığı organ veya yapıya sınırlıdır.
- Evre II: Tümör kaynaklandığı organ veya yapının dışına çıkmakta ancak orta hattı geçmemektedir; o taraf lenf bezleri tutulmuş olabilir.
- Evre III: Tümör orta hattı geçmektedir; iki taraflı lenf bezleri tutulabilir.
- Evre IV: İskelet, organlar, yumuşak doku ve uzak lenf bezi gruplarına yayılan hastalık şeklindedir.
- Evre IVS: Stage I veya II'de olup, karaciğer, deri veya kemik iliği alanlarından biri veya daha fazlasında yayılmaktadır.

Özellikle indiferansiye nöroblastomun morfolojik bulgulara dayanarak tanımlanması oldukça zor olup, genellikle Wilms tümörü, rabdomyosarkom, lenfoma ve Ewing sarkomu ile karışabilir. Bu tümörlere morfolojik yapılarından dolayı küçük, yuvarlak mavi hücreli tümörler denmektedir. Bunların ayırıcı tanısında elektron mikroskopu, katekolamin düzeyleri-

nin saptanması, doku kültüründe floresans vermesinin incelenmesi ve immunohistokimyasal yöntemler kullanılmıştır. Elektron mikroskopunda nörosekretuar granüllerin varlığı, immunohistokimyasal olarak ise nörofilament proteini, nöron spesifik enolazın nöroblastom hücrelerinde pozitif olarak gösterilmesi özellikle yardımcı olmaktadır(3,7,22,41,52,61,68,80,85,86,87,88,90,91,107,110,111,1113,114,124,125).

Ayrııcı tanı gerektiren bu grup tümörler içine Askinin tarif ettiği çocuklukta görülen torakopulmoner bölgenin habis küçük hücreli tümörü de girmektedir(11).

Wilms Tümörü ve Çocuklarda Diğer Böbrek Tümörleri

Wilms tümörü çocukluk çağında solid habis tümörlerin en sık görülenlerinden biri olup, bunların % 5-20'sini oluşturmaktadır(57,72,77,109,118).

Şimdiye kadar, histolojik sınıflaması ve bu histolojik tiplerin prognozla ilişkisi hakkında pek çok çalışma yapılmıştır(20,21,24,72,109,118).

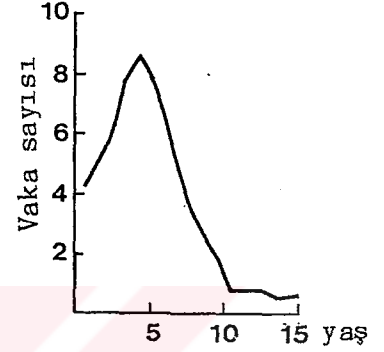
1969'da ilk kez toplanan ve bugüne kadar 2900 kadar çocukluk böbrek tümörü vakası toplayan NWTs-1 (National Wilms' Tumor Study) Patoloji merkezi bu konudaki çalışmalar için bir esas oluşturmaktadır. Ayrıca bazı Wilms tümörlerinin trifazik değil, bifazik veya monofazik yapı göstermesine ve metanefrozdaki bütün hücrelerin metanefrik blastemden geliştiğinin kanıtlanmasına dayanarak diğer böbrek tümörlerinin de Wilms tümörü ile ilişkisi olduğunu ileri sürmektedir(20,122).

Wilms tümörünün bütün ülkelerde birbirine yakın bir oranda görülmesi nedeniyle 1972'de İnnis tarafından her ülkede Wilms tümörü sıklığının diğer tümörlerin oranlarını karşı-

laştırmak için bir standart indeks olarak kullanılması önerilmiştir(57).

Seyrek olarak Wilms tümörünün ailesel olarak veya birtakım anomalilerle birlikte görüldüğü bildirilmiştir(12,24,57).

Tümör çoğunlukla 0-4 yaş gurubunda görülmekte % 62'si 2-4 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (Şekil 11)(24,57). Nadiren gençlerde de olduğu bildirilmiştir(77). Erkek/kız oranı 1.3:1 şeklindedir(57).



Nadir olarak, Wilms tümörleri böbrek dışında, muhtemelen ektopik nefrojenik hücrelerden kaynaklanarak ortaya çıkmaktadır(4,57).

Şekil 11- Wilms tümörünün yaşa göre dağılımı (Jones)

Her iki böbrekte birden görülme oranı ise % 3-13 arasındadır(57). Oldukça az sayıda vakada tümörün makroskopik olarak solid değil kistik yapıda olduğu ve böbreğin multiloküler kistine benzediği bildirilmiştir(57,59).

Wilms tümörü trifazik bir embryonal böbrek tümörü olup, histopatolojik olarak baskın olan hücre tipine göre 4 grupta incelenmektedir(20,71).

- 1- Blastemal tip: Blastem hücrelerinden oluşan kitleler hakimdir.
- 2- Epitelyal hücre tipi: Epitel hücrelerinden oluşan tubuler ve glomerüler yapılar fazladır.
- 3- Stromal tip: Değişik mezenkimal alanlar, bazan sarkomatöz karakter göstererek geniş alanı kaplar.
- 4- Mikst tip: Her üç hücre tipi de eşit yoğunlukta.

Morfolojik olarak Wilms tümörünün histogenezini aydınlatmalı ve diğer küçük, yuvarlak, mavi hücreli tümörlerden ayırmak için çeşitli deneysel ve immunohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır(6,45,53,74,96). Dikkati çeken, blastem hücrelerinin indiferansiye iken mezenkimal hücrelerde görülen vimentin antikoru ile, diferansiye oldukça aynı zamanda, epitel hücrelerini işaretleyen keratin antikoru ile pozitif boyanma göstermesidir(6,45). Böbreğin daha az görülen sarkomatöz tümörleri ise yalnızca vimentin ile pozitif boyanmaktadır(6).

Nefroblastomatosıs; bebek otopsilerininin yaklaşık olarak % 1'inde, böbrekte metanefrik blastemin odaklar şeklinde bulunmasına denmektedir. Wilms tümörlü vakalarda % 20 oranında olup, bazı tümörlerin kalıcı olan bu odaklardan kaynaklandığı düşünülmektedir(20,24,54).

Kemik Tümörleri

Çocukluk çağı kemik tümörleri erişkinlerdekinden daha farklıdır. Kondrosarkom, metastatik karsinom ve plazma hücreli myelom çocuklarda çok nadirdir. Buna karşılık Ewing sarkomu ve osteosarkom çocuklarda ve gençlerde çok fazladır(102) (Tablo 21).

Tablo 21

Çocukluk Çağı Habis Kemik Tümörleri(102)*

	<u>Dahlin</u>	<u>Huvos</u>	<u>MDA**</u>	<u>Schajowicz</u> ⁺
Lenfoma	47	25	-	-
Kondrosarkom	22	40	1	2
Osteosarkom	518	346	112	54
Periosteal sarkom	-	-	-	2
Ewing sarkomu	230	141	103	49
Adamantinoma	6	3	-	-
H.Fibröz Histiositom	8	7	-	-
Fibrosarkom	24	20	4	2
Kordoma	7	9	4	-
Angiosarkom	5	-	1	-

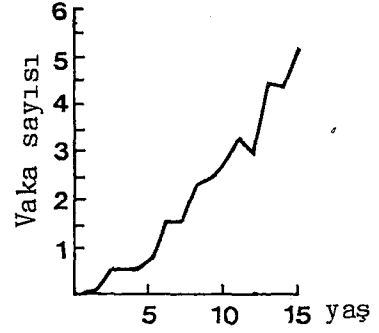
*: 0-15 yaş grubunu içermektedir, **: MDA: M.D.Anderson Hastanesi,

+: Schajowicz F: Pathology of benign and malignant bone tumors in children. In Jaffe N. (ed.): Bone Tumors in Children, Littleton, WA PEG Publ. Co, 1979'dan alınmıştır.

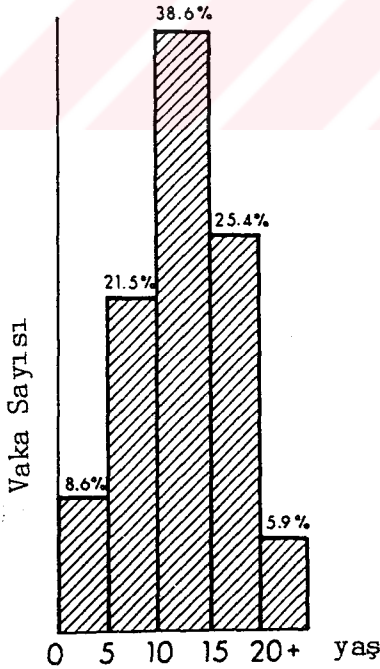
Mayo kliniğinin geniş vaka arşivlerinden, kemiğin selim tümörlerinin % 46'sının, habis tümörlerinin % 18'inin ilk 20 yılda görüldüğü anlaşılmaktadır. Kemik tümörlerinin özel bazı tipleri yaşla ilgiliyse de, bu tümörlerin hiçbiri belirli bir yaşa özgü değildir.

Ewing Sarkomu (ES)

Yuvarlak hücreli ve kemik yapmayan bu tümör, çocuklarda en çok görülen habis kemik tümörüdür. Şekil 12 ve 13'de yaşa göre dağılım görülmektedir(57). Ewing sarkomu 10-15 yaş arasında yoğunlaşmakta olup, bilinen en küçük vaka 5



Şekil 12- Ewing sarkomunun yaşa göre dağılımı (Jones).

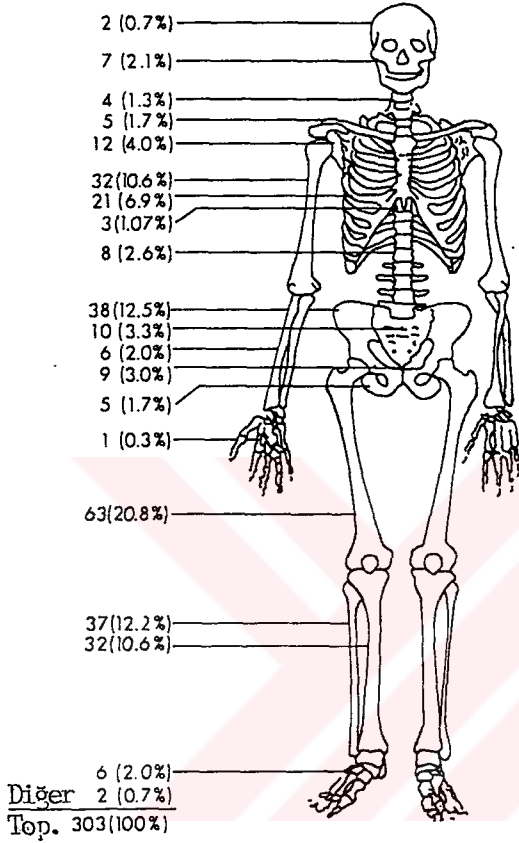


Şekil 13- Ewing sarkomunun yaşa göre dağılımı (IESS sonuçları)

aylıktır. Erişkinlerde de nadir olarak görülmektedir(57,95,102,103,111). Zencilerde çok nadirdir(111). Erkeklerde 2/1 oranında daha fazladır(103).

1982'deki intergroup Ewing's sarcoma study (IESS)nin sonuçlarına göre en çok görüldüğü kemikler şekil 14'de görülmektedir.

ES'lu vakaların 2/3'ünde tümör yerleşim yeri tarakolomber bölgenin altındadır. Uzun kemiklerin metafizini ve gövdesini tutar(95,103,111).



Şekil 14- IESS'e göre Ewing sarkomu görülme yerleri

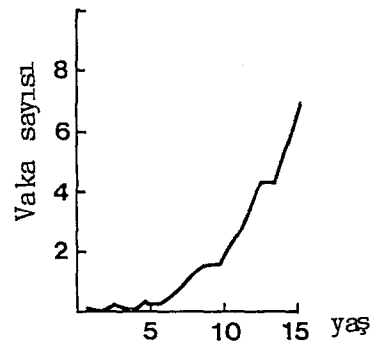
Bugün artık ES'unun yalnızca kemikte görülmediği, kemik dışı yumuşak dokularda da aynı morfolojik yapıda tümör geliştiği bilinmektedir(8, 31,40,41,75,101,122).

ES'unun histogenezi de hala tartışmalı olup kesinlik kazanmamıştır. Kemik iliği, osteojenik, primitif mezenkimal ve nöroektodermal kökenli olabileceği ileri sürülmüştür(27,73, 80,84).

Histolojik olarak küçük, yuvarlak hücrelerden oluştuğu için ES'unu, kemikte yerleştiğinde lenfoma ve metastatik nöroblastomdan, yumuşak dokuda ise özellikle rabdomyosarkomdan ayırmak gerekir(40,90,111).

Osteosarkom

ES'undan sonra çocuklarda en çok görülen habis kemik tümörüdür. Yaklaşık % 10 kadarı 10 yaşın altında olup, büyük çoğunluğu 10-20 yaş arasındadır(57,95, 102,103). 4 yaş altında hemen hiç görülmez (Şekil 15)(57). 1.5:1 şeklinde erkek üstünlüğü vardır(95,102). Yalnız 16 yaş altındaki osteosarkom vakalarını araştıran Hayles ve ark.'ının serisinde kızlar biraz daha fazladır(103).



Şekil 15- Osteosarkom: Yaşa göre dağılım

Uzun kemikler, özellikle femur ve tibia % 68 oranıyla en çok görüldüğü bölgelerdir. Çocuk ve gençlerde çenede de görülür (Tablo 22).

Osteosarkom, yeni yapılan osteoid maddeden ve kemik yapan habis hücrelerden oluşur. Seyrek görülen küçük hücreli osteosarkom, Ewing sarkomu ile karışır da osteoid matriks görülmesi ile ayrılabilir(76).

Tablo 22
Osteosarkomun görülme yaşı ve yerleşme yerleri (Jones)

<u>Yaş</u>	<u>Sayı</u>	<u>Yer</u>	<u>Sayı</u>
0-5	0	Femur	17
5-10	4	Tibia 1	2
		Humerus 1	
10-15	18	Mandibula 1	
		Kot 1	3
		Oksiput 1	
Toplam	22		22

Diğer habis kemik tümörleri çocuklarda oldukça nadir olup, üzerinde durulmamıştır.

Karaciğer Tümörleri

Çocuklarda karaciğerin primer habis tümörleri metastatik tümörlerinden daha azdır. Karaciğerin selim tümörleri de habis olanlara oranla daha seyreklerdir(57). Geniş araştırmalarda primer karaciğer tümörleri pediatrik tümörlerin % 0,5-2.0 si arasındadır(120).

Çocuklukta, habis epitelyal tümörler primer karaciğer tümörlerinin 2/3'ünü oluşturur. İki büyük grup ise hepatoblastom ve hepatokarsinomdur (Tablo 23).

Hepatoblastom

Hepatoblastomlu çocukların % 75'i 3 yaş altındadır(57, 120). 5 yaş üstünde çok nadirdir. Erkeklerde kızlara göre 2/1 veya 1.5/1 oranında daha fazladır(57,120).

Tablo 23
Çocuklardaki primer karaciğer tümörleri(120)

Yazar	Yılı	Yeri	Hepato- blastom	Hepato- karsinom	Sarkom	Diğer	Toplam
Dehner	1978	A.B.D.	279	139	34	174	626
Foster-Berman	1977	A.B.D.	53	15	16	38	107
Durnov	1978	Rusya	25	22	1	10	58
Habis Tümörler Toplu.	1979	Japonya	62	13	1	1	77
Lack	1982	Boston	54	35	14	85	178
Toplam (%)			% 43	% 23	% 6	% 28	% 100

Tümör genellikle karaciğerin sağ lobundadır. Mikroskopik görünümüne göre iki tiptir.

- 1- Epitelyal tip: Fetal, embryonal, anaplastik ve hepatokarsinom hücrelerinden oluşur.
- 2- Mikst tip: Epitelyal ve mezenkimal elemanlar vardır(57,120).

Hepatokarsinom

Hepatoblastomdan daha az görülmekte olup, daha yaşlılarda ve daha çok 10 yaşından büyük çocuklarda ortaya çıkar(57,120). Ancak Çin'de 15 yaş altında % 7.4 oranında olup, hepatoblastomdan daha fazla görüldüğü bildirilmiştir(29). Erişkinlerdeki gibi erkeklerde 1.7/1'den 1.1/1'e kadar değişen bir oranda daha fazla görülmektedir(97,120).

Çocuklardaki hepatokarsinom, makroskopik ve mikroskopik görünümü ile erişkindeki hepatokarsinom gibidir. Yalnızca çocukların büyük bir kısmında altta yatan siroz gibi bir neden yoktur(23,28,70,120).

Hepatokarsinom, normal hepatositte daha büyük hücrelerin, geniş trabeküllerin, nükleer pleomorfizmin, belirgin nükleollerin, tümör dev hücrelerinin olmasıyla ama hematopoezin olmamasıyla hepatoblastomdan ayırdedilir(55,120). Ayrıca

hepatokarsinomun daha çok büyük çocuklar ve gençlerde görülen koyu eozinofilik hepatositler ile bunları çeviren fibrozis lamellerinden oluşan fibrolamellar karsinom diye bir tipi vardır(35).

Damar kaynaklı karaciğer sarkomları çocuklarda oldukça sıktır(120). Mezenkimal sarkomlar da karaciğer tümörlerinin % 13'ünü oluşturmakta olup, oldukça kötü seyirli olarak bilinmektedirler(1,63,104).

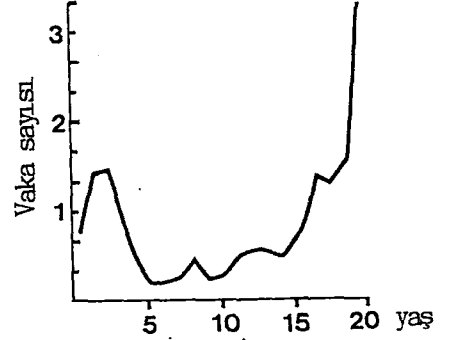
Gonad ve Gonaddışı Germ Hücreli Tümörler - Teratomlar

Gonadal ve ekstragonadal germ hücreli - teratomatöz tümörler içine, 3 embryonal tabakadan (mezoderm, ektoderm, endoderm) gelişen immatür ve matür somatik dokuların biraraya gelmesiyle oluşan ve yönelmiş bir primordial germ hücresi veya türevinin (örneğin: embryonal hücre) diferansiasyon süreci sırasında ortaya çıkan tümörler girmektedir(10,39).

Nefroblastom, hepatoblastom, retinoblastom gibi germ hücreli olmayan tümörler bazan embryonal ve fetal dokular içermesine rağmen totipotent germ hücresinden türemiş değildir. Bu tümörlerde teratoid elemanlar vardır. Teratomlardan farklı olarak belli bir organ oluşturmaya yönelmişlerdir. Gonadda veya gonaddışı yerlerdeki neoplastik primordial germ hücresi embryonal ve ekstraembryonal diferansiasyon göstermekte ama embryo'yu oluşturamamaktadır(39).

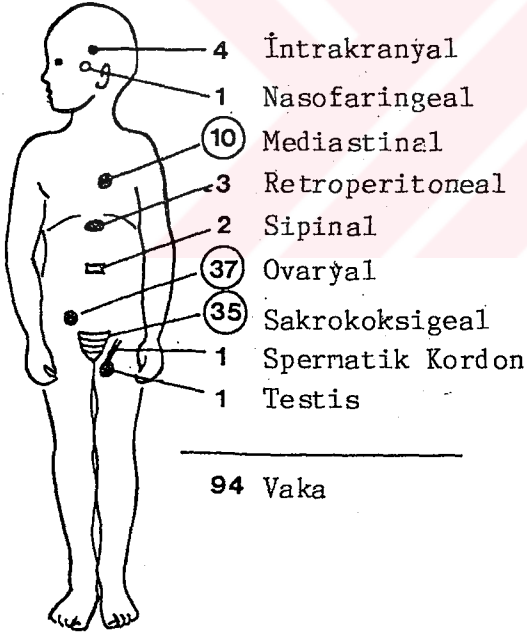
Çocukluk çağında görülen germ hücreli tümörlerin sıklığını saptamak zordur. Birch ve ark.ları Manchester'daki çocukların tümör kayıtlarından 1954'den 1978'e kadar, habis germ hücreli tümörlerin görülme sıklığının bir yılda milyonda 1'den 4 vakaya yükseldiğini belirtmektedir. Fraumeni ve ark.larına göre ise germ hücreli tümörler yaşa göre iki pik yapmaktadır, ilki 3 yaş altında, ikincisi 12 yaş üstündedir (Şe-

kil 16). Kızlarda ilk 3 yaşta üstünlük sakrokoksigeal ve over teratomlarının fazla olmasına bağlı olup, daha ileri yaşlarda testis tümörleri çok görüldüğünden erkeklerde görülme oranı daha fazla olmaktadır. Orbita teratomları kızlarda, mide, mediasten, MSS, germ hücreli tümörleri ise erkeklerde daha fazladır(39,57).



Şekil 16- Habis teratomlarında yaşa göre dağılım.

Çocuklarda daha çok ekstragonadal yerleşim gözlenirken, erişkinlerde germ hücreli tümörlere gonadlarda rastlanmaktadır.



94 Vaka

Şekil 17- Teratomlar: Royal Children Hospital Vakalarında Görülme Yerleri

2 yaş altındaki çocuklarda germinal tümörlerin yaklaşık % 45'i sakrokoksigeal orijinlidir. % 30-35'i over veya testiste, kalanı ise diğer gonaddışı bölgelerdedir. Prinordial germ hücrelerinin göç yolu üzerinde olmaları hipotezini doğrular şekilde gonaddışı tümörlerin pekçoğu orta hattadır (Şekil 17 ve Tablo 24)(39).

Germ hücreli tümörlerde bütün histolojik tipleri içeren veya çocuklardaki tümörlere uyan doğru bir sınıflama yapılamamıştır.

Tablo 24

Çocukluk çağı Gonad ve gonaddışı germ hücreli tümörlerin primer yerleri

Y e r	Sayı*	%
Sakrokoksiks	321	41
Over	221	28
Testis	56	7
Mediasten	46	6
MSS	43	5
Retropéritoneal bölge	34	4
Boyun (tiroid)	23	3
Baş	21	3
Mide	3	<1
Kadın genital kanalı	3	<1
Spinal kanal, meninks	3	<1
Mesane, prostat	2	<0
Karaciğer	2	<0
Perikard	1	<0
Göbek kordonu	1	<0
Toplam	780	100

*: Berry, Mahour, Corney, Bale, Marsden, Tapper ve Lack'in çalışmalarındaki hasta sayılarının toplamıdır.

Tablo 25

Germ hücreli tümörlerin sınıflaması(39)

I. Germinomlar

- A. Intratubuler germ hücreli tümörler
- B. Invasiv (Disgerminom, seminom)

II. Teratomlar

A. Polidermal

1. Matür

- a) Belirsiz biolojik davranış
- b) Habis

B. Monodermal

III. Embryonal karsinom (erişkin tip)

IV. Endodermal sinüs tümörü (infantil tip embryonal karsinom, yolksak karsinomu)

V. Koryokarsinom

VI. Gonadoblastom

- A. Saf
- B. Invasiv komponentli

VII. Mikst histolojik yapıda habis germ hücreli tümörler

- A. Germinom ve teratom
- B. Endodermal sinüs tümörü ve teratom
- C. Endodermal sinüs tümörü, teratom ve koryokarsinom
- D. Germinom, endodermal sinüs tümörü, teratom, koryokarsinom.

Germ hücreli tümörlerin bazı onkofetal antijenler yaptığı bilindiğinden klinik tanıda ve tedavi sonrası değerlendirmede bu antijenlerin saptanması yardımcı olmaktadır(32,39, 69,83,106,115).

Teratomlarda habaset kriterleri oldukça karışıktır. Endodermal sinüs tümörü, erişkin tip embryonal karsinom, germinom veya koryokarsinom saptandığında habaset düşünülmelidir. Genellikle immatür dokuların varlığı da habis olarak kabul edilir. Sakrokoksigeal teratom histolojik olarak selimdir. Çocuklarda testis teratomunda immatür doku bulunması habaseti göstermez. İmmatür nöroektodermin bulunmasının ise habaseti gösterdiği konusu tartışmalıdır(39).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Patoloji Anabilim dalına ait biopsi materyali kullanılarak, 1969-1988 yılları arasında incelenmiş 0-14 yaş gurubuna ait 2628 adet çocukluk çağı tümörü gözden geçirildi. Bunların 1173'ü (% 44.64) selim, 1455'i (% 55.36) habis tümör olarak değerlendirildi (Tablo 26).

Selim çocukluk çağı tümörlerinin histolojik yapılarına göre sayı ve oranları saptandı. Ayrıca selim tümörlerin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları da kısaca gözden geçirildi (Tablo 27 ve 28).

Çalışmamızda daha çok habis çocukluk çağı tümörleri üzerinde duruldu. Anabilim dalımızda incelenmiş habis tümörlerin oranları dünyadaki çeşitli ülkelerin oranları ile karşılaştırıldı (Tablo 48). Histolojik tiplere göre sayı ve oranları ile her histolojik grupta görülen tümörlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımları saptandı.

Çocukluk çağı tümörleri için kabul edilen 0-4, 5-9, 10-14 yaşlar arası olmak üzere üç yaş gurubu bulunmaktadır. Çalışmaya aldığımız vakaların yaş dağılımları bu üç guruba göre yapıldı.

Solid tümörler içinde yer alan ve son zamanlarda sı-

nıflaması değişen Wilms tümörü ile nöral crest tümörlerinin arşivdeki lamları ve gerekenlerin blokları çıkartılarak hazırlanan preparatlar tekrar incelendi. Wilms tümörü için NWTS (National Wilms' Tumor Study Center)'ın önerdiği(20), nöral crest tümörleri içinse Carachi ve ark.'ının(26) kullandığı sınıflamalara göre bu vakalar histopatolojik olarak değerlendirilerek yeniden sınıflandırıldı.

Ayrıca tüm dünyada kabul edilen Wilms tümörünün diğer solid tümörlerin sıklığı için birim olmasına dayanarak solid tümörlerin Wilms tümörüne göre relatif oranları saptandı(36, 57).

Wilms tümörü ve nöral crest tümörleri dışındaki vakalar yalnızca istatistik olarak değerlendirildi. Ancak çocukluk çağı habis tümörlerinin histolojik olarak dağılımına bakıldığında, 169 (% 11.6) vakanın indifferansiye habis tümör ya da indifferansiye yuvarlak hücreli habis tümör ya da indifferansiye sarkomatöz tümör tanısı aldığı ve histolojik gruplara sokulamadığı dikkati çekmekteydi. Çalışmamızın ikinci aşamasında bu grupta yer alan tümörlerin diferansiasyonu amaçlandı.

Bu tümörlerden 104 adedi incelemeye uygundu. Mevcut ya da tekrar hazırlanan ve Hematoksilin Eozin ile boyanmış lamlar, öncelikle ışık mikroskopunda gözden geçirildi. 10 vaka bu incelemeyle diferansiye edilerek kesin tanı aldı. Diğerleri için basit histokimyasal yöntemler (PAS, Masson trichrome, van Gieson, Retikulin boyaları) ve gerekenler için immunohistokimyasal yöntem kullanıldı. İmmunohistokimyasal yöntemde keratin, vimentin, S-100 proteini, desmin, nöron spesifik enolaz (NSE), lökosit common antigen (LCA)'e karşı hazırlanmış antikordardan (DAKO) yararlanıldı. Bu antikordlar peroksidaz antiperoksidaz (PAP) yöntemiyle uygulandı. Boyama sonucunda ışık mikroskopunda hücre sitoplazmalarındaki kahve-

rengi kırmızı renkli boyanma pozitif olarak değerlendirildi.

Kullanılan yöntemlerin yardımıyla, 94 vaka çocukluk çağı tümörlerinin bir histolojik gurubuna sokuldu. Bu vakaların histolojik gruplara göre yaş ve cinsiyetle ilişkileri tablolarla gösterildi.

Tablo 26

CTF Patoloji Anabilim Dalında İncelenen
20 yıllık (1969-1988) Çocukluk Çağı Tümörleri

	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Selim tümörler	1173	44.64
Habis Tümörler	<u>1455</u>	<u>55.36</u>
Toplam	2628	100.0

B U L G U L A R

Çocukluk çağı tümörleri içinde yer alan mezenkimal tümörlerden selim damarsal tümörlerin çocukluk çağının en çok görülen tümörleri olduğu dikkati çekmekteydi (Tablo 27).

Tablo 27

CTF Patoloji ABD'da ençok görülen
çocukluk çağı selim tümörleri

	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Selim damar kaynaklı tümörler (Hemangiom+Lenfangiom)	352	30.01
Selim gastrointestinal kanal tümörleri (Kalın barsak polipleri)	259	22.08
Selim yumuşak doku tümörleri (Damar kaynaklılar dışında)	157	13.38
Selim kemik tümörleri	81	6.90
Selim nöroektodermal tümörler(nevüsler)	80	6.83
Deri papillomları	58	4.94
Diğer selim tümörler	<u>186</u>	<u>15.86</u>
Toplam	1173	100.00

İkinci sırada selim gastrointestinal kanal tümörleri (juvenil polip, adenomatöz polip), üçüncü sırada ise damar kaynaklı olanlar dışındaki selim yumuşak doku tümörleri yer almaktaydı. Genel olarak, selim tümörlerin yaş gruplarına dağılımında ve erkek-kız arasında anlamlı farklar olmadığı gözlemlendi (Tablo 28).

Tablo 28

CTF Patoloji ABD'da 1969-1988 yılları arasında incelenmiş çocukluk çağı selim tümörlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	Yaş	0-4			5-9			10-14			Toplam
		Cins	♂	♀	Top.	♂	♀	Top.	♂	♀	
Mezenkimal											
Endotel:											
Hemangiom		50	70	120	36	29	65	58	43	101	286
Lenfangiom		23	17	40	11	7	18	7	1	8	66
Sinir:											
Nöron, nörofibrom		4	6	10	8	3	11	6	16	22	43
Bağ:											
Fibrom		4	2	6	5	2	7	9	5	14	27
Fibromatozis		2	2	4	2		2	2	1	3	9
NF Angiofibrom								4	1	5	5
Yağ:											
Lipom		5	6	11	4	3	7	2	6	8	26
Lipoblastom			2	2							2
Kemik-Kıkırdak											
Osteokondrom					8	7	15	13	10	23	38
Osteom					3		3	7	5	12	15
Kondrom		1		1	3	1	4	4	5	9	14
Nonossifing fibrom					1	2	3	2	1	3	6
B.Osteoblastom					1		1	1	1	2	3
Dev hücreli kemik tm.					1		1	2		2	3
Kondromiksoid fibrom						1	1	1		1	2
Histiositik											
Fibröz histiositom		5	2	7	3		3	5	6	11	21
Juv. ksantogranülom		3	3	6		1	1		1	1	8
Ksantom		1	1	2	1	1	2		4	4	8
Kas:											
Leiomyom			1	1		2	2	1	1	2	5
Granüler hücreli myoblas.			1	1	1		1		1	1	3
Tendon fasiası:											
Dev hücreli tendon tm.					1		1		2	2	3
Nodüler fasit					2		2				2
Miksomatöz											
Miksom									1	1	1
Toplam		98	113	211	91	59	150	124	111	235	596
Epitelyal											
Barsak											
Juvenil polip.		56	35	91	59	43	102	22	13	35	228
Adenomatöz polip.		7	3	10	11	3	14	6	1	7	31
Deri											
Papillom		1	7	8	10	8	18	16	16	32	58
Malherbe tm.ü		2	1	3	8	10	18	5	9	14	35
Fibroepitelyal s.o.		5	3	8	3	2	5	3	4	7	20
Seboreik keratoz					4	2	6	8	1	9	15
Diğer					2	2	4				4

	Yaş	0-4			5-9			10-14			Top- lam	
		Cins	♂	♀	Top.	♂	♀	Top.	♂	♀		Top.
Solunum												
Nazal polip.			3		3	1	3	4	5	12	17	24
Laringeal papillom			6	1	7	3	3	6	5		5	18
Pulmoner blastom			1		1							1
Tiroid												
Adenom						1	1	10	7	17		18
Meme												
Fibroadenom									14	14		14
Tükrük bezi												
Mikst tümör			1		1			4	2	6		7
Diğer				1	1	1	1					2
Over												
Kistoma simpleks				1	1				5	5		6
Hipofiz												
Adenom									6	6		6
Nörekdoderm												
Nevüs			3	4	7	16	9	25	17	31	48	80
Karsinoid							1	1		2	2	3
Diğer			1		1	1	1	2	3	5		7
Toplam			86	56	142	118	88	206	103	126	229	577
Genel Toplam			184	169	353	209	147	356	227	237	464	1173

Habis tümörler içinde ise Tablo 29'da görüldüğü gibi ilk sırayı lenfomalar almaktaydı. Hodgkin hastalığı ve non-Hodgkin lenfomalar birarada değerlendirildiğinde habis tümörlerin % 23.8'ini oluşturmaktaydı. İkinci sırayı % 17.4 oranıyla yer almaktaydı. Bunu % 5.5 oranıyla germ hücreli tümörler ve Wilms tümörü, % 5.3 oranıyla nöral crest tümörleri, % 4.3 oranıyla yumuşak dokunun habis tümörleri izlemektedir. Daha sonra ise % 3,5 oranıyla habis kemik tümörleri, % 0,8 oranıyla karaciğer tümörleri, % 0,6 oranıyla over tümörleri gelmekteydi. Diğer habis tümörlerin (cilt, nazofarinks, tiroid, tükrük bezi, bronş vs) toplamı % 4,8 oranında iken, % 11.6 gibi yüksek oranda vaka gurubu indiferansiye habis tümör başlığı altında toplanmaktaydı.

Genellikle diğer ülkelerde uygulandığı şekilde selim ve habis tüm teratomlar, bütün merkezi sinir sistemi tümörleri ve histiositosis X gurubu hastalıklar yerleşim yerleri ve

klirik davranışları gözönüne alınarak habis tümörler içerisine alınmıştır.

Tablo 29

CTF Patoloji ABD'da 20 yıl içinde (1969-1988)
incelenen habis çocukluk çağı tümörleri

	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Lenfomalar (Hodgkin H. + NHL'lar)	345	23.8
Lösemiler	252	17.4
Merkezi sinir sistemi ve göz tümörleri	246	16.9
Gonad ve gonaddışı germ hücreli tümörler	81	5.5
Wilms tümörü	80	5.5
Nöral crest tümörleri	77	5.3
Yumuşak doku sarkomları	63	4.3
Habis kemik tümörleri	51	3.5
Karaciğer tümörleri	12	0.8
Over tümörleri	9	0.6
Diğer habis tümörler (cilt, nazofarinks, tiroid vs.)	70	4.8
İndiferansiye yuvarlak ve fusiform hücreli tümörler	<u>169</u>	<u>11.6</u>
Toplam	1455	100.0

Habis çocukluk çağı tümörlerinin yaş dağılımı incelendiğinde, 3 yaş gurubunda yoğunlaşan tümörler Tablo 30'da görülmektedir. Her histolojik gurubun ise en çok hangi yaşlarda görüldüğü Tablo 31'de verilmiştir. Retinoblastom, rabdomyosarkom, Wilms tümörü, nöral crest tümörleri, testisin embryonal karsinomu, hepatoblastom ve habis teratomların büyük çoğunluğu 0-14 yaş gurubunda ortaya çıkmıştır. Lenfoma ve lösemilerin ise büyük kısmı 5-9 yaş arasında görülmüştür. MSS tümörleri, Ewing sarkomu, osteosarkom, over tümörleri, tiroid karsinomu ve nazofarinks karsinomu çocukluk çağı içinde 10-14 yaş gurubunda en fazla izlenmiştir. Ç.Ç.T.'lerinin % 39'u 0-4 yaşta, % 36'sı 5-9 yaşta, % 25'i 10-14 yaşta gözlenmiştir.

Tablo 30- Yaşa Göre Çocukluk Çağı Tümörlerinin Dağılımı

Yaş	MSS ve Göz		Lösemi	Lenfoma	Nöral Crest	Wilm's Tm.'ü	Yumuşak Doku	Kemik Tm	Teratom	İndiferansiyel Tm.	Diğer	Toplam
	%	%										
0-4	% 14	% 16	% 17	% 8	% 10	% 6	% 0	% 12	% 13	% 4	% 100	
	% 32	% 36	% 28	% 62	% 68	% 56	% 4	% 84	% 44	% 23		
78	89	97	48	54	35	2	68	75	21	567	%39	
5-9	% 15	% 19	% 33	% 4	% 4	% 3	% 3	% 1	% 12	% 6	% 100	
	% 33	% 39	% 51	% 25	% 27	% 25	% 31	% 9	% 35	% 33		
81	99	177	19	22	16	16	7	60	30	527	%36	
10-14	% 24	% 18	% 19	% 3	% 1	% 3	% 9	% 2	% 10	% 11	% 100	
	% 35	% 25	% 21	% 13	% 5	% 19	% 65	% 7	% 20	% 44		
87	64	71	10	4	12	33	6	34	40	361	%25	
	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100	%100		
246	252	345	77	80	63	51	81	169	91	1455		
	%17	%17	%24	%5	%6	%4	%3	%6	%11	%7		

%: Her yaş gurubundaki o tümör'ün yüzdesi

%: Bütün tümörler içindeki yüzdesi

Tablo 31
Habis tümör olgularımızın yaş dağılımı

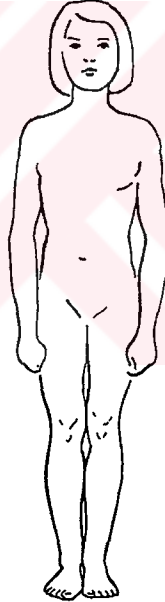
0-4	5-9	10-14
- Retinoblastom (%89)	Lösemi (% 40)	- MSS Tümörleri (% 35)
- Rhabdomyosarkom (% 35)	Lenfoma %51 Hodgkin	- Ewing sarkomu (% 70)
- Wilms tümörü (% 68)		- Osteosarkom (% 58)
- Nöroblastom (% 62)		- Over Tümörleri (Juvenil granülosa hüç.) (% 78)
- Embryonal Karsinom (% 73)		- Tiroid Karsinomu (% 71)
- Hepatoblastom (% 50)		- Nazofarinks karsinomu (%89)
- Teratom (% 89)		



%39
(%50)



%36
(%25)



%25
(%25)

Dünyanın çeşitli bölgelerindeki ülkelerde Wilms tümörü aynı oranda görüldüğünden çocukluk çağı solid tümörleri için birim olarak kabul edilmekte ve bu tümörlerin görülme sıklığı Wilms tümürlü vakaların oranları ile karşılaştırılmaktadır(57). Tablo 32'de CTF patoloji anabilim dalında gözlenmiş çocukluk çağı solid habis tümörlerinin Wilms tümörüne göre relatif sıklığı görülmektedir.

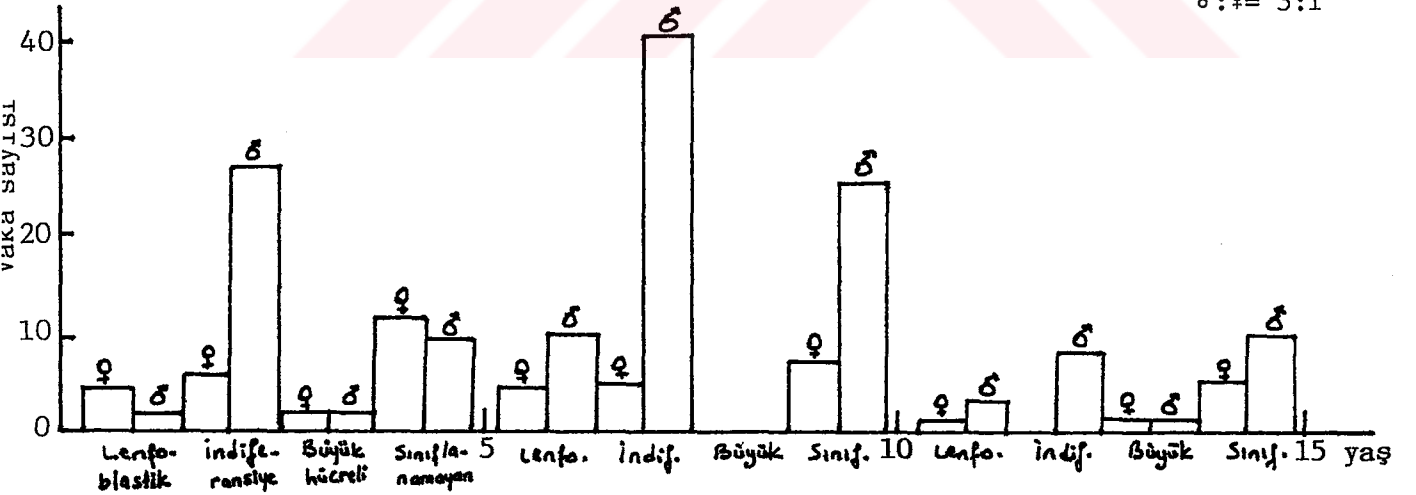
CTF Patoloji anabilim dalında, en çok görülmüş olan habis tümör lenfomalardır. Ancak Hodgkin hastalığı ve Hodgkindışı lenfomaların hepsi bu grupta toplanmışlardır.

Hodgkindışı lenfomalar ayrıca ele alınırsa 0-14 yaş arasında toplam vaka sayısı 186'dır. Şekil 18'de izlendiği gibi bunların % 50'si 5-9 yaşta görülmektedir. Gerikalan vakaların % 35'i 0-4 yaş, % 15'i 10-14 yaş gruplarına dağılmaktadır. Lenfomaların bütün histolojik tipleri her üç yaş gurubunda da erkeklerde daha fazladır. Genel olarak erkek/kız oranı 3/1 şeklindedir. Histolojik sınıflamaya göre NHL vakalarının dağılımı Tablo 33'de görülmektedir.

Tablo 32

CTF Patoloji ABD'da incelenmiş solid çocukluk çağı tümörlerinin Wilms tümörüne göre relatif sıklığı

MSS tümörleri	2.25
Yumuşak doku tümörleri	0.78
Nöroblastom	0.96
Wilms tümörü	1.00
Kemik tümörü	0.63
Retinoblastom	0.81
Diğerleri	3.41
Toplam	1410 vaka



Şekil 18- Nonhodgkin lenfomaların yaşa göre dağılımı

Primer yerleşim yerleri incelendiğinde ise en çok lenf bezlerinde görüldüğü daha sonra batında yerleştiği dikkati çekmektedir (Tablo 34). Burkitt lenfomasının büyük kısmı barsaklar ve batın yerleşimi gösterirken, diğer tipler lenf bezlerinde daha çok ortaya çıkmaktadır.

Tablo 33

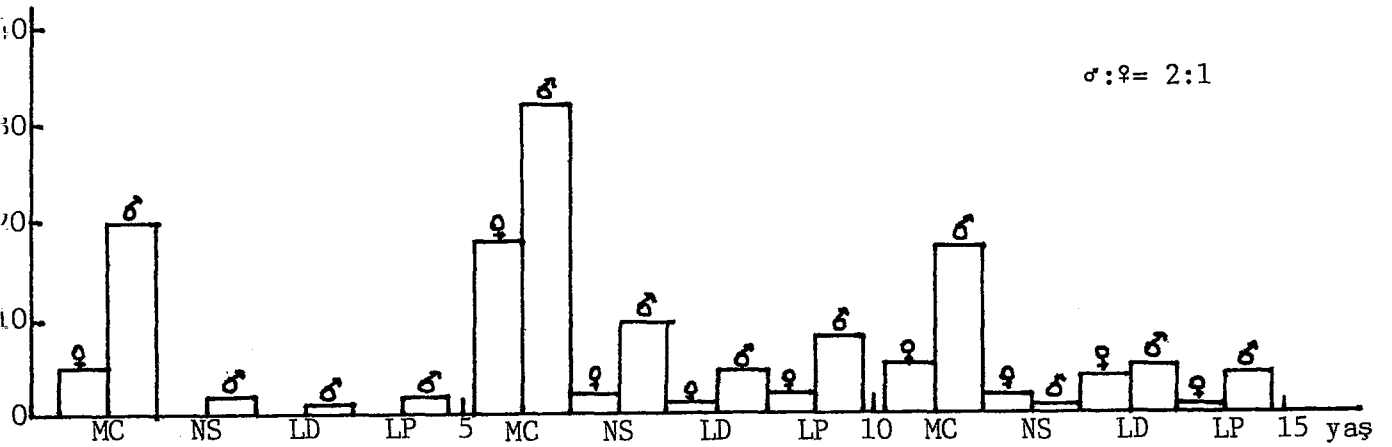
Hodgkindışı lenfomalarda histolojik tiplerin yaşa göre dağılımı

Tip	0-4	5-9	10-14	Toplam	%
1- İndiferansiye lenfoblastik	6	14	4	24	12.90
2- Burkitt lenfoması	28	39	6	73	39.25
3- non-Burkitt lenfoma	5	7	2	14	7.52
4- Büyük hücreli lenfoma	4	-	2	6	3.23
5- Sınıflanamayan	<u>21</u>	<u>33</u>	<u>15</u>	<u>69</u>	<u>37.10</u>
Toplam	64	93	29	186	100

Tablo 34

NHL'larda histopatolojik tiplerin yerleşim yerine göre dağılımı

Tip	Medi- asten	Lenf bezi	Batın	Üroge- nital	Kemik iliği	Diğer	Toplam
Lenfoblastik	1	21	2				24
İndiferansiye	3	15	58	3	2	6	87
Büyük hücreli		5			1		6
Sınıflandırılmayan		<u>41</u>	<u>16</u>	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>8</u>	<u>69</u>
Toplam	4	82	76	4	6	14	186



Şekil 19- Hodgkin hastalığının yaşa göre dağılımı

0-14 yaş gurubunda son 20 yıl içinde 159 Hodgkin hastalığı vakası görülmüştür. Şekil 19'da alt gruplarının, yaşa ve cinsiyete göre görülme oranları izlenmektedir. Vakaların büyük bir kısmı (% 53) 5-9 yaş gurubunda yoğunlaşırken % 21'i 0-4 yaş, % 26'sı 10-14 yaş arasındadır. Hodgkin hastalığına yakalanan erkeklerin sayısı kızların iki katıdır. Histopatolojik olarak değerlendirilebilen 145 vakanın histolojik tiplere göre dağılımı Tablo 35'de izlenmektedir.

Tablo 35

Hodgkin hastalığı histolojik subtiplerinin yaşlara göre dağılımı

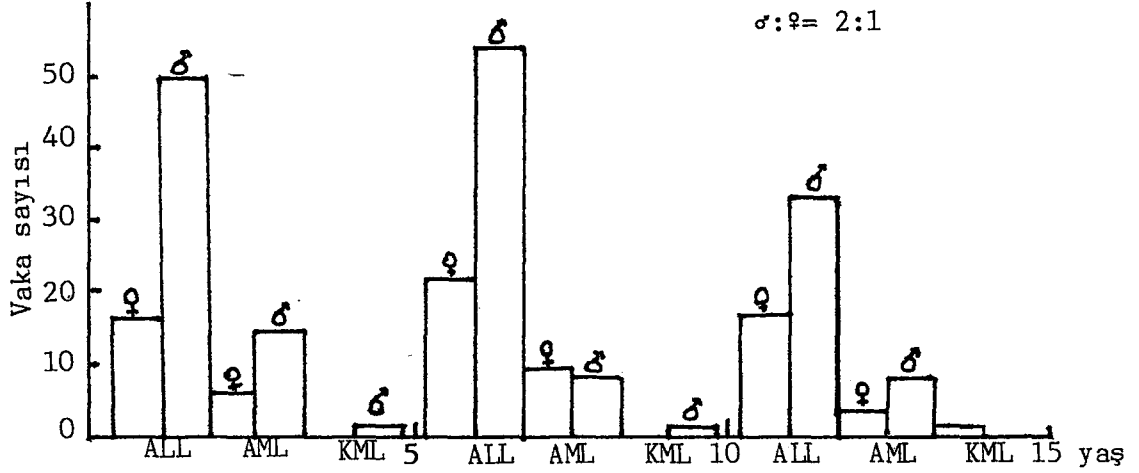
<u>T i p</u>	<u>0-4</u>	<u>5-9</u>	<u>10-14</u>	<u>Toplam</u>	<u>%</u>
1- Mikst tip	25	50	22	97	66.90
2- Nodüler skleroz	2	11	3	16	11.00
3- Lenfosit kaybı	1	5	9	15	10.37
4- Lenfosit üstünlüğü	<u>2</u>	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>17</u>	<u>11.73</u>
Toplam	30	76	39	145	100

Hodgkin hastalığı subtipleri içinde en çok görülen çocukluk çağının bütün yaş gruplarında mikst tip olup, % 67 oranındadır.

1969-1988 yılları arasında görülen çocukluk çağına ait 252 lösemi vakasının ise % 39'u 5-9 yaş, % 36'sı 0-4 yaş, % 25'i 10-14 yaşlar arasındadır (Şekil 20).

Lösemiye yakalanan erkek çocukların kızlara oranı 2/1 şeklindedir.

FAB sınıflamasına göre lösemi vakalarını ayırdığımızda değerlendirmeye elverişli 244 vaka içinde oranlar Tablo 36'daki gibidir.



Şekil 20- Lösemilerin yaşa göre dağılımı

Tablo 36

Lösemilerin histolojik tiplerinin yaşa göre dağılımı

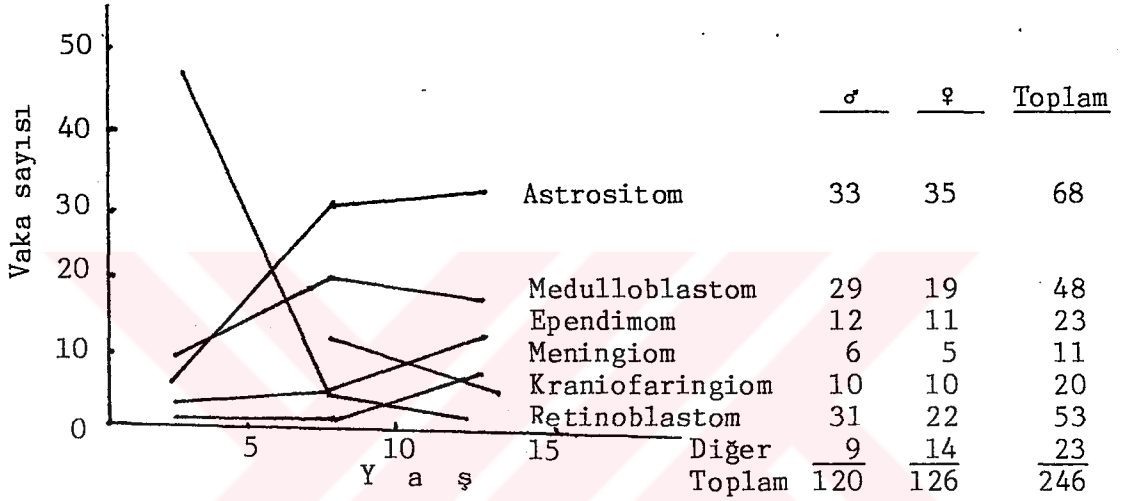
	0-4	5-9	10-14	Toplam
Akut lenfoblastik lösemi	66	76	50	192
Akut myeloblastik lösemi	20	17	12	49
Kronik myeloid lösemi	1	1	1	3
Toplam	87	94	63	244

Görüldüğü gibi % 79 gibi yüksek bir oran ALL'dir. % 20 vaka AML olup, % 1 vakada KML gözlenmiştir.

Çocukluk çağındaki merkezi sinir sistemi (MSS) ve göz tümörleri bir arada incelenmiştir. Bizim 20 yıllık biopsi materyalimiz içinde 246 MSS ve göz tümörü vakası mevcuttur. Bu vakaların 183'ü (% 74.4) beyin tümörleri, 63'ü (% 25.6) göz ve orbita tümörlerinden oluşmaktadır.

MSS tümörlerinin % 44.3'ü 10-14 yaş, % 39.3'ü 5-9 yaş, % 16.4'ü 10-14 yaş arasında izlenmiştir (Şekil 21). MSS tümörleri içinde en çok görüleni astrositomdur. Erkek/kız oranı

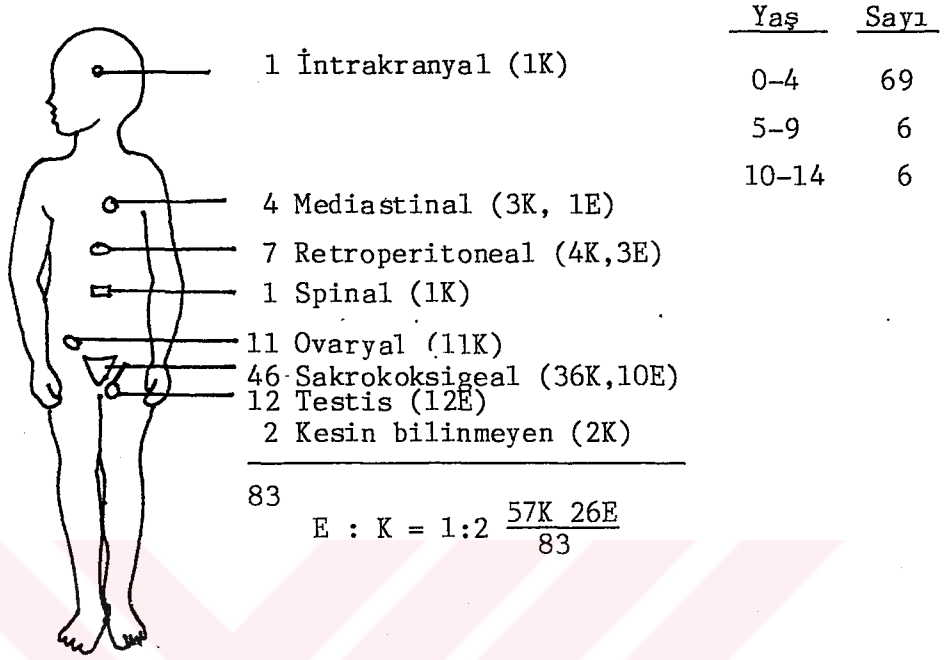
eşit olup, 5-9 ve 10-14 yaş gruplarında daha fazla görülmüştür. Astrositomu medulloblastom izlemekte olup en çok 5-9 yaş gurubunda rastlanmış olup, erkeklerde kızlara oranla 3/2 oranında fazladır. Ependimom ve meningiom gibi diğer tipler yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu tümörlerde erkek kız oranı eşittir. Kraniofaringiom en çok 5-9 yaşta görülmüş olup, yine erkek ve kızlarda aynı sayıdadır (Şekil 21).



ŞEKİL 21- Yaşa göre merkezi sinir sistemi ve göz tümörlerinin dağılımı

Göz ve orbita tümörleri içinde çocuklarda en çok görüleni % 84 oranıyla retinoblastom olmuştur. Bu tümöre yakalananlar da 0-4 yaş gurubunda yoğunlaşmıştır (Şekil 21). Erkek/kız oranı ise 1.5/1 şeklindedir. % 6.34 oranında melanom, % 5 oranında optik gliom görülmüş olup, diğer tümörler çok azdır.

Anabilim dalımızda, çocukluk çağında 81 adet selim ve habis germ hücreli tümör incelenmiştir (Şekil 22). Bunların % 65,4'ü selim, % 34,6'sı ise habistir. 53 selim teratom vakasının % 68'i sakrokoksigeal yerleşimli olup, bunu % 17 oranıyla gonadlar izlemektedir. Diğer bölgelerde daha azdır (Şekil 22). Selim teratomlar, kızlarda erkeklere göre 2.3/1 oranında fazladır. Habis teratomlar ve endodermal sinüs tümörü, yolksak tümörü, embryonal karsinom gibi habis germ hücre-



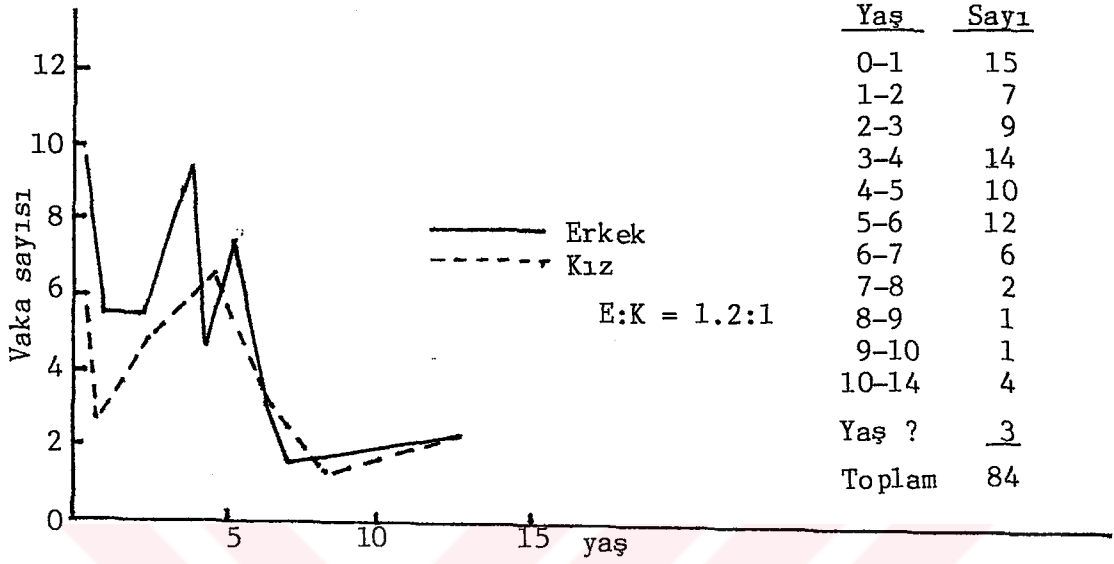
Şekil 22- Germ hücreli tümörlerin yerleri ve yaşa göre dağılımları

li tümörlerin gözlenen toplam sayısı 28'dir. Bunların % 35.7-si sakrokoksigeal yerleşimli, % 50'si gonad kökenli ve az kısmı (% 14.3) diğer bölgelerden kaynaklanmıştır. Erkek/kız oranı 1.15/1'dir.

Germ hücreli tümörler en çok 0-4 yaş gurubunda gözlenmiş olup, bu oran selim teratomlarda % 39.6, habis tümörlerde % 85,7'dir.

Vakalarımız içinde Wilms tümörlerinin sayısı 84'dür. Bunların % 68'i ilk 4 yaş içinde, % 27'si 5-10 yaş arasında % 5 gibi az kısmı ise 10 yaş üstünde görülmüştür (Şekil 23). Erkek/kız oranı 1.2/1 şeklindedir.

Wilms tümörü tanısı olan vakaların preparatları yeniden gözden geçirilerek NWTs'nin önerdiği histopatolojik sınıflamaya göre gruplandırılmıştır (Tablo 37). En çok görülen



Şekil 23- Wilms Tümörleri: 84 vakada yaşa ve cinse göre dağılım

Tablo 37
84 Wilms tümörü vakasında
Histopatolojik sınıflama

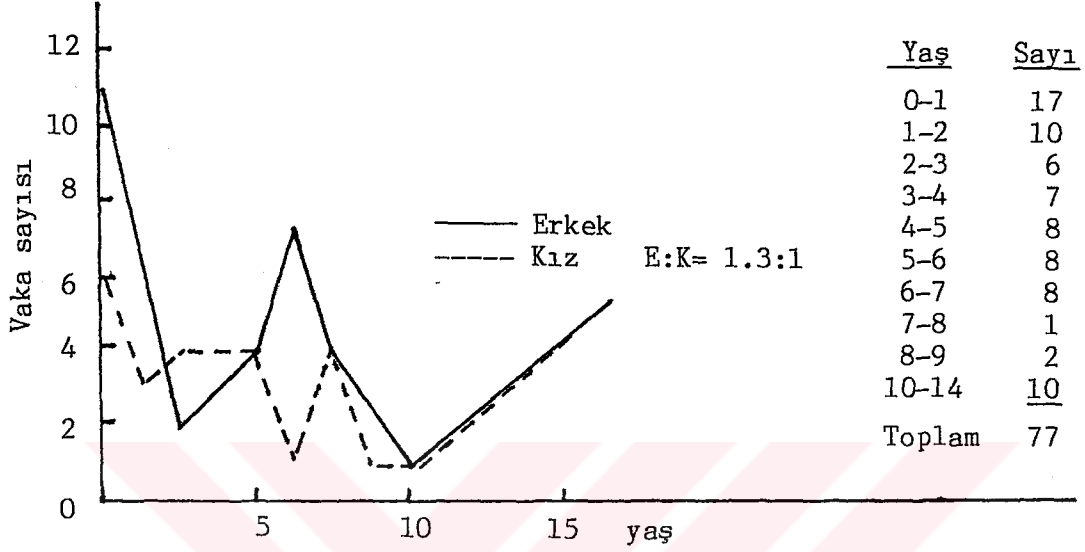
	Erkek	Kadın	Toplam
Blastem üstünlüğü gösteren tip	8	13	21
Epitel üstünlüğü gösteren tip	2	2	4
Stromal üstünlük gösteren tip	10	6	16
Mikst tip	26	17	43
Toplam			84

histolojik tip % 51.2 oranıyla mikst tiptir (Resim 1). Bunu, % 25 oranıyla blastem üstünlüğü (Resim 2), % 19 oranıyla stromal üstünlük gösteren tip (Resim 3) izlemektedir. En az görülen epitel üstünlüğü tipinin oranı % 4.8'dir (Resim 4).

20 yıl içinde çocuklarda 77 nöral crest tümörü incelenmiştir. Bu vakaların % 62'si 0-4 yaş, % 25'i 5-9 yaş, % 13'ü 10-14 yaş arasında dağılmıştır. Erkeklerde kızlara göre 1.3/1 oranında fazla görülmüştür (Şekil 24).

Nöral crest tümörleri primer yerleşim yerleri açısından incelendiğinde en çok batında yer aldığı (% 45.3), bunu % 15.5 oranıyla mediastinal bölgenin izlediği gözlenmiştir.

Diğer bölgelerde oldukça azdır (Tablo 38).



Şekil 24- Nöroblastom: 77 vakada yaşa ve cinse göre dağılım

Tablo 38

Nöroblastom: 77 vakada tümörün saptandığı yer

Yer	Sayı
Abdominal (Adrenal ve retroperitoneal)	38
Mediastinal	13
Pelvik	3
Boyun	2
İntrakranyal	2
Maxiller	1
Karaciğer metastazı	6
Lenf bezi metastazı	8
Yeri bilinmeyen	4
Toplam	77

Nöral crest tümörü tanısı alan vakaların biopsi preparatları da Carachi ve arkadaşlarının kullandığı histopatolojik gradelermeye göre yeniden incelenmiştir (Resim 5,6,7,8). Sonuçlar Tablo 39'da verilmiştir.

Tablo 39
Nöral crest tümörlerinde gradeleme

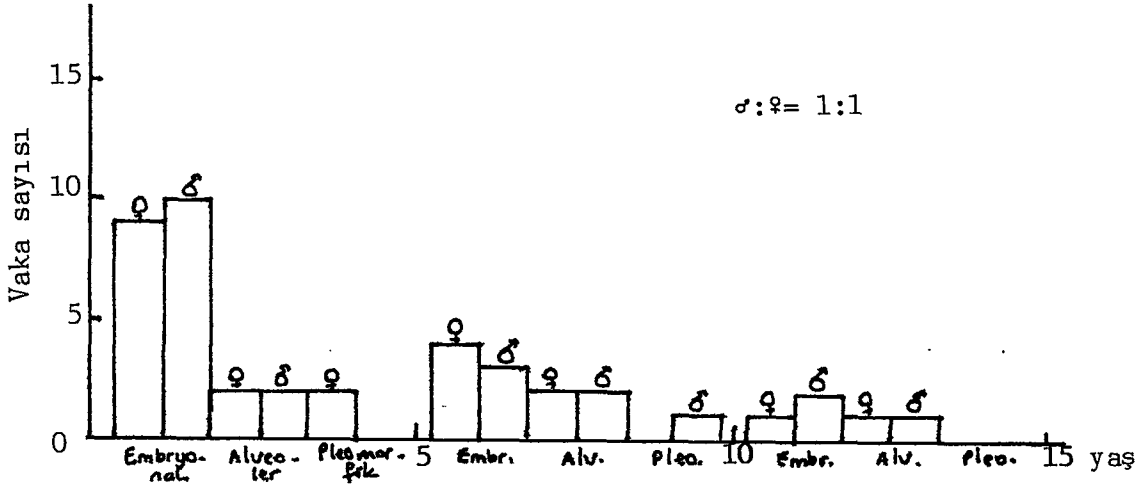
	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>	<u>Toplam</u>	<u>%</u>
Grade I (Ganglionönom)	1	6	7	9.09
Grade II (Ganglionöroblastom)	5	11	16	20.78
Grade III (Diferansiye nöroblastom)	35	15	50	64.94
Grade IV (İndiferansiye nöroblastom)	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>4</u>	<u>5.19</u>
Toplam	46	34	77	100

Kesin tanı almış toplam yumuşak doku sarkomu vaka sayısı 63'dür. Bunlardan 42 vaka (% 67) rabdomyosarkom olup, diğerleri Tablo 40'daki gibi sıralanmaktadır.

Rabdomyosarkomlu vakalar yumuşak doku sarkomlarının % 67'sini oluşturmaktadır. Rabdomyosarkomlu 42 vakanın yaşa ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında 25 vakanın (% 59.5) 0-4 yaş gurubunda, 12 vakanın (% 28.6), 5-9 yaş gurubunda, 5 vakanın ise (% 11.9), 10-14 yaş gurubunda görüldüğü izlenmektedir (Şekil 26). Erkek/kız oranı eşittir.

Tablo 40
Yumuşak doku sarkomları

	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>	<u>Toplam</u>
Rabdomyosarkom	21	21	42
Fibrosarkom	6	3	9
Liposarkom	1	2	3
H.Hemangioendotelyoma	1	2	3
H.Hemangioperisitoma	1	1	2
Leiomyosarkom	1		1
Dermatofibrosarkom		1	1
Mezenkimom	1		1
Böbrekte berrak hücreli sarkom	<u>1</u>	<u>—</u>	<u>1</u>
	33	30	63



Şekil 25- Rabdomyosarkom vakalarının yaşa göre dağılımı

Histopatolojik sınıflamaya göre vakalar incelendiğinde, % 69 gibi oranla rabdomyosarkom vakalarının çoğunun embryonal tip olduğu dikkati çekmektedir. Alveoler tip % 23,8 oranında olup pleomorfik tip çok azdır (% 7.2) (Tablo 41).

Tablo 41

Rabdomyosarkom vakalarında histopatolojik sınıflama

	<u>Erkek</u>	<u>Kız</u>	<u>Toplam</u>
Embryonal tip	15	14	29
Alveoler tip	5	5	10
Pleomorfik tip	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Toplam	21	21	42

Tablo 42'de ise rabdomyosarkom vakalarında tümörün yerleşim yerine göre dağılımı görülmektedir.

Diğer çocukluk çağı yumuşak doku sarkomları oldukça az olduğundan daha ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Çocukluk çağının habis kemik tümörleri, 20 yıllık ma-

teryalimiz içinde 51 vakada saptanmıştır. Histolojik tiplere göre vakaların dağılımı Tablo 43'teki gibidir.

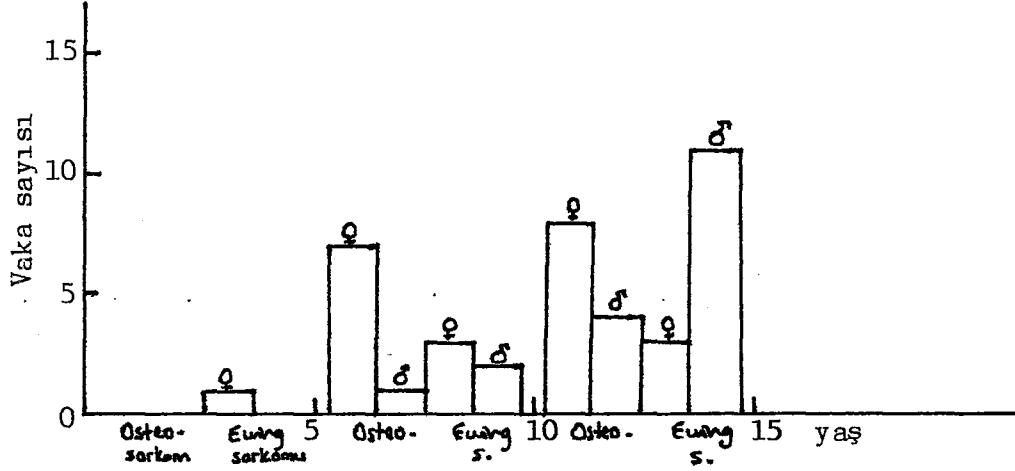
Tablo 42
Rabdomyosarkom vakalarında yerleşim yeri

<u>Y e r</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Göğüs-batın bölgesi	17	40.48
Genitoüriner sistem	9	21.43
Baş-boyun bölgesi	7	16.67
Ekstremiteler	4	9.52
Bilinmeyen	<u>5</u>	<u>11.90</u>
Toplam	42	100

Tablo 43
Habis kemik tümörleri

<u>Histolojik Tip</u>	<u>Kız</u>	<u>Erkek</u>	<u>Toplam</u>	<u>%</u>
Ewing sarkomu	7	13	20	39.21
Osteosarkom	15	5	20	39.21
Kondrosarkom	3	2	5	9.80
Diğer	<u>5</u>	<u>1</u>	<u>6</u>	<u>11.88</u>
Toplam	30	21	51	100

Eşit sayıda görülen ve ikisinin toplamı habis kemik tümörlerinin % 78.42'sini oluşturan Ewing sarkomu ve osteosarkom vakaları ayrıca incelenmiştir. Bu tümörlerin çocukluk çağında yaş ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 26'da görülmektedir. 0-4 yaş gurubunda bir Ewing sarkomu vakası vardır. Her iki kemik tümörüne yakalanan vakalar 5-9 ve 10-14 yaşlarda daha çok görülmüştür. 5-9 yaş gurubunda % 25 Ewing sarkomu, % 40 osteosarkom vakası, 10-14 yaş arasında ise % 70 Ewing sarkomu, % 60 osteosarkom vakası mevcuttur.



Şekil 26- Habis kemik tümörlerinin yaşa göre dağılımı

Ewing sarkomlu vakaların yerleşim yerine göre kız ve erkeklerde dağılımı Tablo 44, osteosarkomlu vakaların yerleşim yerine göre dağılımı Tablo 45'de gözden geçirildiğinde, Ewing sarkomlu % 90 vakanın uzun kemiklerde yani femur, humerus ve tibiada, % 10 vakanın yassı kemiklerde (pelvis ve vertebra) ortaya çıktığı dikkati çekmektedir. Osteosarkomların hepsi uzun kemiklerde gözlenmiş olup, humerus, femur ve tibiada yerleşim gösterenlerin sayısı eşittir.

Tablo 44

Ewing Sarkomu: 20 vakada yaş, cins ve yerleşim yerine göre dağılım

Yaş	Sayı/Cins	Y e r
0-4	1 ♀	Femur 1
5-9	2 ♂ 3 ♀	Pelvis 1
		Femur 1
		Tibia 1
		Humerus 1
		Maksilla 1
10-14	11 ♂ 3 ♀	Humerus 4
		Femur 4
		Tibia 2
		Pelvis 1
		Vertebra 1
		Bilinmeyen 1
Toplam	20 ♂:♀= (2:1)	20

Tablo 45

Osteosarkom: 20 vakada yaş, cins ve yerleşim yerine göre dağılım

<u>Yaş</u>	<u>Sayı/Cins</u>	<u>Y e r</u>	
5-9	1 ♂	Humerus	5
	7 ♀	Femur	3
10-14	4 ♂	Tibia	6
	8 ♀	Femur	2
		Humerus	1
		Bilinmeyen	
Toplam	20 ♂:♀= (1:3)		20

Ewing sarkomu erkeklerde kızların iki katı oranında görülürken, osteosarkom kızlarda erkeklerin üç katı oranında ortaya çıkmıştır.

Anabilim dalımızda, 20 yıllık materyal içinde daha az rastlanan çocukluk çağı habis tümörlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 46'da görülmektedir. Karaciğer tümörleri 12 vakada (% 0,82) görülmüş olup, hepatoblastom ve hepatokarsinom eşit sayıdadır. Karaciğer tümörleri kız ve erkeklerde eşit sayıda izlenmiştir. Over tümörlerinde teratomdan sonra en çok görülen çocukluk çağı tümörü juvenil granülosa hücreli tümördür. Bunu disgerminom ve tekoma izlemektedir. Çocukluk çağında teratom dışı testis tümörleri çok az olup, tek androblastom ve tek leydig hücreli tümör vakası mevcuttur. Habis tümörler içinde kabul edilen Histiositosis X tanısı almış 12 vaka bulunmaktadır. Bunlardan 5 vaka (% 42) eozinofilik granülom, 2'şer vaka Letterer-Siwe ve Hand-Schüller-Christian Hastalığı (% 18'er) olarak değerlendirilmiş olup, 3 vaka (% 40) sınıflandırılmamıştır. Çocuklarda en sık görülen habis cilt karsinomu epidermoid karsinom olmuştur (% 0,76). Bunu habis melanom izlemektedir (% 0,48). Diğer organlardan nazofarinks karsinomu % 0,55, tiroid karsinomu % 0,34, gastrointestinal kanal karsinomları % 0,27, bronş karsinomu % 0,14, meme karsinomu % 0,20 oranında gözlenmiştir. Parotisin muko-

Tablo 46

CTF Patoloji ABD'da 1969-1988 yılları arasında incelenmiş çocukluk çağı habis tümörlerinin az görülenlerinin yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

	0-4			5-9			10-14			Toplam			Toplam %
	♂	♀	T.	♂	♀	T.	♂	♀	T.	♂	♀	lam	
Karaciğer													
Hepatoblastom	2	2	4	1	1	1	1		1	3	3	6	
Hepatokarsinom	1	1	2	1	1	3	3		3	4	2	6	
Toplam	3	3	6	2	2	4	4		4	7	5	12	0.82
Over													
(Teratom dışı)													
Juv. granülosah.li tm.		1	1	1	1		3	3		5	5		
Disgerminom							3	3		3	3		
Tekoma							1	1		1	1		
Toplam		1	1	1	1		7	7		9	9		0.61
Testis (teratom dışı)													
Androblastom				1	1					1		1	
Leydig hücreli tm.				1	1					1		1	
Toplam				2	2					2		2	0.13
Histositosis X													
Eosinofilik granülom	2		2	2	2		1	1	4	1	5		
Letterer Siwe H.	1	1	2						1	1	2		
Hand-Schüller-Christian		1	1	1	1					2	2		
Sınıflanamayan	1	1	2	1	1				1	2	3		
Toplam	4	3	7	2	2	4	1	1	6	6	12		0.82
Cilt													
Epidermoid kar.		1	1	5	2	7	3		3	8	3	11	0.76
M.melanom		2	2	1	2	3	2		2	3	4	7	0.48
Nazofarenks kar.				2		2	5	1	6	7	1	8	0.55
Tiroid karsinomu				1	1	2	1	2	3	2	3	5	0.34
LB metastaz				2		2	5	1	6	7	1	8	0.55
Gastrointestinal kar.				1		1	2	1	3	3	1	4	0.27
Bronş karsinomu				1		1	1		1	2		2	0.14
Mukoepidermoid kar.				1		1	1		1	2		2	0.14
Malign timoma					1	1					1	1	0.07
Meme karsinomu							1	2	3	1	2	3	0.20
Sürrenal karsinom	1		1							1		1	0.07
Böbrek berrak h.li kar.	1		1							1		1	0.07
Habis dev hücreli tendon tm.					1	1					1	1	0.07
TOPLAM	9	10	19	18	12	30	25	15	40	52	37	89	7.4

epidermoid karsinomu, % 0,14 oranındadır. 1'er vaka (% 0,07) sürrenal karsinomu, böbrek karsinomu ve habis timoma incelenmiştir. 8 vaka (% 55)'da ise lenf düğümünde primeri belli olmayan metastatik tümör saptanmıştır.

Daha önce incelenmiş çocukluk çağı habis tümörleri içinde 169 vaka (% 11.6) indifferansiye habis tümör tanısı almış olup, bunların bir kısmının yuvarlak hücreli, bir kısmının fusiform hücreli tümörler olduğu belirtilmişti. Bazıları ise yalnızca habis tümör tanısı almıştı. Bunlar içinde incelemeye elverişli olan 104 vakanın preparatları yeniden gözden geçirilmiştir. 65 vaka çeşitli nedenlerle çalışma dışı tutulmuştur (Tablo 46). Bu tümörleri diferansiye etmek amacıyla basit histokimyasal ve immunhistokimyasal boyama yöntemleri uygulanmıştır. Tablo 47'de immunohistokimyasal ve diğer özel boyalarla elde edilen sonuçlar gösterilmiştir.

Tablo 46
Çocukluk çağı indifferansiye habis tümörlerinde çalışmaya alınmayan vakalar

Aynı Hasta	Blok Yok	Doku Yetersiz	Sonuç
5	15	18	-
	17	4	Yuvarlak hücreli habis tümör
	6		Fusiform hücreli habis tümör
5	38	22	Toplam: 65 vaka

11 fusiform, 7 yuvarlak hücreli tümörden oluşan 18 vaka içinde, uygulanan immunohistokimyasal yöntemle 15 vaka Desmin (+) boyanmıştır (Resim 9, 10,12,13). Bu 15 vaka ve immunperoksidaz uygulanamayan 3 vaka morfolojik özelliklerinden dolayı kas kökenli sarkom olarak değerlendirilmiştir. Bu vakalarda diğer boya yöntemlerinin

sonuçları Tablo 48'de görülmektedir. 6 vaka PAS (+) boyanmıştır (Resim 11).

17 yuvarlak hücreli tümör vakasından 15'i LCA ile pozitif boyanmış ve lenfoma olarak yorumlanmıştır (Resim 14, 15). Boya uygulanamayan 2 vaka da morfolojik ve klinik özellikleri nedeniyle bu guruba alınmıştır.

13 yuvarlak hücreli tümör NSE ile pozitif boyanma göstermiştir (Resim 17,18,19,20). Bu tümörler uygulanan diğer immunohistokimyasal antikorlarla negatifti. 3 vaka PAS (+)dir. Bu tümörler nöral crest tümörü olarak değerlendirilmiştir.

10 vakadan 6 tanesinde hücreler keratin ve vimentin ile pozitif boyandığı için, batında yerleşim gösteren bu tümörler Wilmstümörü olarak değerlendirilmiştir.

Ekstremitelerde yerleşim gösteren yuvarlak hücreli tümörlerden ise 2 tanesinde tüm hücreler NSE ile kuvvetli pozitif, 5 tanesinde ise bazı hücreler pozitif boyanmıştır (Resim 21,22). Bu tümörlerin Ewing sarkomu oldukları düşünülmüştür. Bunların üçü kemik kaynaklı olduklarından, Ewing sarkomu tanısı kesinlik kazanmış, ancak 6 vaka yumuşak doku yerleşimli olduğundan kemik dışı Ewing sarkomu mu veya primitif nöroepitelyoma mı olduğu tartışmalı kalmıştır. Bu grupta 8 vaka PAS (+) boyanma özelliği göstermiştir (Resim 23). Beyin yerleşimli olan 4 yuvarlak hücreli tümör ise NSE ile kuvvetli (+), bir tümör ise zayıf pozitif boyanmış olup, primitif nöroepitelyal tümör olarak tanımlanmışlardır (Resim 24,25). 1 vakaya bloğu olmadığı için özel boya yapılamamış ancak yerleşim yeri ve morfolojik özellikleri nedeniyle aynı tanıyı almıştır.

Az diferansiye karsinom olduğu düşünülen 2 yuvarlak hücreli tümör ise keratin antikoru ile pozitif olduğundan tanı desteklenmiştir.

6 fusiform hücreli tümörden 3 vaka Desmin ve S-100 negatiftir. Masson ve Retikulum gibi basit histokimyasal boyalarla desteklenen bu morfolojik özellikleri ve klinik bulguları gözönüne alınarak fibrosarkom olarak değerlendirilmiştir (Resim 26,27).

2 vakada hücrelerin bir kısmı keratin, bir kısmı vimentin (+) olup, morfolojik özellikleriyle birlikte değerlendirildiğinde, sinovyal sarkom tanısı almıştır (Resim 28,29,30). 2 vaka ise immunohistokimyasal yöntemle hiç bir antikora (+) boyanma göstermemiş olup, taze doku olmadığı için yağ boyası yapılamadığı halde, morfolojik özellikleri nedeniyle

Tablo 47- Çocukluk sağı indiferansiye habis tümörlerinde yardımcı yöntemlerle elde edilen sonuçlar

Vaka Sayısı	Cins	İmmün Peroksidaz Reaktifliği										Basit Hıstokimyasal Boyalar				Boya Gereki- medii	Blok Yok	S o n u ç
		♂	♀	Ker.	Vim.	Des.	S-100	NSE	LCA	Mür.	PAS	Mas.	V.Gi.	Ret.	PTAH			
18 (11 fusiform) (7 yuvarlak hücreli)	15	3	2(-)	1(+)	11(+)	4(+)	2(-)	3(-)	3(-)	1(-)	7(+)	2	1	2	1	2	1	Kas kökenli sarkom
17 ((Yuvarlak hücreli)	12	5	1(-)	1(+)	1(-)	2(-)	15(+)	2(-)	15(+)	1(+)	1(+)	1			2		Lenfoma	
13 (Yuvarlak hücreli)	11	2	3(-)	1(-)	2(-)	1(+)	12(+)	5(-)	5(-)	1(+)	3(+)	1					Nöral crest tümörü	
10 (Yuvarlak hücreli)	7	3	4(+)	4(+)	2(-)	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)				2	2	Wilms tümörü	
9 (Yuvarlak hücreli)	6	3	1(-)	4(-)	4(-)	2(+)	5(+)	3(-)	7(+)	2(+)	7(+)				2	2	Ewing sarkomu veya peri-feriknöroepitelyoma	
6 (Yuvarlak hücreli)	2	4	2(-)	2(-)	2(-)	1(+)	4(+)	1(+)	3(-)	1(+)	3(-)				1	1	MSS'nin primitif nöroepitelyal tümörü	
2 (Yuvarlak hücreli)	1	1	2(+)	1(-)	1(-)	1(+)	4(+)	1(+)	3(-)	1(+)	3(-)				1	1	Karsinom	
6 (Fusiform hücreli)	4	2	2(-)	1(-)	2(-)	1(-)	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	4(-)	1(-)	3(+)	1(-)	1	2	Fibrosarkom
2 (Fusiform hücreli)	1	1	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)				1	1	Liposarkom	
2 (Fusiform hücreli)	2	2(+)	2(+)	2(-)	2(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1(-)	1					Sinovyal sarkom	
1 (Fusiform hücreli)	1	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)						Malign fibröz histositom	
1 (Fusiform hücreli)	1	1	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)	1(+)						Malign Schwannom	
3 (Yuvarlak hücreli)	1	2	1(-)	2(-)	2(-)	1(+)	2(-)	2(-)	2(-)	1(-)	1(-)	1			2		İndiferansiye yuvarlak hücreli habis tümör	
4 (Fusiform hücreli)	1	3	4(-)	4(-)	4(-)	1(+)	3(-)	2(-)	2(-)	1(-)	2(-)	2			1		İndiferansiye fusiform hücreli habis tümör	
94 Toplam	64	30	18	8	38	12	43	35	5	30	15	6	9	4	12	5		

(+) Tüm hücrelerde boyanma, (-) Bazı hücrelerde boyanma veya zayıf boyanma, (D)= Doku boyama sırasında döküldü.

liposarkom olarak yorumlanmıştır. Fusiform hücreli bir tümör vimentin ve müramidaz (+) olduğu için, düşünülen habis fibröz histositom tanısı kesinleşmiştir.

Bir fusiform hücreli tümör ise S-100 ile zayıf, NSE ile kuvvetli (+) boyanmış olup, morfolojik yapısı Schwan - nom'a uymaktadır.

Blokları olmadığı için yardımcı yöntem uygulanamayan ancak histopatolojik bulguları kesin uyan 3 vaka germ hücreli tümör 2 vaka lösemi, 1'er vada Hodgkin hastalığı, epidermoid karsinom, koroid nevüsü, fibromatozis ve dura sarkomu tanıları almışlardır.

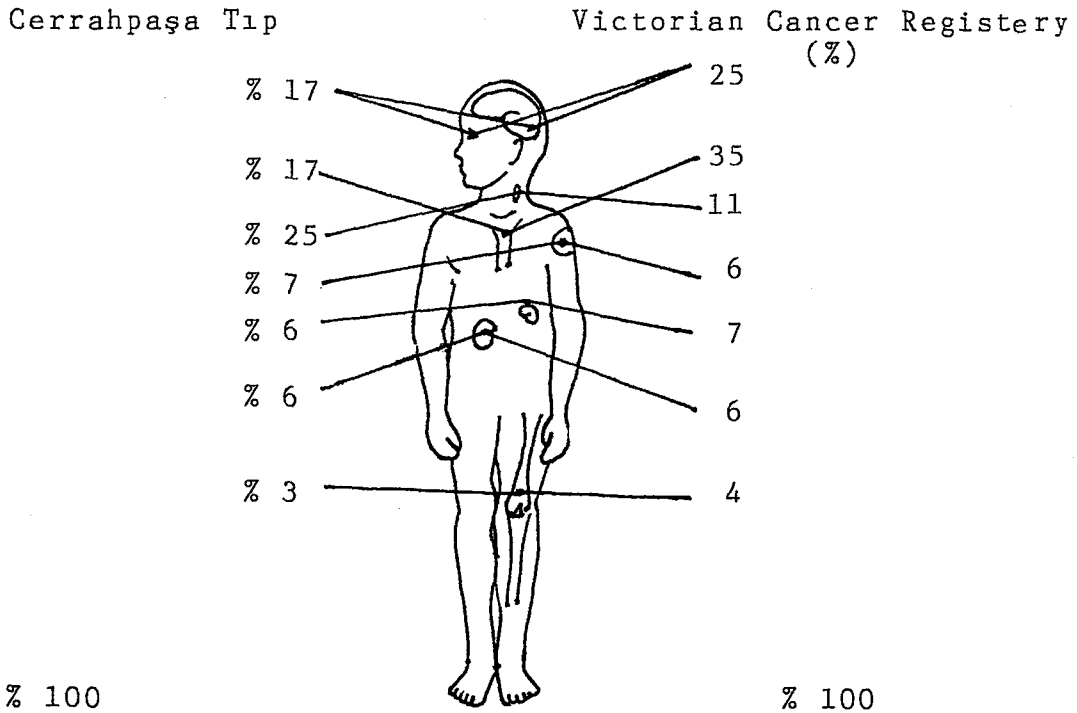
Yuvarlak hücreli indifferansiye tümör tanısı almış 3 vaka ve fusiform hücreli indifferansiye tümör denmiş 4 vaka immunohistokimyasal olarak tüm antikolar için negatif boyanma gösterdiğinden daha ileri bir tanıya gidilememiştir.

Tablo 48- Bazı ülkelerde çocukluk çağı habis tümörlerinin görülüş oranları

Tümör Tipleri	n=	Cerrahpaşa Patoloji 1969-1988	NCI (Bet- hesda)ABD 1969-1971	Manchester İngiltere 1954-1977	Torino İtalya 1967-1978	Quenland Avustralya 1973-1979	Riyad S.Arabistan 1977-1982	Ibaden Nijerya 1960-1972	Hacettepe Türkiye 1972-1988
		1455	1925	2442	870	454	3076	600	1325
Lösemiler		17.4	33.8	33.1	33.4	31.7	25.3	4.5	24.9
MSS tümörleri		12.4	19.2	22.5	20.6	19.8	15.2	2.2	15.0
Lenfomalar		23.8	10.6	8.4	10.6	11.9	27.7	58.8	24.3
Yumuşak doku tümörleri		4.3	6.8	6.0	6.1	6.2	3.8	6.3	6.9
Nöroblastom		5.3	7.7	6.5	7.0	7.7	4.6	2.6	7.0
Wilms tümörü		5.5	6.3	5.4	4.5	6.4	5.2	5.6	6.8
Kemik tümörleri		3.5	4.5	4.7	4.3	4.8	3.8	3.5	3.3
Retinoblastom		4.5	2.7	3.0	2.8	4.4	7.6	7.3	2.2
Diğer		18.8	8.4	10.4	10.7	7.1	6.8	10.2	9.6

TARTIŞMA

1969-1988 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda gözlenen 0-14 yaş grubuna ait 2628 tümör vakası içinde 1455'i (% 55.36) habis olarak değerlendirilmiştir. Biopsi materyalimiz içindeki habis Ç.Ç.T.lerinin histolojik gruplara göre oranları 1960-1969 yılları arasında 1023 tümör olgusunun incelendiği Victorian Cancer Registry'nin(57) oranları ile karşılaştırıldığında (Şekil 27), bizim vakalarımızda en çok görülen lenfomaların İngiltere'de % 11 oranıyla 3. sırada yer aldığı görülmektedir. Onlarda en çok görülen (% 35) habis tümör olan lösemiler ise bizim çalışma-



Şekil 27- Çocukluk Çağı Habis Tümörleri

mızda % 17.4 oranıyla 2. sırada yer almıştır. Victorian Cancer Registry'de % 25 oranıyla 3. sırada izlenen MSS ve göz tümörleri yine bizim vakalarımızda % 17 oranıyla 3. sıradadır. Solid tümörler içinde Wilms tümörü literatür ile aynı orandadır. Nöroblastom İngiltere'de % 7 oranında olup, bizde % 6 gibi daha az oranda izlenmiştir. aynı şekilde yumuşak doku sarkomları literatürde % 6 iken, bizim çalışmamızda % 7, habis kemik tümörleri de literatürde % 4 iken, bizde % 3 oranında bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızın İngiltere'deki bu merkezle farklı olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bu merkezin araştırması eski yıllara ait 9 yıllık kayıtlara dayanmaktadır. Birkaç değişik bölgedeki ülkelerin daha yeni ve geniş kapsamlı araştırmalarındaki Ç.Ç.T. oranları(36) ile de sonuçlarımız karşılaştırılmıştır (Tablo 48). Lösemiler gelişmiş ülkelerde % 30-33 arasında bir oran göstererek Ç.Ç. habis tümörleri içinde 1. sırayı alırken, Afrika'da % 4.5 gibi çok düşük bir oranda, S.Arabistan'da ise % 25.3 oranında görülmektedir. Türkiye'de daha önce yapılmış Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji bölümünün çalışmasında lösemiler % 24.9 oranıyla batı ülkelerine yakın bulunmuştur(36). Bizim materyalimizde % 17.4 oranıyla batı ülkelerinden ve Hacettepe'den düşük bir oranda görülmüş olmasının nedeninin, Çocuk kliniğinde takip edilen tüm lösemi vakalarının kemik iliği aspirasyon preparatlarının özellikle 1983 yılı öncesinde Patoloji Anabilim Dalına gönderilmemesinden dolayı olduğu düşünülmüştür.

Batı ülkelerinde ve S.Arabistan'da % 12-20 arasında değişen oranlarla 2. sırada yer alan MSS tümörleri, Nijerya'da % 2.2 gibi düşük bir orandadır. Bizim vakalarımız içinde % 12.4 oranında olup, diğer batı ülkeleri ile uyumludur. Hodgkin dışı lenfomalarla Hodgkin hastalığı vakalarının birarada değerlendirildiği çalışmalarda gelişmiş ülkelerde lenfomaların % 8-11 arasında olup, 3. sırada yer aldığı izlenmektedir. S.Arabistan'da % 27.7 ve Nijerya'da % 58.8 oranıyla

lenfomalar en çok görülen Ç.Ç. habis tümörüdür. Çalışmamızda % 25 oranıyla lenfomalar 1. sıradadır. Bu özellik gelişmemiş ülkelerdeki dağılıma benzemektedir. Ancak Türkiye'de diğer merkezlerde yapılan ve klinikte gözlenen çocuk hastalara dayalı araştırmalarda lenfomalar lösemilere yakın bir sayıyla, onun ardından 2.sırada gelmektedir(36). Bizim çalışmamız CTF Patoloji ABD'da gözlenen biopsi materyaline dayanmakta olup, klinikteki görülme oranları alınmamıştır.

Yumuşak doku habis tümörleri batılı ülkelerde ve Nijerya'da % 6 civarındadır. S.Arabistan'da daha düşüktür. Bizim çalışmamızda, indiferansiye habis tümör grubundaki vakaların diferansiye edilmesi ile, % 7 oranına yükselmiştir.

Nöral crest tümörleri yine batılı ülkelerde % 7 civarındadır. Gelişmemiş ülkelerde ise daha düşüktür. Vakalarımız içinde % 6 oranında görülmüştür.

Dünya'da tüm ülkelerde hemen aynı oranda görüldüğü için Ç.Ç. solid tümörleri için birim olarak alınan Wilms tümörü gerçekten batı ve doğu bütün ülkelerde % 4,5 ile % 6,4 arasındadır. Çalışmamızda Wilms tümörü oranı % 5,5 ile diğer ülke sonuçları ile uyumluluk göstermiştir.

Habis kemik tümörleri tüm ülkelerde % 3,5-4,8 arasında gözlenmiş olup, bizim materyalimizde % 3,7 oranında bulunmuştur. Bu oran da diğerleri ile uyumludur. Göz tümörleri içinde çocuklarda en çok görülen retinoblastom batı ülkelerinde daha düşüktür. Bu ülkelerde % 2.7-4.4 arasında görülürken, Arabistan ve Nijerya'da % 7.5 civarındadır. Vakalarımız arasında % 4.5 oranında retinoblastom mevcuttur. Bu oran batı ülkeleri ile gelişmemiş ülkeler arasında olup, batılı ülkelere biraz daha yakındır.

Çeşitli ülkelerde görülme sıklığı aynı olan Wilms tü-

mörüne göre solid Ç.Ç.T.lerinin oranları Tablo 49'da gösterilmiştir. MSS tümörleri, nöral crest ve habis kemik tümörleri batılı ülkelerden daha az orandadır. Bu tümörlerin relatif sıklıkları Nijerya'daki sıklıklarına göre daha fazladır. Yumuşak doku tümörleri diğer ülkelerle aynı oranı göstermektedir. Retinoblastom, S.Arabistan dışında bütün ülkelere göre yüksek bir relatif oranda göstermiştir.

Çocukluk çağında, tümör gruplarının en çok görüldüğü yaş grupları da coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. İngiltere'deki kanser kayıtlarına göre retinoblastom, hepatoblastom, nöroblastom, Wilms tümörü, testisin embryonal karsinomu, teratomlar, lösemiler ve MSS tümörleri en çok 0-4 yaş grubunda, lenfomalar, Ewing sarkomu en çok 5-9 yaş grubunda, hepatokarsinom, tiroid karsinomu, osteosarkom, kondrosarkom en çok 10-14 yaşlar arasındaki çocuklarda izlenmiştir. Yumuşak doku sarkomları her üç yaş grubunda da yakın sıklıktadır(57). Bizim çalışmamızda retinoblastom, rabdomyosarkom, Wilms tümörü, nöroblastom, embryonal karsinom, hepatoblastom, teratom 0-4 yaş grubunda en çok görülmekte olup, İngiltere'deki sonuçlarla uyumludur. Lenfomalar 5-9 yaşta en çok gözlenmiş olup, bu da literatürle uyum göstermektedir. Ancak literatürde 0-4 yaşta daha çok görülen lösemiler bizim vakalarımız içinde en çok 5-9 yaş grubunda izlenmiştir. Bizde MSS tümörleri 10-14 yaşta en çok görülürken, literatürde bu tümörler 0-4 yaşlar arasında fazladır. Osteosarkom ve tiroid karsinomunun 10-14 yaşta daha çok görülmesi İngiltere'deki dağılımla aynıdır. Ewing sarkomu onların sonuçlarına göre 5-9 yaşta daha çokken, bizim materyalimiz içinde 10-14 yaş grubunda yoğunlaşmaktadır. Ayrıca bizim vakalarımız içinde over tümörleri venazofarinks karsinomu çocuklarda en çok 10-14 yaş arasında görülmüştür.

CTF Patoloji Anabilim Dalında incelenen Ç.Ç. habis tümörlerinin % 39'u 0-4 yaş, % 36'sı 5-9 yaş, % 25'i de 10-14

Tablo 49- Bazı Ülkelerde Ç.Ç. Habis Tümörlerinin Wilms Tümörüne Göre Relatif Sıklığı

V A K A	NCI							
	(Bethasda) ABD (1070)	Manchester İngiltere (1228)	Torino İtalya (687)	Quensland Avustralya (256)	Riyad S.Arabistan (282)	Ibaden Nijerya (485)	Hacettepe Türkiye (1562)	CTF Türkiye (1410)
MSS Tümörleri	3.06	4.13	4.59	3.10	2.94	0.39	2.20	2.17
Yumuşak Doku Tümörleri	1.07	1.10	1.36	0.97	0.74	1.12	1.01	1.17
Nöroblastom	1.22	1.19	1.56	1.21	0.90	0.46	1.02	1.00
Wilms Tümörü	0.0	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Kemik Tümörü	0.71	0.86	0.95	0.76	0.74	0.45	0.49	0.63
Retinoblastom	0.43	0.55	0.62	0.69	1.48	1.31	0.32	0.81
Diğerleri	1.35	1.92	2.41	1.10	1.29	1.82	1.43	3.41

yaş arasındadır. 10-14 yaş grubunun oranı literatürle benzerdir. 0-4 yaşta tümörlerin görülme sıklığı literatürle uyumlu ancak bizim vakalarımızda oran daha düşüktür. 5-9 yaştaki tümörlerin oranı da vakalarımızda daha yüksektir.

Anabilim Dalımızda en çok görülen Ç.Ç. habis tümörü olan lenfomaların % 54'ü Hodgkindışı lenfomalar (NHL), % 46'si ise Hodgkin hastalığı tanısını almıştır. Bu oran ABD'de % 60, NHL % 40 Hodgkin hastalığı(67), Avustralya'da % 75 NHL, % 25 Hodgkin Hastalığı(57) şeklindedir. 20 yıllık vakalarımız içinde çocuklarda NHL'ların diğer ülkelere göre daha az oranda, Hodgkin hastalığının ise daha fazla oranda olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda NHL'ların % 50'si 5-9 yaş, % 35'i 0-4 yaş, % 15'i ise 10-14 yaş grubunda izlenmiştir. ABD'deki CCS Grubunun çalışmasında % 34.3 vaka 0-4 yaş, % 28.8 vaka 5-9 yaş, % 36.9 vaka ise 10-14 yaş grubunda görülmüştür(66). Vakalarımızda, NHL'ların 0-4 yaş grubundaki görülme oranı ABD'deki orana yakındır, ancak 5-9 yaşta daha fazla ve 10-14 yaşta daha azdır.

Jones'a göre NHL'larda erkek/kız oranı 2,6/1(57), ABD'deki çalışmaya göre ise 4/1 şeklindedir(66). Bizim sonuçlarımızda 3/1 şeklinde olup, literatüre yakındır.

NHL vakalarının histolojik gruplara göre dağılımına bakıldığında, % 39,25 oranıyla Burkitt lenfoması en fazla görülmüş, bunu % 12.90 ile indiferansiye lenfoblastik, % 7,53 oranıyla non-Burkitt lenfoma ve % 3.23 ile Histiositik lenfoma izlemiş olup, % 37.9 vaka ise teknik nedenler veya morfolojik yapısı nedeniyle bu gruplara sokulamamıştır. CCS grubunun çalışmasında en çok lenfoblastik lenfoma, daha sonra sırayla non-Burkitt lenfoma, Burkitt lenfoması ve Histiositik lenfoma görülmüştür(66). Bizim vakalarımızın dağılımı ABD'da-

ki histolojik tiplerin dağılımı ile tamamen ters oranlardadır.

Çalışmamızda NHL'ların primer ortaya çıktığı yer açısından birinci sırayı lenf bezleri % 44 oranıyla almış, bunu % 41 oranıyla batın bölgesi izlemiştir. Diğer bölgeler daha az görülmüştür. ABD'de en çok batında, daha sonra lenf bezlerinde rastlanmıştır(66). Yerleşim yerleri açısından literatürle farklılık gözlenmiştir.

Çalışmamızda, incelenen 159 Hodgkin hastalığı vakasının % 53'ü 5-9 yaş grubunda, % 26 sı 10-14 yaş, % 21'i 0-4 yaş arasında görülmüştür. İngiltere ve ABD'deki çalışmalarda ise yaş ilerledikçe Hodgkin hastalığı sıklığı artmakta ve 10-14 yaşta en fazla görülmektedir(67). Ancak gelişmemiş ülkelerde 10 yaş altında daha fazla olduğu belirtilmektedir(57, 67).

Yine İngiltere ve ABD'de erkeklerde kızlara göre 3-4 kat fazla görülen Hodgkin hastalığı(57,67), bizim vakalarımızda erkeklerde 2 katı fazla olarak bulunmuştur.

Hodgkin hastalığı görülen vakaların subgruplara göre dağılımı incelendiğinde, % 66.9 gibi yüksek bir oranla mikst tip en çok görülmüş olup, diğer tipler birbirine yakın oranlardadır. Avustralya'daki indeks serilerde mikst tip en fazla olup, bunu lenfosit üstünlüğü izlerken(57), ABD'de % 66 oranıyla nodüler skleroz en çok görülmektedir. Bunu % 21 oranıyla mikst tip izlemektedir(67). Uganda ve Mısır gibi gelişmemiş ülkelerde ise mikst tip en çok görülmektedir(67). Bizim sonuçlarımız gelişmemiş ülkelerin oranlarına uymakta, batılı ülkelerin oranlarına uymamaktadır.

Çalışmamızda, lösemilerin % 39'u 5-9 yaş, % 36'sı 0-4 yaş, % 25'i 10-14 yaşlar arasında görülmüştür. Batılı ülke-

lerde erken yaşlarda lösemilerin daha fazla görüldüğü, örneğin indeks serilerde % 64'ünün 0,4 yaş arasında izlendiği bildirilmektedir(57).

Vakalarımızda erkek/kız oranı 261 olup, literatürde erken yaşlarda erkek ve kızlarda lösemi görülme oranı açısından pek farklı olmadığı, 6 yaştan sonra 5/4 gibi bir oranla erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir(57). Bizim vakalarımızda erkek üstünlüğü daha fazladır.

Akut lösemilerin FAB sınıflamasına göre histolojik gruplara bakıldığında, çalışmamızdaki 244 vakadan % 79 gibi yüksek bir oranın ALL, % 20 vakanın AML, % 1'inin ise KML olduğu görülmüştür. ABD'de Teksas Çocuk Hastanesinin sonuçlarında(50) ise bizim sonuçlarımızla tamamen aynı oranların bulunması ilgi çekicidir.

183 beyin tümörlü vakamız içinde % 44.3'ü 10-14 yaş grubunda % 39.3'ü 5-9 yaşlar arasında, % 16.4'ü ise 0-4 yaş grubunda görülmüştür. Beyin tümörleri içinde en çok görüleni % 37.2 oranıyla Astrositomlardır. Bu oran Toronto'daki Çocuk Hastanesinin 1000 çocukluk serisindeki oranla(16) uyumludur. Astrositumlu vakalar daha çok 10-14 ve 5-9 yaşlarında görülmüş olup, erkek/kız oranı eşittir. Batı literatüründe de genellikle 5-10 yaş grubunda % 45-50 vaka görüldüğü ve kız/erkek oranınının eşit olduğu belirtilmektedir(57). Bu açıdan sonuçlarımız literatürle uyumluluk göstermektedir.

Astrositomları % 26.2 oranıyla medulloblastomun izlediği çalışmamızda, bu tümörlere de en çok (% 42) 5-9 yaş grubunda rastlanıldığı ve erkeklerde kızlara göre 3/2 oranında fazla olduğu bulunmuştur. Jones'un araştırmasında % 59 vaka 5 yaş altındadır(57). Pekçok araştırmacıya göre belirgin cinsiyet ayrımı göstermezken, Jones'a göre % 64'ü erkeklerde, % 36'sı kızlarda izlenmiştir(57). Erkek/kız dağılımı, so-

nuçlarımızla uyumlu olup, ancak onlarda erken yaşlarda daha fazla olduğundan yaş dağılımı farklılık göstermektedir. Pek çok Pediatri kliniğinde, artık embryonal nöral tübün germinal veya matriks hücrelerine benzeyen çocuklardaki indifferansiye MSS tümörleri için primitif nöroektodermal veya nöroepitelial tümör terimi kullanılmakta ve medulloepitelyom, medulloblastom, serebral nöroblastom, spongioblastom, ependimoblastom gibi tümörler bu grupta değerlendirilmektedir(53). Hart'ın 23 vakalık serisinde bu primitif nöroektodermal tümörlerin görülme yaşı 8'dir(53). Bu sonuç vakalarımızın yaş dağılımına uymaktadır. AFİP'te erkek/kız oranı 2/1 iken(53), bizim vakalarımızda 3/2 olduğundan kızlarda literatüre göre biraz daha fazla görülmüştür.

Göz tümörleri içinde % 84 oranıyla en çok görüleni retinoblastom olup, çalışmamızda vakaların % 89'u 0-4 yaşlar arasında toplanmıştır. Retinoblastomlu vakalarımızda erkek/kız oranı ise 1.5/1 şeklindedir. Batı ülkelerinde retinoblastomun 4 yaş altında yoğunlaştığı belirtilmekte(57,126) olduğundan sonuçlarımız literatürle uyumludur. Afrika ve Asya'da bu tümörlerin fazla görüldüğü ancak yaş dağılımının benzer olduğu bildirilmiştir(126). Literatürde erkek/kız oranı eşittir(57,126). Bizim vakalarımızda erkeklerde 1,5 katı fazla olduğu gözlenmiştir.

Vakalarımız içinde gözlenen germ hücreli tümörlerin habis olanlarında % 85.7'si, selim olanlarında ise % 39.6'sı 0-4 yaş grubunda görülmüştür. Frauemeri ve ark.larına göre germ hücreli tümörler iki yaş grubunda en çok görülmektedir. Birincisi 3 yaş altında, diğeri 12 yaş üzerindedir. Yine bu araştırmacıya göre kızlarda erken yaşlarda sakrokoksigeal bölge ve overlerde, erkeklerde ise ileri yaşta testiste fazla ortaya çıkmaktadır(39). Vakalarımızın büyük kısmının erken yaşlarda görülmesi literatürle uyumludur. Ayrıca çalışmamızda kızlarda erken yaşlarda sakrokoksigeal bölge ve overlerde,

erkeklerde ileri yaşlarda testisde daha fazla görülmesi de Fraumer'in sonuçlarıyla aynıdır.

Çalışmamızda, selim ve habis germ hücreli tümörlerin yaklaşık % 53'ü sakrokoksigeal bölge yerleşimli olup, bunu % 33,5 oranıyla gonadlar izlemektedir. Literatürde % 41 vaka sakrokoksigeal yerleşimli, % 39 vaka ise gonad yerleşimlidir(39). Bizim oranlarımıza göre germ hücreli tümörler sakrokoksigeal bölgede literatüre göre daha çoktur. Gonad tutulumu literatürle uyumludur. Erkek/kız oranı selim tümörlerde 1/2,3, habis tümörlerde 1,5/1 olup, ortalama 1/2'dir. Literatürde erkek/kız oranı 1/2 olduğundan(39) bizim sonuçlarımız literatürle tam uyumludur.

Wilms tümörü tanısı olan vakalarımızın % 68'i 4 yaş altında, % 27'si 5-10 yaş arasında, % 5'i 10 yaş üzerinde görülmüştür. Literatürde % 62'sinin 4 yaş altında görüldüğü(24, 57) belirtildiğinden, bizim oranlarımız buna yakındır. Vakalarımızda erkekler 1,2/1 şeklinde kızlara göre üstünlük göstermekte olup, bu oran da literatürde verilen 1.3/1 oranı ile(57) uyumludur.

Wilms tümörü tanısı alan vakaların preparatları yeniden gözden geçirilerek, histopatolojik olarak NWTs'nin önerdiği şekilde(20) sınıflandırılmıştır. Buna göre bizim vakalarımız içinde en çok görülen tip mikst tiptir (% 51.2). Bunu % 25 oranıyla blastem üstünlüğü ve % 19 oranıyla stromal üstünlük gösteren tip izlemektedir. Epitel üstünlüğü % 4.8 oranıyla en az görülmüştür.

Anabilim dalımızda incelenen nöral crest tümörlerinin % 62'si 0-4 yaş, % 25'i 5-9 yaş, % 13'ü 10-14 yaş grubunda izlenmiştir. Pekçok araştırmacıya göre de bu tümörlerin büyük çoğunluğu 3 yaş altında görülmekte, yaş ilerledikçe sayının azaldığı göze çarpmaktadır(9,20,33,41,43,65,71,111). Bizim

vakalarımızda erkekler 1,3/1 oranında kızlara üstünlük gösterdiğinden, literatürle tam olarak uyumludur(33,41,47).

Nöral crest tümörlü vakalarda primer yerleşim yerinde ilk sırayı % 45.3 oranıyla batin bölgesi ve 2. sırayı % 15.5 oranıyla mediastinal bölge almıştır. Jaffe'nin araştırmasında da(111) ilk sırayı batin bölgesi, 2. sırayı mediastinal bölge aldığından sonuçlarımız uyumlu olmuştur.

Yine nöral crest tümörü vakaları Carachi ve ark.1-nin(26) uyguladığı histopatolojik sınıflamaya göre yeniden gözden geçirildiğinde, % 64.94 vaka Grade III, % 20.78'i Grade II, % 9.09'u Grade I ve % 5.19'u Grade IV olarak değerlendirilmiştir. Bu sınıflamanın kullanıldığı tüm bölgelerdeki nöral crest tümörlerini inceleyen bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çocukluk çağında, incelediğimiz yumuşak doku sarkomları arasında en çok görülen rabdomyosarkom'un oranı % 62'dir. Bu oran Jones(57), Coffin(31), Enzinger(41) ve Miser(81) gibi araştırmacıların saptadığı % 53 oranına göre yüksektir. Ancak vakalarımız içinde bir kısmi indiferansiye mezenkimal tümör olarak değerlendirildiğinden ve daha sonra da değinileceği gibi bunlardan bazısı rabdomyosarkom dışı sarkomlar olduğundan oran literatürden farklılık gösterebilir. Rabdomyosarkomlu vakalarımızdan % 59.5'u 0-4 yaş, % 28.6'sı 5-9 yaş, % 11.9'u ise 10-14 yaş grubunda yer almıştır. Bale ve Jones'a göre rabdomyosarkomların % 48'i 4 yaş altında, % 86'sı 8 yaş altında olup(13,57) çalışmamızdaki sonuçlar bu oranlara yakındır. Ancak bizim vakalarımızda cinsiyet ayırımı gözlenmezken, literatürde erkeklerde 2,5 kat fazla olduğu belirtilmektedir(13,57).

Rabdomyosarkomlu vakaların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde büyük çoğunluğunun (% 69) embryonal tip

olduğu, bunu % 23.8 oranıyla alveoler tipin izlediği, pleomorfik tipin (% 7.2) çok az olduğu gözlenmiştir. Enzinger'e göre embryonal rabdomyosarkom % 50-80, alveoler rabdomyosarkom % 10-20 oranında ve geri kalanı pleomorfik tip olduğundan(41) sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Rabdomyosarkomların yerleşim yerlerine göre vakalarımızdan % 40.48'i göğüs-batın bölgesi, % 21.43'ü genitoüriner sistem'den, % 16.67'si baş-boyun bölgesinden kaynaklanmıştır. Sonuçlarımız Bale(13) ve Jones'un(57) araştırmasındakilerden farklı çıkmıştır. Onlarda ilk sırada genitoüriner sistem, 2. sırada baş-boyun, 3. sırada gövde ve ekstremiteler gelmektedir.

Çocukluk çağındaki habis kemik tümörleri vakalarımız içinde % 39 gibi aynı oranda Ewing sarkomu ve osteosarkom gözlenmiştir. Schajowicz'in serisinde de bu iki habis tümör birbirine yakın sayıda mevcuttur. Ancak Dahlin, Huvos ve MDA'nın serilerinde osteosarkom biraz daha fazladır(102).

Çalışmamızda Ewing sarkomluların % 25'i, osteosarkomluların % 40'ı 5-9 yaşlar arasında, Ewing sarkomluların % 70'i, osteosarkomluların % 60'ı, 10-14 yaşlar arasında toplanmışlardır. Literatürde Ewing sarkomunun çocuklarda en çok 10-14 yaş grubunda, daha sonra 5-9 yaş grubunda görüldüğü belirtilmektedir(111). Osteosarkomların da en çok 10 yaş üstünde ortaya çıktığı 4 yaş altında yok denecek kadar az olduğu bildirilmektedir(102).

Ewing sarkomlu vakalarımızın % 90'ında, Osteosarkomlu vakaların ise % 100'ünde tümör uzun kemiklerde ortaya çıkmıştır. 1982'deki ISS'nin sonuçlarına göre Ewing sarkomlarının 2/3'ü uzun kemiklerde gözlenmektedir(111). Spjut ve Jones'a göre osteosarkom % 56-68 oranında uzun kemiklerde yerleşmektedir(57,102). Bizim araştırmamızdaki uzun kemiklerin tutulma

oranı literatüre göre daha yüksektir. Vakalarımız içinde Ewing sarkomlarında erkek/kız oranı 2/1 iken, osteosarkomlu vakalarda kızlar erkeklerin 3 katı fazla bulunmuştur. Literatürde Ewing sarkomu 2/1(103), osteosarkom 1.5/1 şeklinde(95) erkeklerde fazladır.

Çocukluk çağının küçük yuvarlak mavi hücreli tümörleri denince en önce nöroblastom akla gelirse de, Ewing sarkomu, lenfoma ve rabdomyosarkom da kesin olarak bu gruba girmektedir. Ayrıca Wilms tümörünün bazı tipleri, bazı germ hücreli tümörler, timomalar, hepatoblastomlar yerleşim yerine göre bu grup içinde ayırıcı tanı içine alınmalıdır(52,86,111).

Rabdomyosarkom çeşitli tiplerden oluşursa da myojen diferansiasyonun hiç görülmediği yuvarlak hücreli tipleri, özellikle embryonal rabdomyosarkom ışık mikroskobu ile mavi yuvarlak hücreli tümör grubunun diğer üyelerinden zor ayrılmaktadır. Aynı şekilde bazı alveoler rabdomyosarkomlarda solid alanlar tamamen yuvarlak hücrelerden oluşmakta ve hiç fusiform eleman içermemektedir(13,41,111).

Yumuşak dokunun (veya iskelet dışı) Ewing sarkomu da gerçek bir yumuşak doku sarkomu olup, bir yuvarlak hücreli tümördür(31,37,41,73,81,101,122).

Çocuklarda NHL, Burkitt lenfoması, buna çok yakın olan pleomorfik indifferansiye non Burkitt lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve diffüz büyük hücreli lenfoma şeklinde ayrılan tiplerden oluşmaktadır(66,111). Lenfomalar genel olarak ayırıcı tanıda pek sorun yaratmamaktadır. Ancak, kemikğin primer lenfoması Ewing sarkomu ile, yumuşak dokudaki ektranodal lenfomalar da rabdomyosarkom, yumuşak dokunun Ewing sarkomu gibi yuvarlak hücreli tümörlerle karışmaktadır(111). Daha çok bu olağandışı bölgelerde lenfoblastik lenfoma ve diffüz büyük hücreli lenfoma görülmektedir(67,105).

Metastatik medulloblastom, blasten üstünlüğü gösteren Wilms tümörü, monofazik sinovyal sarkom, bazı nadir germ hücreli tümörler seyrek olarak yuvarlak hücreli tümörler grubunda ayırıcı tanı içine alınabilir(111).

Kemiğin Ewing sarkomunu metastatik nöroblastomdan ayırmak da en ciddi ayırıcı tanı problemlerinden birini oluşturmaktadır. Yaşam süreleri oldukça farklı olan ve tedavileri de tümör türüne göre değişen bu iki tümörü ayırmak gereği duyulmaktadır. Bu amaçla patalogların doğru tanıyı koyabilmek için bütün yöntemleri kullanması gerekmektedir(111).

Nöroblastom ile Ewing sarkomunu karıştırmak çok kolay değildir. Çünkü nöroblastomlar çoğunlukla yenidoğanda veya küçük çocuklarda görülmekte, en azından nöral diferansiasyona ait bazı bulgular vermekte veya tümör için tipik olan bölgelerde yerleşim göstermektedir. Ancak Ewing sarkomunun böyle ayırıcı özellikleri olmadığından bütün yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılması gerekmektedir. Bu amaçla dokulardan ışık ve elektron mikroskopu için çok sayıda kesit yapıлып incelenmelidir. Pekçok vakaya rutin ışık mikroskopu incelemesindeki bulgulara dayanarak, ya da glikogen içeriğini gösteren PAS veya nörosekretuar granülleri boyayan Gümüş boyaları gibi özel boya yöntemlerinin yardımı ile kesin tanı konabilmektedir. Rutin diagnostik teknikler yetersiz kaldığında, diğer teknik yöntemlerden gerekli olanları kullanılmalıdır(111).

Son birkaç yıl içinde yuvarlak hücreli tümörlerin ayırıcı tanısı konusunda sayısız literatür çıkmıştır. Conde(34), Romansky(93) ve Taxy(108) nöroblastom ve ilişkili diğer nöral crest tümörlerinde ultrastrüktürel bulguları araştırmışlardır. Bu çalışmalara göre nöral crest tümörlerinde tümöral hücrelerde nörosekretuar granüler hücre uzantıları ve mikrotübüller en önemli tanı koydurucu ultrastrüktürel yapılardır. Rabdomyosarkomlarda indiferansiye primitif hücrelerde aktin,

myozin demetleri Z bandı ve eksternal laminanın olmadığı bulunmuş, bu nedenle iskelet kasının primitif tümörlerinde, çok çeşitli tanı koydurucu özellikler aranmış ve sitoplazmik filamentler üzerinde durulmuştur(2,13,40,61,78,111). Dickman, 51 ekstraosseöz Ewing sarkomu ve 33 primitif rabdomyosarkomun ayrılmasında elektron mikroskopu kullanmıştır(40).

Ewing sarkomunda elektron mikroskopu ile kesin belirlenen özellik sitoplazmadaki glikojen vakuolleridir(73,84,122). Ancak bu glikojen varlığı bazı nöroblastomlarda, yumuşak doku sarkomlarda ve lenfomalarda da gösterilmiştir.

Hücre kültürleri ile daha az sayıda çalışmalar yapılmıştır(97). Ayrıca nöroblastomların ayırıcı tanısı için ilk defa Flach ve Hillarp tarafından bulunan formaldehidle oluşturulan floresans (FIF) tekniği kullanılmıştır. Bu teknikle, sitoplazmasında ketakolamin veya öncülleri toplanmış hücreler formaldehid buharına tutulduğunda, özel sarı yeşil floresans vermektedir. Nöral crest tümörlerinde spesifikliğin yüksek olduğu belirtilmektedir(91,111).

Uygulaması oldukça pratik hale gelen immunperoksidaz teknikleri de ayırıcı tanı için çok yararlı olmaktadır(5,82,111).

Rabdomyosarkom konusunda, Van de Kerckhove(119), Schürch(99), Tsukada(116), Skalli(100), de Jong(58) gibi araştırmacılar aktin monoklonal antikoru üzerinde dururken, Kindblom(64) ve Tsokos(112) myoglobini immunohistokimyasal olarak tümör dokusunda göstermişlerdir. Molenaar(82) ve Altmansberger(5) ise genel mezenkimal intermedyer filaman vimentin ve kasa spesifik intermedyer filaman desmin için çizgili kas tümörlerindeki boyanma özelliklerini satamışlardır. Vimentin bütün yumuşak doku tümörlerinde, desmin kas tümörlerinde pozitif iken, primitif kas tümörlerinde desmin negatiftir.

Kahn pediatrik tümörlerde antikeratin ve antivimentin antiserumlarını kullanarak ne sonuçlar alınabileceğini göstermiştir(62). Yine antikeratin antikoru bazı nadir çocukluk çağı tümörleri; germ hücreli tümörler, timomalar, Wilms tümörü, hepatoblastomların tanısında yardımcı olur. Bu tümörler pozitif boyanma gösterirken, diğer yuvarlak hücreli tümörler reaktif değildir. Anti GFAP antiserumları MSS'nin destek doku (glial) tümörlerini göstermede yararlıdır. Ewing sarkomu için spesifik bir immundiagnostik yöntem olmadığı için bu şekilde ayırmak imkansızdır(111).

Nöroblastom için de pekçok spesifik antikor aranmıştır(68,88,107). Gould(49), Miittinen(79) ve Schurechheimer(98) nöroendokrin hücrelerde, nöronlarda ve onların tümörlerinde bu hücrelerin yaptığı nörotransmitter/hormonal maddeler üzerinde durmuşlardır.

Nöral dokuya özgü antikolar özellikle nöron spesifik enolaz (NSE) adlı nöral enzime karşı olan antikor nöroblastom ve diğer nöral crest tümörlerinin tanısında son derece yardımcı olmaktadır(22,48,85,87,114). NSE nöron ve nöroendokrin hücreler için son derece spesifik olan glikolitik enzim enolazın $\gamma\gamma$ izozimidir. Kesin olan yalnızca nöral crest kökenli tümörlerin bu antikora reaktif olduğudur. Işık ve elektron mikroskopunda nöral yapılar içermeyen tümörler bile anti NSE ile immunoreaktivite gösterebilirler(111). Bazı Ewing sarkomlarında, özellikle histolojik yapısında rozetler görülenlerde, immunohistokimyasal olarak NSE pozitifliği gösterilmiştir(27,73). Ayrıca olgun çizgili kasta da pozitif boyanma olduğu belirtilmektedir(41,114).

Yuvarlak hücreli tümörler içinde yer alan lenfomaları kesin olarak ayıran immundiagnostik işaretleyiciler olan CCA, HLA, DR antijenleri yüzey işaretleyicileri, Ig'ler bu konuda faydalı olmaktadır(7).

Çalışmamızda, indiferansiye habis tümör tanısı almış olan vakalarımızdan Triche ve diğer araştırmacıların tariflerine uyan küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler 86 adetti. Bu vakalar içinde arşiv materyali incelemeye elverişli olanlar daha çok immunperoksidaz yöntemine ve PAS, Masson gibi bazı özel boyalara dayanarak gözden geçirilmiştir. Bunlardan 13 vaka NSE ile pozitif boyanma gösterip, diğer antikorlarla boyanmamıştır. Yerleşim yeri ve klinik özellikleri uyan bu vakalar nöral crest tümörü olarak değerlendirilmiştir. 15 vaka da hücrelerin hepsi Desmin (+) olup, bir kısmı (6 vaka) PAS (+) boyanmıştı. Bu vakaların da yine yerleşim yeri ve diğer özellikleri gözönüne alınarak kas kökenli sarkomlar olacağı düşünülmüştür.

Işık mikroskopuyla pekçoğunda lenfoma düşündüğümüz 15 vaka CCA ile pozitif boyanarak görüşümüzü desteklemiştir. Yine ön incelemede blastem üstünlüğü gösteren Wilms tümörü tanısı verdiğimiz 6 vakada indiferansiye hücreler keratin ve vimentin (+) boyanarak Wilms tümörü grubuna alınmıştır.

6 vakada histopatolojik bulgular ekstraosseöz Ewing sarkomunu düşündürmüştür. PAS (+) olan tümör hücreleri Llombart - Bosch(73) ve Cavazzana'nın(27) görüşlerini destekleyecek şekilde NSE ile (+) boyanmıştır. Bu tümörlerden bazısında morfolojik olarak rozet yapılarının varlığı ve NSE (+) boyanmaları nedeniyle kemik dışı Ewing sarkomu ya da periferik nöroepitelyom arasında kesin ayırıcı tanıya varılamamıştır.

SONUÇLAR ve ÖZET

Çocukluk çağı tümörleri, erişkinlerdeki tümörlere oranla nadir olmakla birlikte, 0-14 yaş gurubunda kazalardan sonra ikinci ölüm nedeni ve hastalıklar içinde en çok ölüme yolaçanıdır(24,57) Bu tümörler coğrafi bölgeleri farklı çeşitli ülkelerde insidensleri açısından önemli farklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde habis tümörler içinde 1. sırayı lösemiler alırken, Afrika gibi geri kalmış ülkelerde en çok lenfomalar görülmektedir. Merkezi sinir sistemi tümörleri bütün ülkelerde görülme sıklığı açısından ikinci sırayı almaktadır(36). Son 20 yıllık biopsi materyalimiz içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında, 2592 adet çocukluk çağı tümörü vakası mevcuttur. Bunların habis olan 1419 (% 54.75)'unda, en çok görülmüş olan tümör lenfomalardır. Bunu lösemiler ve MSS tümörleri izlemektedir. Bütün ülkelerde olduğu gibi, bizim çalışmamızda da solid tümörler, çocukluk çağı habis tümörlerinin % 40-45'ini oluşturmaktadır. Bunlar içinde bütün ülkelerde birbirine yakın bir oranda gözlenen Wilms tümörü birim olarak alınmakta ve diğer solid tümörlerin sıklığı bu orana göre değerlendirilmektedir(36,57).

Çocukluk çağı solid tümörlerinin tanısı ve histogenezi hakkında çok sayıda ışık ve elektron mikroskopisi, enzim histokimyası ve immunohistokimyasal çalışmalar yapılmasına rağmen hâlâ çözülememiş problemler vardır(52). Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler adı altında toplanan nöroblastom, rab-

domyosarkom, Ewing sarkomu, lenfomalar ve wilms tümörünün blastematöz tipi aynı histolojik yapıyı göstermekte, yalnızca rutin tetkiklerle bu tümörleri diferansiye etmek genellikle zor olmaktadır(86,111). Yaşam süreleri ve tedavileri birbirinden farklı olan bu tümörlerin kesin tanı almasında pataloglara görevler düşmektedir(111). Özellikle, immunohistokimyasal yöntemler ve bunların içinde nöronal ve nöroendokrin hücrelere son derece spesifik NSE(22,48,85,87,114), lenfomalara özgü LCA(7,48), kas tümörlerine özgü desmin(5,82) ve Wilms tümörlerinde epitelyal ve blastematöz komponenti boyayan keratin antikorları(111) çok değerlidir.

Anabilim dalımızda son 20 yıl içinde indiferansiye habis tümör tanısı almış % 12 çocukluk çağı tümörü mevcuttur. Bu vakalar önerilen immunohistokimyasal yöntemler ışığında, gözden geçirilerek yeniden diferansiye edilmeye çalışılmıştır. Gerçekten küçük yuvarlak hücreli tümör gurubunu ışık mikroskopu ve hematoksilen eozin ile boyanmış preparatlarda ayırdetmek zor olmuştur. Bu vakalarda çeşitli antikorlarla boyamaya gerek duyulmuştur.

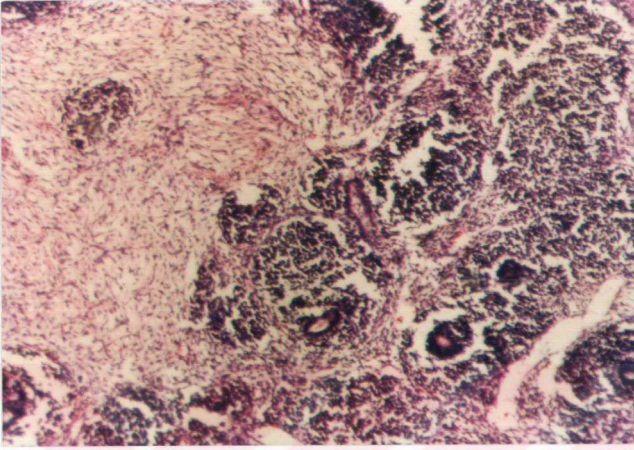
Çalışmamızda 1969-1988 yılları arasında gözlenmiş çocukluk çağı tümörlerinin özellikle habis olanlarının üzerinde durularak, yaş ve cinsiyete göre insidensleri, histolojik sınıflamaları ve bazı solid tümörlerin yerleşim yerleri üzerinde durulmuştur.

Ayrıca habis çocukluk çağı tümörleri içinde oldukça yüksek bir oran tutan indiferansiye habis tümörlerin diferansiye edilerek kesin tanı alması amaçlanmıştır. Bu bölümde NSE, LCA, Desmin, Keratin, Vimentin, S-100 gibi pekçok immunolojik hücre işaretleyicisinin katkıları olmuştur.

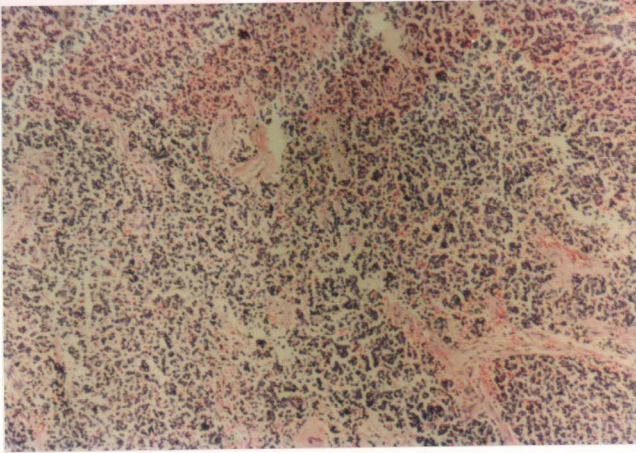
Bundan sonra, çocukluk çağı tümörlerinin daha ayrıntılı ve dikkatli incelenmesinin ve gereken yardımcı yöntemlerin

kullanılarak, kesin tanı almasının klinik takip ve tedavi açısından gerekli olduğunu vurgulayarak bu çalışmanın benzer tümörlerin ayırımında yolgösterici olacağı kanısını taşı-maktayız.

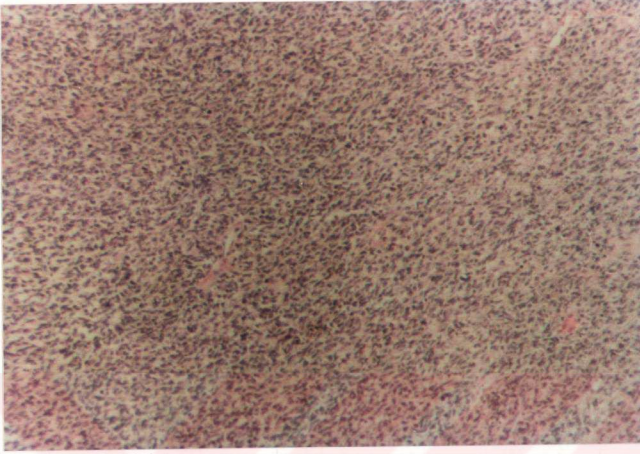




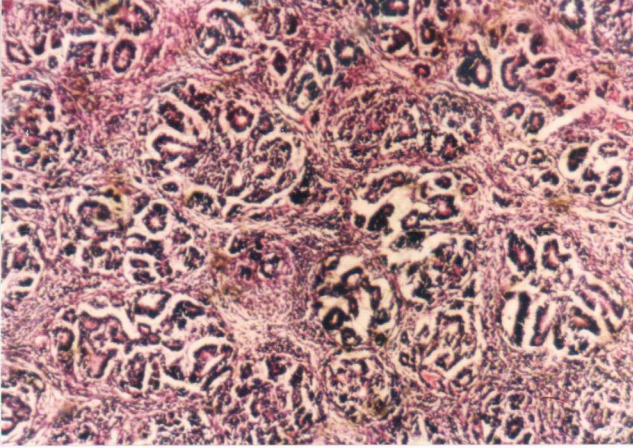
Resim 1- Wilmstümörü, miks tip: küçük, koyu boyanmış hücrelerden oluşmuş blastem adacıkları, epitelyal hücrelerin yaptığı tubuler yapılar ve fusiform hücreli stroma bir arada izlenmektedir.
(HEx80, B:7551/87)



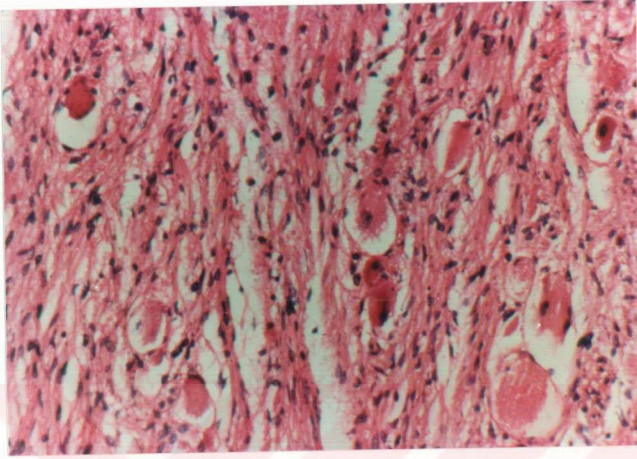
Resim 2- Wilms tümörü blastem üstünlüğü gösteren tip: Tümör geniş alanda blastem hücrelerinden oluşmaktadır.
(HEx80, B:3998/88)



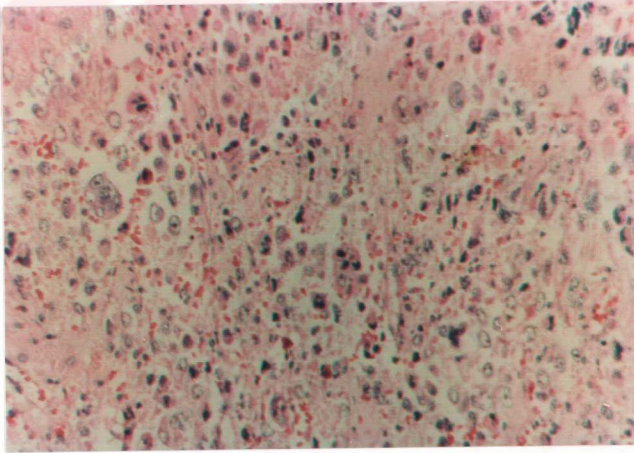
Resim 3- Wilms tümörü, stromal üstünlük gösteren tip: Tümörde fusiform hücrelerden oluşan geniş stroma alanları izlenmekte olup, yer yer sarkomatöz karakter almıştır. (HEx80, B:7131/86)



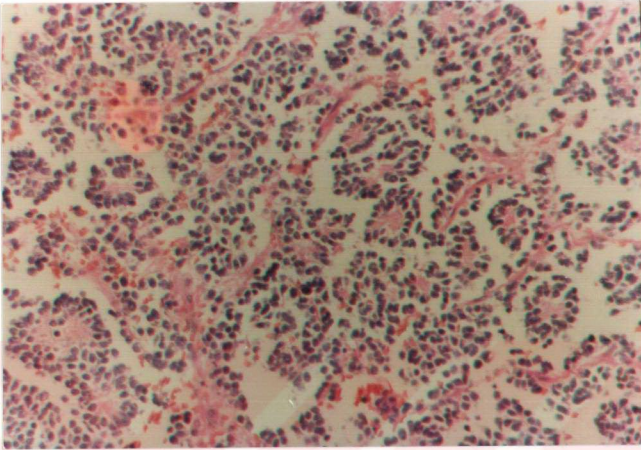
Resim 4- Wilms tümörü, epitelyal üstünlük gösteren tip. Tümörde epitelyal hücrelerden oluşan tubuler yapılar hakimdir. (HEx80, B:7267/87)



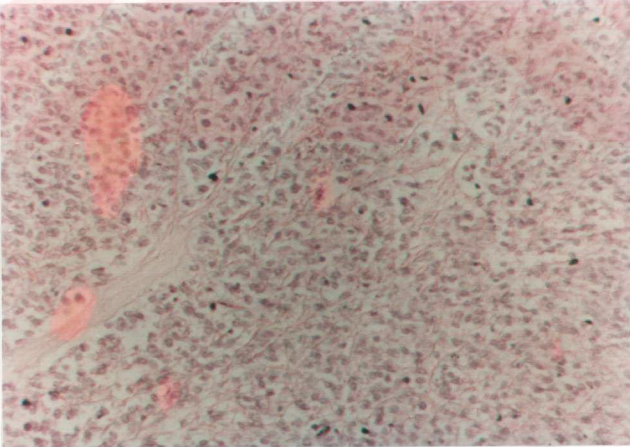
Resim 5- Nöral crest tümörü, Grade I (Ganglionörom): Fibroblast, kollagen ve Schwann hücrelerinin arasında iri nüveli, geniş sitoplazmalı ganglion hücreleri izlenmektedir. (HEx200, B:961/78)



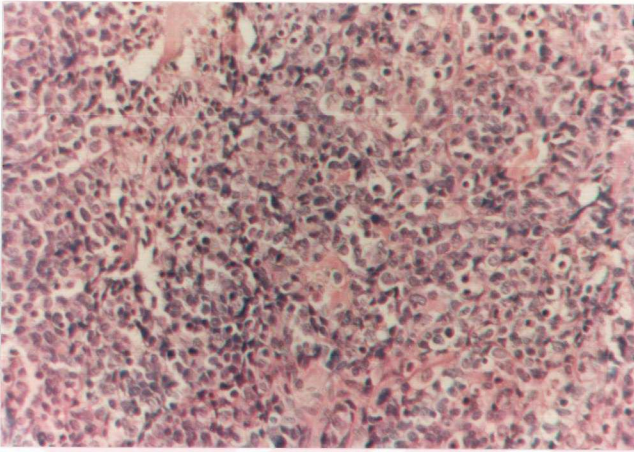
Resim 6- Nöral crest tümörü, Grade II (Ganglionöroblastom): Nörofibriler zeminde, ganglion hücreleri, daha küçük ve koyu boyanmış nöroblastlar ile karışık olarak gözlenmektedir. (HEx200, B:9408/88)



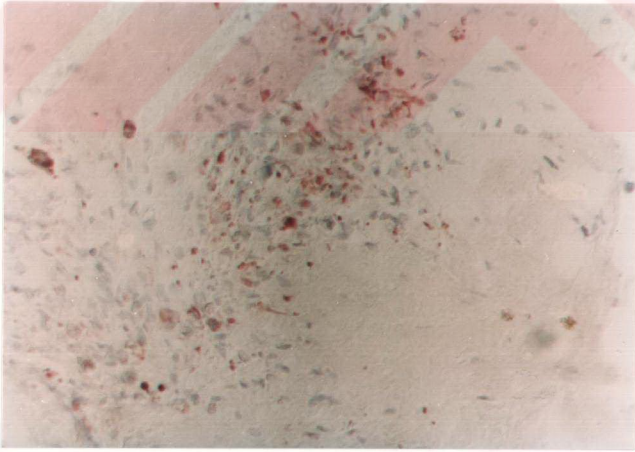
Resim 7- Nöral crest tümörü, Grade III (Diferansiye nöroblastom): Ganglion hücresi yoktur. Nöroblastlar ve bu hücrelerin uzantısı olan nörofibriler materyalin ortada toplanmasıyla oluşmuş rozetler görülmektedir. (HEX200, B:6590/89)



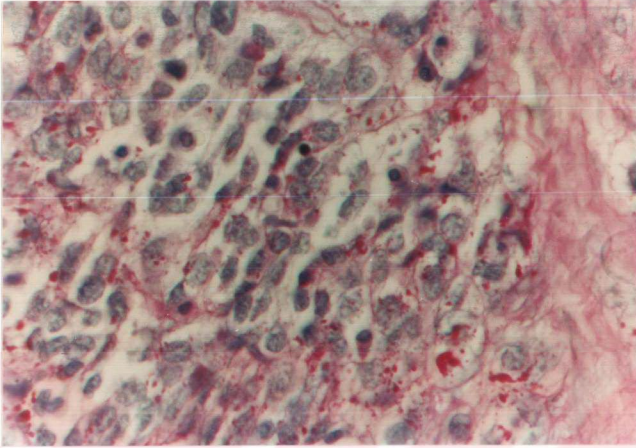
Resim 8- Nöral crest tümörü, Grade IV (İndiferansiye nöroblastom): Tümör fibrovasküler septumlar arasında nöroblast yapısında, ancak diffüz dağılım gösteren küçük, yuvarlak hücrelerden oluşmuştur. (HEX200, B:3227/85)



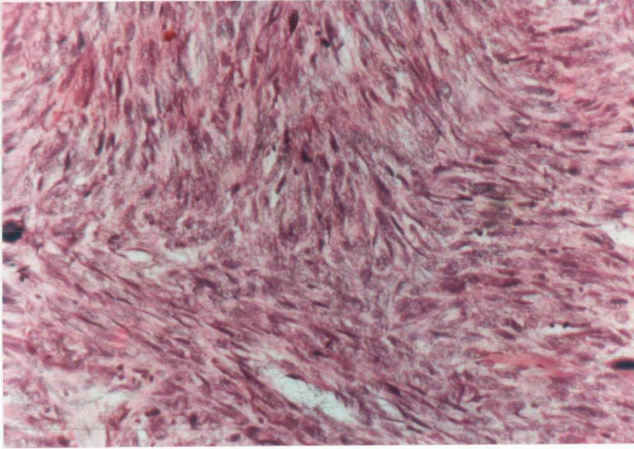
Resim 9- İndiferansiye yuvarlak hücreli tümör tanısı almış bir tümörün mikroskopik görünümü izlenmektedir. (HEx200, B:1108/86)



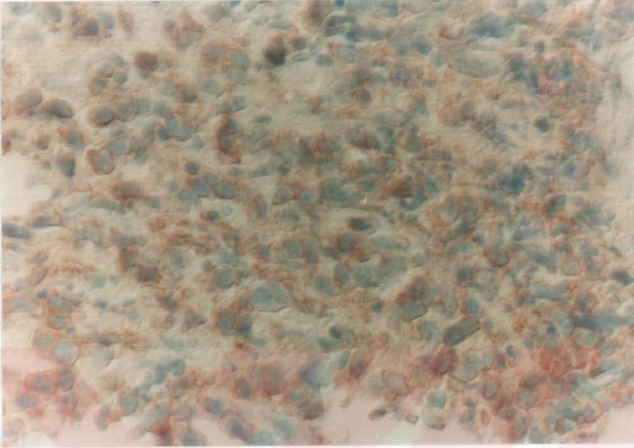
Resim 10- Resim 9'da görülen tümörde, immunohistokimyasal yöntemle, bazı hücrelerde Desmin (+) boyanma gözlenmiştir. Bu vaka kas kökenli sarkom olarak yorumlanmıştır. (Desminx80, B:1108/86)



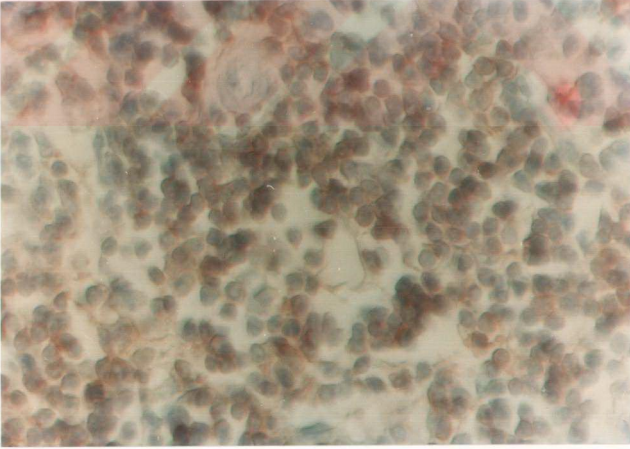
Resim 11- Resim 9 ve 10'daki tümörde, hücre sitoplazmalarında PAS (+) granüllerin varlığı dikkati çekmektedir. (PASx500, B:1108/86)



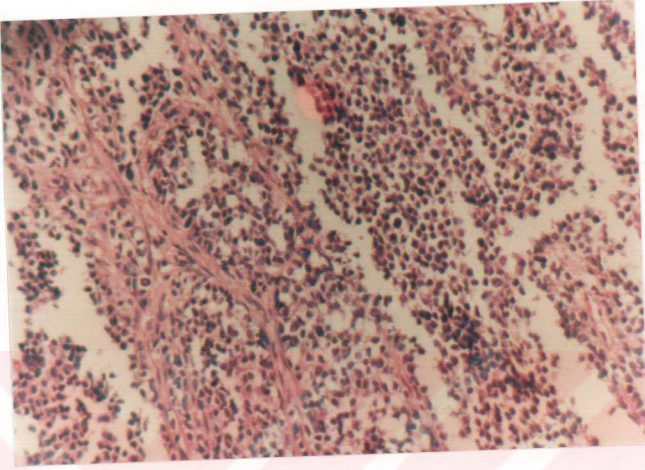
Resim 12- İndiferansiye fusiform hücreli tümör tanısı almış bu tümör, uzunca oval nüveli, uzantılı eozinofilik sitoplazmalı atipik fusiform hücrelerin yaptığı denetlerden oluşmaktadır. (HEx200, B:1365/84)



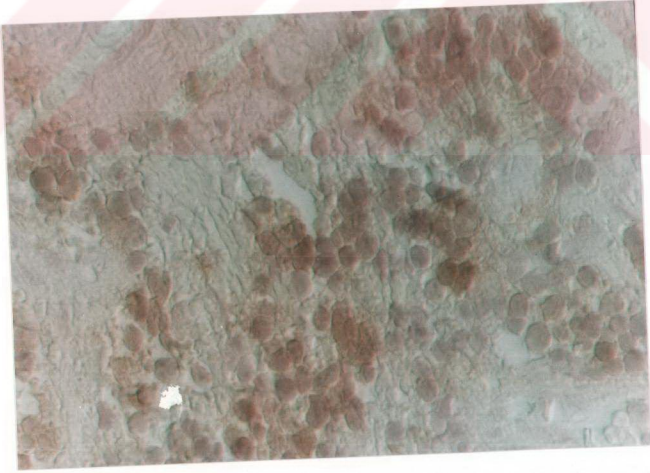
Resim 15- Resim 14'deki tümörde, immunohistokimyasal yöntemle, hücrelerin hepsinde sitoplazmada leucocyt common antigen (LCA) ile pozitif boyanma gözlenmiş olup, lenfoma olarak yorumlanmıştır.
(LCAx500, B:4553/81)



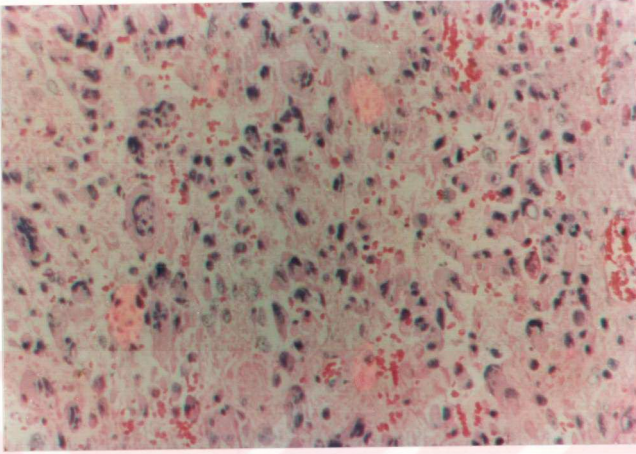
Resim 16- Resim 14'dekine benzer özellikteki bir başka yuvarlak hücreli tümörde, LCA ile kuvvetli pozitif boyanma görülmektedir.
(LCAx500, B:5242/74)



Resim 17- Fibrovasküler septumlar arasında, indiferansiye küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör izlenmektedir (HEx200, B:4030/87).



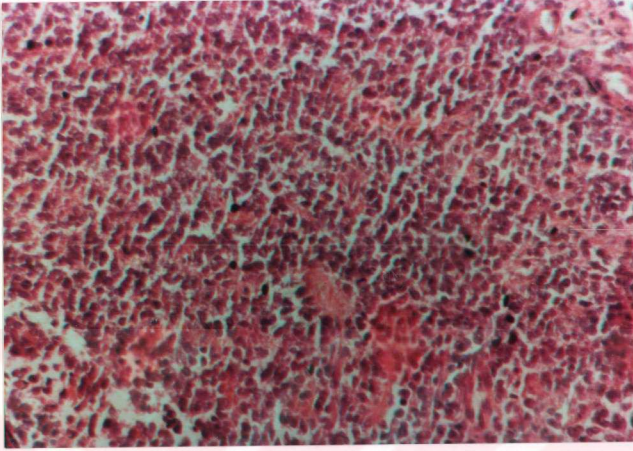
Resim 18- Resim 17'deki tümörün kesitlerine immunohistokimyasal yöntemle uygulanan nöron spesifik enolaz (NSE) ile hücre sitoplazmalarında pozitif boyanma gözlenmiştir. Bu vakanın nöral crest tümörü olduğu düşünülmüştür (NSEx500, B:4030/87)



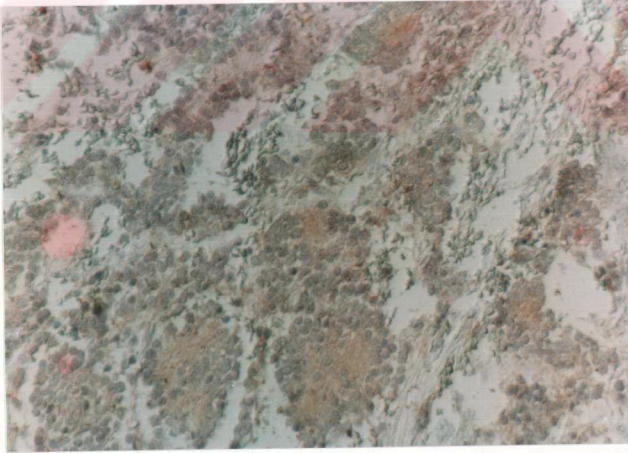
Resim 19- Küçük yuvarlak hücreler ve aralarda bir ya da birkaç nüveli dev hücrelerden oluşan indiferansiye tümör izlenmektedir. (HEx200, B:9408/88)



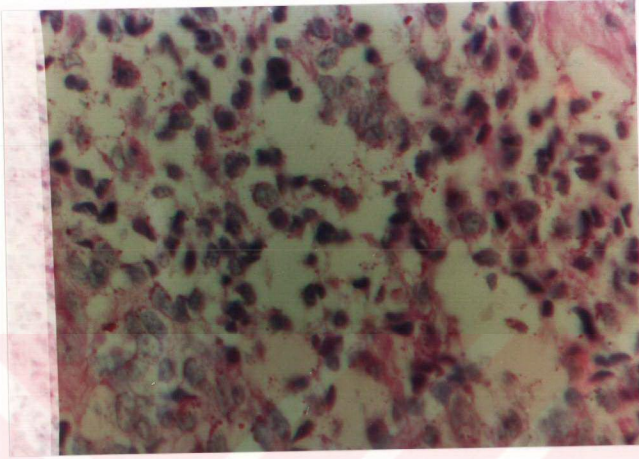
Resim 20- Resim 19'daki tümörde, her iki tip hücre sitoplazmasında NSE(+) boyanma gözleendiğinden, bu vaka nöral crest tümörü, Grade II (Ganglionöroblastom) olarak yorumlanmıştır. (NSEx500, B:9408/88)



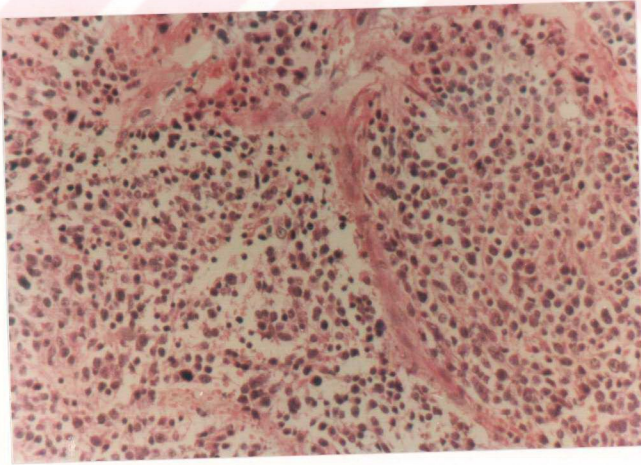
Resim 21- Bir ekstremitede yumuşak doku yerleşimli, indiferansiye yuvarlak hücresel tümör gurubuna alınmış bu tümör, bazı alanlarda rozetler oluşturan küçük, uniform, yuvarlak hücrelerden oluşmaktadır. (HEX200, B:11301/81)



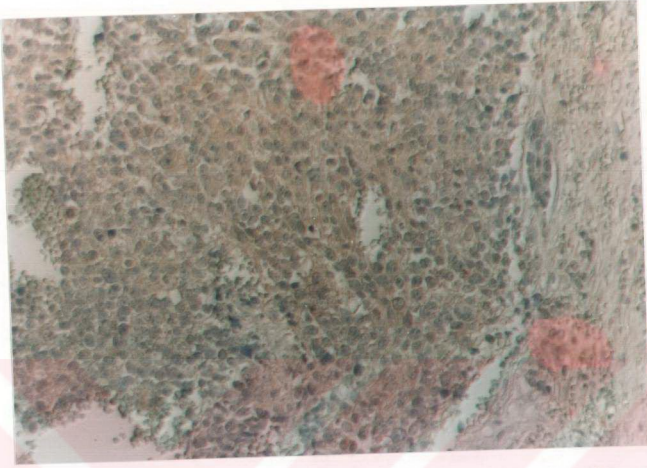
Resim 22- Resim 21'deki tümörde, bazı hücre sitoplazmalarında ve rozetlerin ortasında NSE (+) boyanma dikkati çekmektedir. Bu morfolojik yapı ve boyanma özelliği ile vakanın yumuşak dokunun Ewing sarkomu veya periferik nöroepitelyom olabileceği düşünölmüştür. (NSEx200, 11301/81)



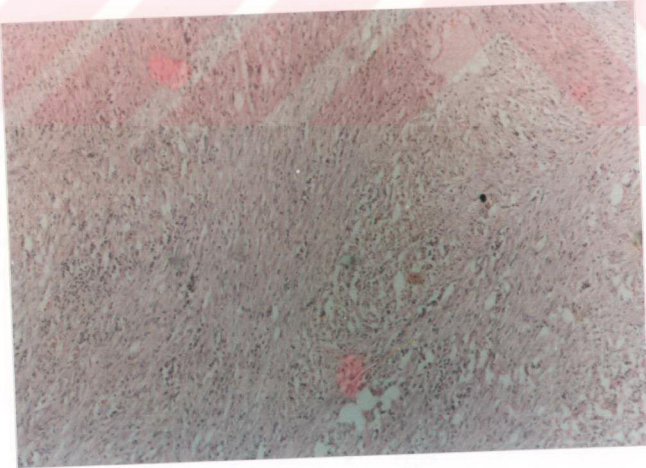
Resim 23- Resim 21 ve 22'deki tümörde, atipik hücrelerin sitoplazmasında PAS(+) granüllerin varlığı Ewing sarkomunu destekleyici özelliğindedir. (PASx500, B:1130/81)



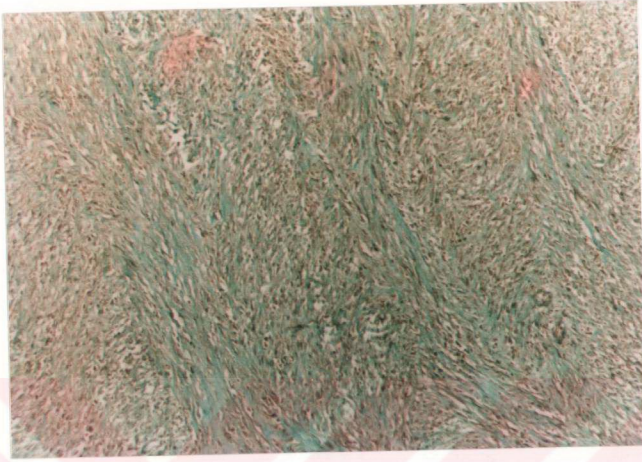
Resim 24- Beyin yerleşimli olup indiferansiye yuvarlak hücreli tümör tanısı almış bir tümörün histopatolojik yapısı görülmektedir. (HEx200, B:2688/86)



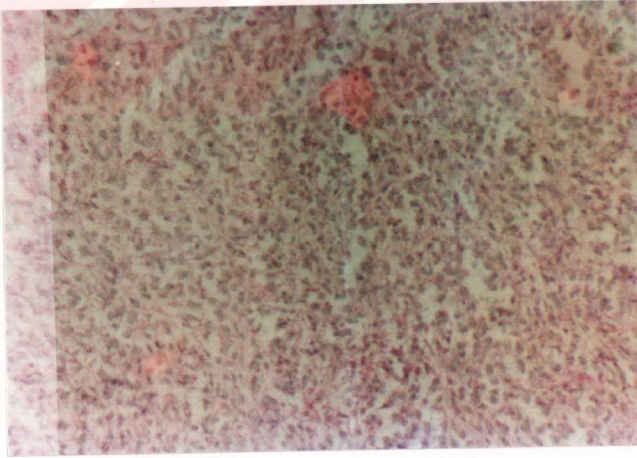
Resim 25- Resim 24'deki tümörde, hücrelerin hepsinde sitoplazmada yoğun şekilde NSE(+) boyanma mevcuttur. Bu vaka MSS'nin primitif nöroepitelyal tümörü olarak yorumlanmıştır. (NSEx200, B:2688/86)



Resim 26- İndiferansiye sarkomatöz tümör tanısı almış bu tümör atipik fusiform hücrelerin yaptığı düzensiz denetlerden oluşmaktadır. (HEx200, B:4577/88)



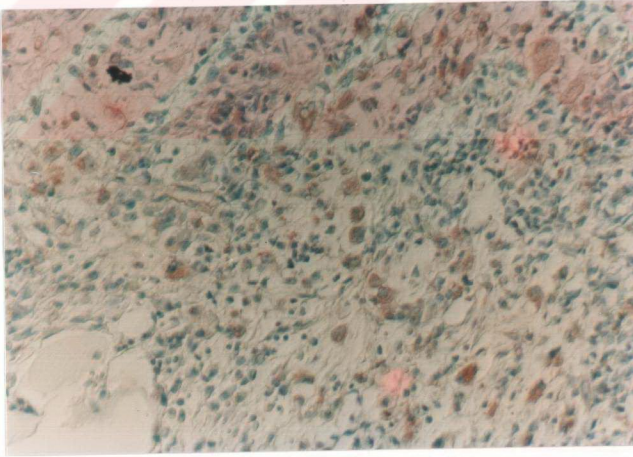
Resim 27- Resim 26'deki tümörün kesitlerine, histokimyasal yöntemlerden Masson trikrom uygulandığında, hücre sitoplazmalarında bağ dokusu yönünde yeşil renkli boyanma gözlenmiştir. Immunohistokimyasal olarak, kas ya da periferik sinir'e uyacak şekilde boyanma göstermeyen bu vaka fibrosarkom olarak değerlendirilmiştir. (Massonx80, B:4577/88).



Resim 28- Ekstremitelere yerleşimli olan ve indifferansiye habis tümör grubuna alınmış bu tümör, yuvarlak ve fusiform yapıda değişik hücre alanlarından oluşmaktadır. (HEx200, B:1968/87)



Resim 29- Resim 28'deki tümörde, bazı hücreler immunohistokimyasal yöntemle keratin (+) boyanma göstermişlerdir.
(Kratinx200, B:1968/87)



Resim 30- Resim 28'deki tümörde, yine immunohistokimyasal yöntemle bazı hücrelerde vimentin (+) boyanma gözlenmiş olup, bu tümör sinovyal sarkom olarak yorumlanmıştır. (Vimentinx200, B:1968/87).

K A Y N A K L A R

- 1- Abramowsky,C.R., Cebelin,M., Choudhury,A., Izant,R.J.: Undifferentiated (Embryonal) sarcoma of the liver with alpha-1 antitripsin deposits. Cancer 45:3108-3113, 1980.
- 2- Agamanolis,D.P., Sarada,D., Krill,C.E.: Tumors of skeletal muscle. Human Pathology 17:778-795, 1986.
- 3- Akhtar,M., Ali,M.A., Sabbah,R., Bakry,M., Nash,J.E.: Fine-needle aspiration biopsy. Diagnosis of round cell malignant tumors of childhood. Cancer 55:1805-1817, 1985.
- 4- Akhtar,M., Kott,E., Brooks,B.: Extrarenal Wilms' tumor. Cancer 40:3087-3091, 1977.
- 5- Altmannsberger,M., Osborn,M.: Mesenchymal tumor markers: Intermediate filaments. Steifert,G., Hühner,K., Verlag, G.F.: Pathology of cell receptors and tumor markers, Current Topics. Stuttgart, New York, 1987.
- 6- Altmannsberger,M., Osborn,M., Schäfer,H., Schawer,A., Weber,K.: Distinction of nephroblastomas from other childhood tumors using antibodies to intermediate filaments. Virchowrs Archiv B 45:113-124, 1984.

- 7- Andres,T.L., Kadin,M.E.: Immunologic markers in the differential diagnosis of small round cell tumors from lymphocytic lymphoma and leukemia. American Journal of Clinical Pathology 79:546-552, 1983.
- 8- Angervall,L., Enzinger,F.M.: Extrasekeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer 36:240-251, 1975.
- 9- Ashley,D.J.B.: Evans' Histological Appearances of tumors. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.
- 10- Ashley,D.J.B.: Origin of teratomas. Cancer 32:390-394, 1973.
- 11- Askin,F.B., Rosai,J., Sibley,R.K., Dehner,L.P., McAlister, W.H.: Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood. Cancer 43:2438-2451, 1979.
- 12- Ater,J.L., Gooch,W.M., Bybee,B.L., O'Brien,R.T.: Poor prognosis for mucin producing wilms' tumor. Cancer 53: 319-323, 1984.
- 13- Bale,P.M., Persons,R.E., Stevens,M.M.: Pathology and behavior of Juvenile rhabdomyosarcoma. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in children & Adolescents. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986, Page:196-222.
- 14- Bale,P.M., Persons,R.E., Stevens,M.M.: Diagnosis and behavior of Juvenile rhabdomyosarcoma. Human Pathology 14:596-611, 1983.
- 15- Bathfora,H., Trowbridge,I.S.: A monoclonal antibody useful for the differential diagnosis between malignant lymphoma and nonhemopoietik neoplasms. Cancer 51:816-821, 1983.

- 16- Becker,L.E., Yates,A.J.: Astrocytic tumours in children. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in children and Adolescents. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, Page:373-396.
- 17- Becker,L.E., Hinton,D.: Primitive neuroepithelial tumours of the central nervous systems. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, Page:397-418.
- 18- Becker,L.E.: An apparsal of the world health organisation classification of tumors of the central nervous system. Cancer 56:1858-1864, 1985.
- 19- Beckwith,S., Habashi,H.H.: The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. American Journal of Pathology 76:225-244, 1974.
- 20- Beckwith,J.B.: Wilms' tumor and other renal tumors of childhood. Finegold,M.: The Pathology of Neoplasia in Children and Adolescent. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page:313-332.
- 21- Beckwith,J.B., Palmer,N.F.: Histopathology and prognosis of wilms' tumor. Cancer 41:1937-1948, 1978.
- 22- Beemer,F.A., Vlug,A.M.C., Van Veelen,G.W.M., Rijksen,G., Staal,G.E.J.: Izozyme pattern of enolase of childhood tumors. Cancer 54:293-296, 1984.
- 23- Berman,M.M., Libbey,P., Foster,J.H.: Hepatocellular carcinoma: Polygonal cell type with fibrous stroma - an atypical variant with a favorable prognosis. Cancer 46:1448-1455, 1980.

- 24- Berry, P.J.: Pediatric solid tumours. Anthony, P.P., Mac Sween, R., Roderick, N.M.: Recent Advances in Histopathology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987, page: 203-232.
- 25- Burger, P.C.: The "ideal" classification of pediatric central nervous system neoplasms. Cancer 56:1865-1868, 1985.
- 26- Carachi, R., Campbell, P.E., Kent, M.: Thoracic neural crest tumors. Cancer 51:949-954, 1983.
- 27- Cavazzano, A.O., Jeffgerson, J., Triche, T.J.: Experimental evidence for a neural origin of Ewing's sarcoma of Bone. American Journal of Pathology 127:507-518, 1987.
- 28- Chandra, R.S., Kapur, S.P., Kelleher, J., Luban, N., Petterson, K.: Benign hepatocellular tumors in the young. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 108:168-171, 1984.
- 29- Chang, M.H., Hsu, H.C., Lee, C.Y., Chen, D.S., Lee, C.H., Lin, K.S.: Fraternal hepatocellular carcinoma in young children in two families. Cancer 53:1807-1810, 1984.
- 30- Christ, W.M., Raney, B., Newton, W., Lawrence, W., Teffy, M., Faulkes, M.A.: Intrathoracic soft tissue sarcomas in children. Cancer 50:598-604, 1982.
- 31- Coffin, C.M., Dehner, L.P.: Soft tissue neoplasms in childhood. A clinicopathologic overview. Finegold, M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1986, Page:223-255.
- 32- Coftin, C.M., Ewing, S., Dehner, L.P.: Frequency of intratubular germ cell neoplasia with invasive testicular germ cell tumors. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 109:555-559, 1985.

- 33- Coldman,A.J., Fryer,C.J.H., Elwood,J.M.: Neuroblastoma: Influence of age at diagnosis, stage, tumor site and sex on prognosis. Cancer 46:1896-1901, 1986.
- 34- Conde,E., Lafarga,M., Bureo,E., Baro,J., Ganjo,J., Recio, M., Zubizarreta,A.: Unusual ultrastructural findings in neuroblastoma. Cancer 50:1115-1121, 1982.
- 35- Craig,J.R., Peters,R.L., Edmorson,H.A., Omata,M.: Fibro-lamellar carcinoma of the liver. Cancer 46:372-379, 1980.
- 36- Çevik,N., Büyükpamukçu,M., Tekinalp,G., Sarıalioğlu,F.: 1972-1983 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde görülen çocukluk çağı malign tümörleri. III.Ulusal Pediatrik Tümörler Kongresi Kongre Bildirileri Kitabı, İstanbul, 1984.
- 37- Dehner,L.P.: Mesenchymal neoplasms in childhood. The American Journal of Surgical Pathology 10(Supplement):32-42, 1986.
- 38- Dehner,L.P.: Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 110:997-1004, 1986.
- 39- Dehner,L.P.: Gonadal and extragonadal germ cell neoplasms teratomas in childhood. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, Page:282-312.
- 40- Dickman,P.S., Triche,T.J.: Extrasosseous Ewing's sarcoma versus primitive rhabdomyosarcoma: Diagnostic criteria and clinical correlation. Human Pathology 17:881-893, 1986.

- 41- Enzinger, F.M., Weiss, S.W.: Soft tissue tumors. The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1988.
- 42- Favara, B.E., McCarthy, R.C., Mierau, G.W.: Histiocytosis X. Finegold, M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page: 126-144.
- 43- Fernbach, D.J., Williams, T.E., Donaldson, M.H.: Neuroblastoma. Sutow, W.W., Fernbach, D.J., Vietti, T.J.: Clinical Pediatric Oncology. C.V. Mosby Company, St. Louis, 1984, Page: 506-531.
- 44- Gallie, B.L., Hinton, D.: Retinoblastoma. A prototype childhood malignancy. Finegold, M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page: 419-432.
- 45- Garvin, A.J., Sullivan, J.L., Bennett, D.D., Stanley, W.S., Inabnett, T., Sens, D.A.: The in vitro growth, heterotransplantation and immunohistochemical characterization of the blastemal component of Wilms' tumor. American Journal of Pathology, 129: 353-363, 1987.
- 46- Gilles, F.M.: Classifications of childhood brain tumors. Cancer 56: 1850-1857, 1985.
- 47- Gitlow, S.E., Dziedric, L.B., Strauss, L., Greenwood, S.M., Dziedric, S.W.: Biochemical and histologic determinants in the prognosis of neuroblastoma. Cancer 32: 898-905, 1973.
- 48- Gnepp, D.R.: Pathology of the Head and Neck. Churchill Livingstone, New York, 1988.

- 49- Gould,V.E., Lee,I., Weidenmann,B., Moll,R., Chejfec,G., Franke,W.W.: Synaptophysin: A novel marker for neurons, certain neuroendocrine cells and their neoplasms. Human Pathology 17:979-983, 1986.
- 50- Gresik,M.V., Fernbach,D.J.: Leukemia in childhood. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1986, Page:46-86.
- 51- Hard,G.C., Noble,R.L.: Spontaneous Rat nephroblastoma. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 106:418-422, 1982.
- 52- Harms,D.: Diagnostic pitfalls in solid childhood tumours. Pathology Research in Practice 182:183-187, 1987.
- 53- Hart,M.N., Earle,K.M.: Primitive neuroectodermal tumours of the brain in children. Cancer 32:890-897, 1983.
- 54- Heideman,R.L., Haase,G.M., Foley,C.L., Wilson,H.L., Bailey,W.C.: Nephroblastomatosis and management of seven patients. Cancer 55:1446-1451, 1985.
- 55- Horie,A., Katoo,Y., Hayashi,I.: Ultrastructural comparison of nephroblastoma and hepatocellular carcinoma. Cancer 44:2184-2193, 1979.
- 56- Hughes,M., Marsden,H.B., Palmer,M.K.: Histologic patterns of neuroblastoma related to prognosis and clinical staging. Cancer 34:1706-1711, 1974.
- 57- Jones,P.G., Campbell,P.E.: Tumours of Infancy and Childhood. Blackwell Scientific publications, Oxford London, 1976.

- 58- de Jong, A.S.H., Van Kessel-van Vark, M., Albus-Lutter, C.E., Van Raansdonk, W., Voûte, P.A.: Skeletal muscle actin as tumor marker in the diagnosis of rhabdomyosarcoma in childhood. *The American Journal of Surgical Pathology*. 9(7):467-474, 1985.
- 59- Joshi, V.V., Banerjee, A.K., Yadav, K., Pathak, I.C.: Cystic partially differentiated nephroblastoma. *Cancer* 40:789-795, 1977.
- 60- Kadin, M.E.: Ia-like (HLA-DR) antigens in the diagnosis of lymphoma and undifferentiated tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 104:503-508, 1980.
- 61- Kahn, H.J., Yeger, H., Kassim, O., Jorgensen, A.O., MacLennan, D.H., Baumal, R., Smith, C.R., Phillips, M.J.: Immunohistochemical and electron microscopic assessment of childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer* 51:1897-1903, 1983.
- 62- Kahn, H.J., Yeger, H., Baumal, R., Thom, H., Phillips, J.M.: Categorization of Pediatric neoplasms by immunostaining with antiprekeratin and antivimentin antisera. *Cancer* 51:645-653, 1983.
- 63- Keating, S., Taylor, G.P.: Undifferentiated (Embryonal) sarcoma of the liver. *Human Pathology* 16:693-699, 1985.
- 64- Kindblom, L.G., Seidal, T., Karlsson, K.O Immunohistochemical localization of myoglobin in human muscle tissue and embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma. *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. A*. 90:167-174, 1982.
- 65- Kissane, J.M.: Pathology of infancy and childhood. C.V. Mosby Company, St. Louis, 1975.

- 66- Kjeldsberg,C.R., Wilson,J.F., Berard,C.W.: Non-Hodgkin lymphomains children, Human Pathology 14:612-627, 1983.
- 67- Kjeldsberg,C.R., Wilson,J.F.: Malignant lymphoma in children. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page:87-125.
- 68- Kleihues,P., Kiessling,M., Janzer,R.C.: Morphologic markers in neurooncology. Seminars in Diagnostic Pathology. Vol.3, No:4, 307-329, 1986.
- 69- Kuhajda,F.P., Taxy,J.B.: oncofetal antigens in sacro-coccygeal teratomas. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 107:239-242, 1983.
- 70- Lack,E.E., Neaure,C., Vawter,G.F.: Hepatocellular carcinoma: Review of 32 cases in childhood and adolescence. Cancer 52:1510-1515, 1983.
- 71- Lanzkowsky,P.: Pediatric Oncology. C.V.Mosby Comp. St. Louis, 1982, Page:204-265.
- 72- Lawler,W., Marsden,H.B., Palmer,M.K.: Wilms' tumor. Histologic variation and prognosis. Cancer 41:1937-1948, 1978.
- 73- Llombart-Basch,A., Lacombe,M.J., Contessa,G., Peydro-Olaya,A.: Small round blue cell sarcoma of bone mimicking atypical Ewing's sarcoma with neuroectodermal features. Cancer 60:1570-1582, 1987.
- 74- Magee,F., Mah,R.G., Taylor,G.P., Dimmick,J.E.: Neural differentiation in Wilms' tumor. Human Pathology 18:33-37, 1987.

- 75- Mahoney, J.P., Ballinger, W.E., Alexander, R.W.: So-called extraskeletal Ewing's sarcoma. *American Journal of Clinical Pathology* 70:926-931, 1978.
- 76- Martin, S.E., Dwyer, A., Kissane, J.M., Costa, J.: Small-cell osteosarcoma. *Cancer* 50:990-996, 1982.
- 77- Merten, D.F., Yang, S.S., Bernstein, J.: Wirm's tumor in adolescence. *Cancer* 37:1532-1538, 1976.
- 78- Mierau, G.W., Favara, B.E.: Rhabdomyosarcoma in Children. *Cancer* 46:2035-2046, 1980.
- 79- Miettinen, M.: Synaptophysin and neurofilament proteins as markers for neuroendocrine tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 111:813-818, 1987.
- 80- Miettinen, M., Lehho, V.P., Virtanen, I.: Histogenesis of Ewing's sarcoma: an evaluation of intermediate filaments and endothelial cell markers. *Virchows Archives B (Cell Pathology)* de basilmakta.
- 81- Miser, J.S., Pizzo, P.A.: Soft tissue sarcomas in childhood. *Pediatric Clinics of North America*. 32, No:3, 779-794, 1985.
- 82- Molenaar, W.M., Oosterhuis, J.W., Oosterhuis, A.M., Ramaekers, F.C.S.: Mesenchymal and muscle specific intermediate filaments (Vimentin and Desmin) in relation to differentiation in childhood rhabdomyosarcomas. *Human Pathology* 16:838-843, 1985.
- 83- Nakakuma, K., Tashino, S., Uemura, K., Takayama, K.: Alpha fetoprotein and Human Chorionic gonadotropin in embryonal carcinoma of the ovary. *Cancer* 52:1470-1472, 1983.

- 84- Navas-Palacios, J.J., Aparicio-Duque, R., Valdes, M.D.: On the histogenesis of Ewing's sarcoma: An ultrastructural, immunohistochemical and cytochemical study. *Cancer* 53: 1882-1901, 1984.
- 85- Odelstad, L., Pählman, S., Läckgren, G., Larsson, E., Grotte, G., Nilsson, K.: Neuron-specific Enolase: A marker for differential diagnosis of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol.17, No:4, 381-385, 1982.
- 86- Oppedal, B.R., Brandtzaeg, P., Kermshead, J.T.: Immunohistochemical differentiation of neuroblastomas from other small round cell neoplasms of childhood using a panel of mono and polyclonal antibodies. *Histopathology* 11:363-374, 1987.
- 87- Osborn, M., Dirk, T., Käser, H., Weber, K., Attmannsberger, M.: Immunohistochemical localization of neurofilaments and neuron specific enolase in 29 cases of neuroblastoma. *American Journal of Pathology* 122:433-442, 1986.
- 88- Perentes, E., Rubinstein, L.J.: Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neuro-oncology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 111:796-812, 1987.
- 89- Raftensperger, J., Baum, E.S.: Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. Raftensperger, J.G.: *Swenson's Pediatric Surgery*, Appleton-Century. Crofts, New York, 1980, Page: 332-340.
- 90- Reynolds, C.P., Smith, R.G., Frenkel, E.P.: The diagnostic dilemma of the "small round cell neoplasm". *Cancer* 48: 2088-2094, 1981.

- 91- Reynolds,C.P., German,D.C., Weinberg,A.G., Smith,R.G.: Catecholamine florescence and tissue culture morphology. American Journal of Clinical Pathology, Vol.75, 275-282, 1981.
- 92- Robbins,S.L., Cotran,R.S., Kumar,V.: Pathologic Basis of Disease 3rd edition, W.B.Saunders Co. Philadelphia, 1984.
- 93- Romansky,S.G., Crocker,D.W., Shaw,K.N.F.: Ultrastructural studies on neuroblastoma. Cancer 42:292-2398, 1978.
- 94- Rorke,L.B., Gilles,F.H., Davis,R.L., Becker,L.E.: Revision of the World Health Organisation classification of brain tumors for childhood brain tumors. Cancer 56:1869-1886, 1985.
- 95- Rosai,J.: Ackerman's Surgical Pathology, C.V.Mosby Company, St.Louis, 1989.
- 96- Sariola,H., Ekblam,P., Rapola,J., Vaheri,A., Timpl,R.: Extracellular matrix and epithelial differentiation of Wilms' tumor. American Journal of Pathology 118:96-107, 1985.
- 97- Schlesinger,H.R., Rorke,L., Jamieson,R., Hummeler,K.: Neuronal properties of neuroectodermal tumors in vitro. Cancer Research 41:2573-2575, 1981.
- 98- Schwechheimer,K., Widenmann,B., Franke,W.W.: Synaptophysin: a reliable marker for medulloblastomas. Virchours Archiv A, 411:53-59, 1987.
- 99- Schürch,W., Skalli,o., Seemayer,T.A., Gabbiani,G.: Intermediate filament proteins and Actin isoform as markers for soft tissue tumor differentiation and origin. American Journal of Pathology 128:91-103, 1987.

- 100- Skalli,O., Gabbiani,G., Babai,F., Seemayer,T.A., Pizzolato, G., Schürch,W.: Intermediate filament proteins and actin isoforms as markers for soft tissue tumor differentiation and origin. II.Rhabdomyosarcomas. American Journal of Pathology'de basılmakta.
- 101- Soule,E.H., Newton,W., Moon,T.E., Tefft,M.: Extraskelatal Ewing's sarcoma, Cancer 42:259-264, 1978.
- 102- Spjut,H.J., Ayala,A.G.: Skeletal Tumours in childhood and adolescence. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Cildren and Adolescence. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page:256,281.
- 103- Spjut,H.J., Dorfman,H.D., Fechner,R.E., Ackerman,L.V.: Tumors of bone and cartilage. Atlas of Tumor Pathology. Fasikül:5, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1971.
- 104- Stanley,R.J., Dehner,L.P., Hesker,A.E.: Primary malignant mesenchymal tumours (mesenchymoma) of the liver in childhood. Cancer 32:973-984, 1973.
- 105- Sweet,D.L., Mass,D.P., simon,M.a., Shapiro,C.M.: Histiocytic lymphoma (Reticulum-cell sarcoma) of bone. The Journal of Bone and Joint Surgery 63-A:79-84, 1981.
- 106- Talerman,A., Haije,W.G., Baggerman,L.: Serum alpha-fetoprotein (AFP) in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites. Cancer 46:380-385, 1980.
- 107- Tapia,F.J., Barbosa,A.J.A., Marangos,P.J., Polak,J.M., Bloom,S.R., Dermody,C., Pearse,A.G.E.: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours. The Lancet 11:808-811, 1981.

- 108- Taxy, J.B.: Electron Microscopy in the diagnosis of neuroblastoma. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 104:355-360, 1980.
- 109- Tinaztepe, K.: A clinicopathological study on the prognosis of Wilms' tumor. The Turkish Journal of Pediatrics, Vol.15, No:2, 82-107, 1973.
- 110- Treleaven, J.G., Ugelstad, J., Philip, T., Gibson, F.M., Reubaum, A., Caine, G.D.: Removal of neuroblastoma cells from bone Marrow with monoclonal antibodies conjugated to magnetic microspheres. The Lancet, Vol.1, 811-816, 1984.
- 111- Triche, T.J., Askin, F.B.: Neuroblastoma and the differential diagnosis of small round - blue cell tumours. Human Pathology, Vol.14, No:7, 1983.
- 112- Tsokos, M., Howard, R., Costa, J.: Immunohistochemical study of alveolar and embryonal rhabdomyosarcoma. Laboratory Investigation Vol:48, No:2, 148-155, 1983.
- 113- Tsokos, M., Scarpa, S., Ross, R.A., Triche, T.J.: Differentiation of human neuroblastoma recapitulates neural crest development. The American Journal of Pathology 128:484-496, 1987.
- 114- Tsokos, M., Linnoila, R.I., Chandra, R.S., Triche, T.J.: Neuron-specific enolase in the diagnosis of neuroblastoma and other small, round cell tumors in children. Human Pathology, 15:575-584, 1984.
- 115- Tsuchida, Y., Saito, S., Ishida, M., Ohmi, K., Urano, Y., Endo, Y., Oda, T.: Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor) and alpha-fetoprotein, Cancer 32:917-921, 1973.

- 116- Tsukada,T., Tippens,D., Gordon,D., Ross,R., Gown,A.M.: HHF 35. A Muscle -Actin- specific monoclonal antibody I.American Journal of Pathology 126:51-60, 1987.
- 117- Tsukada,T., McNutt,M.A., Ross,R., Gown,A.M.: HHF 35, a muscle actin specific monoclonal antibody II.American Journal of Pathology 127:389-402, 1987.
- 118- Ulukutlu,L., Uzel,R., Yeker,D., Öz,F., Danişment,N., Yıldız,İ., Aksoy,F.: Cerrahpaşa Pédatrik Onkoloji Araştırma Grubunun izlediği Wilms tümörü olguları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 12, Sayı:4, 522-527, 1981.
- 119- Vandekerckhove,J., Osborn,M., Altmannsberger,M., Weber, K.: Actin typing of rhabdomyosarcomas shows the presence of the fetal and adult forms of sarcomeric muscle actin. Laboratory Investigation'da basılmakta.
- 120- Weinberg,A.G., Finegold,M.J.: Primary hepatic tumors in childhood. Finegold,M.: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents. W.B.Saunders Comp. Philadelphia, 1986, Page:333-372.
- 121- Wigger,H.J.: Fetal mesenchymal hamartoma of kidney. Cancer 36:1002-1008, 1975.
- 122- Wigger,H.J., Salazar,G.H., Blanc,W.A.: Extraskeletal Ewing Sarcoma. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 101:446-449, 1977.
- 123- Wilson,J.F., Jenkin,R.D.T., Anderson,J.R., Chilcote, R.R., Coccia,P., Exelby,P.R., Kersey,J., Kjeldsberg, C.R., Kushner,J., Meadows,A., Sheehan,W.W., Siegel,S., Sposto,R., Leikin,S., Hammand,D.: Studies on the Pathology of non-Hodgkin's Lymphoma of childhood. Cancer 53:1695-1704, 1984.

- 124- Zeltzer,P.M, Parma,A.M., Dalton,A., Siegel,S.E., Marangos, P.J., Sather,H., Hammond,D., Seeger,R.C.: Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma. The Lancet 13:361-363, 1983.
- 125- Zeltzer,P.M., Marangos,P.J., Evans,A.E., Schneider,S.L.: serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma. Cancer 57:1230-1234, 1986.
- 126- Zimmerman,L.E.: Retinoblastoma and Retinocytoma from Spencer,W.H.: Ofhtalmic Pathology. W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1985, Page:1292-1351.