İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):1-9
doi:10.5222/buchd.2019.98698

Derleme / *Review*

Çocukluk Çağı Malign Solid Yumuşak Doku Tümörleri; Tanısal, Histopatolojik ve Moleküler Yaklaşım

Hülya Tosun Yıldırım
Ahmet Yıldırım
Gülden Diniz
Safiye Aktaş
Canan Vergin

Childhood Malign Solid Soft Tissue Sarcomas; Diagnostic, Histopathological and Molecular Approach

ÖZ

Çocukluk çağı yumuşak doku solid tümörleri heterojen ve pek çok çeşitli görünümlerde olabilirler. Özellikle bu tümörler "küçük yuvarlak hücreli tümör" grubu olarak bilinirler, hiperkromatik nukleuslu ve monoton küçük dar-kıt sitoplazmalıdır. Bu neoplazmlar birçok benzer histomorfolojik ve immünofenotipik özellik paylaşırlar. Ayrıca bu lezyonlar sıklıkla benzer klinik ve radyolojik özellikler gösterebilirler, ancak farklı prognozlara sahiptirler. Bu derlemenin amacı, yumuşak doku sarkomlarının klinik, histolojik, immünohistokimyasal özelliklerini ve moleküler özelliklerini gözden geçirmek ve bu tümörlerin ayırıcı tanısını tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: *Çocukluk çağı, solid yumuşak doku tümörleri, tanısal yaklaşım, ayırıcı tanı*

ABSTRACT

Childhood soft tissue sarcomas are heterogenous and be quite varied in apperance. Especially, these neoplasms known as "small round cell tumor" group, with their hyperchromatic nuclei and monotonous small and limited cytoplasm. These neoplasms share many similar histomorphological and immunophenotypic characteristics Also these lesions may often demonstrate similar clinical and radiological characteristics but have diverse prognoses. The purpose of this article is to review clinical, histologic, immunohistochemical features and molecular features of soft tissue sarcomas and discuss the differential diagnosis of these tumours.

Keywords: *Childhood, solid soft tissue tumors, diagnostic approach, differential diagnosis*

Alındığı tarih: 19.06.2018
Kabul tarihi: 14.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Hülya Tosun Yıldırım
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği 2. Kat, Antalya, Türkiye
drhulyatosun@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-4973-0982

A. Yıldırım 0000-0002-0293-075X
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Antalya, Türkiye

G. Diniz 0000-0003-1512-7584
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

S. Aktaş 0000-0002-7658-5565
İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

C. Vergin 0000-0002-4995-3852
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen, kanser, halen çocuklarda önemli bir ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kanserlerin yalnızca %0,5'i 15 yaş altı çocuklarda görülür. Toplam kanser insidansı 15 yaş altında milyonda 70-160 arasındadır [(1)]. Çocukluk çağı kanserleri ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedenidir, ancak gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Çocukluk çağında beklenen yaşam süresinin uzun olması ve bu kanserlerde tedavi başarı oranlarının yüksek olmasından dolayı çocukluk çağında görülen kanserler özel ilgiyi haketmektedir.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Son 30 yılda, tedavi seçeneklerinde iyileşmelerin olmasına paralel, çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranlarında da önemli iyileşmeler vardır. Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında incelenir [2]. (Tablo 1) Yaşlara göre dağılımda farklılıklar olsa da Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)'nin kayıtlarına göre, ICCC ile benzer şekilde, çocukluk çağında ülkemizde en sık lösemi/lenfomalar ardından santral sinir sistemi tümörleri görülür [1,3]. Kanserin yaşlara göre dağılımını incelediğimizde, ilk bir yaşta daha çok spesifik alanlarda-organlarda-lokalize nöroblastom, retinoblastom ve nefroblastomun ön planda olduğu embriyonel primitif tümörler, 1-4 yaş arasında lösemiler ve 5-14 yaş arasında lösemi/lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinin vakaların büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülür. Özetle çocukluk yaş grubuna özgü "primitif" tümörler, fetal yaşamdaki her üç germ yaprağından -mesoderm, -endoderm, -ektodermden-köken alır ve ciddi tanı tuzaklarına sahiptir [4-7].

Tablo 1. Uluslararası çocuk kanserleri sınıflaması (ICCC), 2005.

1. Lösemiler ve myeloproliferatif hastalıklar
2. Lenfomalar ve retikuloendoteliyal neoplaziler
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
5. Retinoblastom
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadal neoplaziler
11. Diğer malign epiteliyal neoplaziler ve malign melanom
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler

GENEL YAKLAŞIM

Çocukluk çağının tümörleri küçük, yuvarlak, nispeten farklılaşmamış primitif hücrelerin oluşturduğu tümörlerdir. Temelde ve en sık görülen tipleri; lenfoma/lösemi, nöroblastom, rabdomyosarkom ve Ewing sarkomu (ES)'dur. Kemikte izlenen tipleri, mezenkimal kondrosarkom ve küçük hücreli osteosarkomdur. Özellikle spesifik bölgelerde görülenler; desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (DKYHT), germ hücreli tümörler, organ spesifik olanlar Wilms tümörü, hepatoblastom, pulmoner blastom, retinoblastoma ve medulloblastomdur. Herhangi bir yerde görülebilen diğer tümörler sinoviyal sarkom, infantil tip fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, alveolar soft part sarkom, yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü ve andiferansiye sarkomdur. İyi diferansiyasyon gösteren tümörlerde, genellikle bazı tanıtıcı ve özellikli morfolojik özellikler içermesi nedeniyle tanı koymak kolay iken, özellikle primitif özellikler gösteren az diferansiye tümörler morfolojik olarak birbiriyle örtüşebilir ve ciddi tanı hatalarına yol açabilir [8].

Çocukluk çağı malign yumuşak doku sarkomları çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Sarkomlar içinde daha sıklıkla görülen primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler, tüm sarkomların yaklaşık %10'unu oluşturan heterojen malign bir tümör grubudur. Temelde çocukluk çağında bu tümörler rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Bu ikinci grupta ES, DKYHT, sinoviyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom, küçük hücreli osteosarkom, infantil tip fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, alveolar soft part sarkom, yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü vardır ve andiferansiye sarkomda daha nadir olarak görülebilmektedir [8-10]. (Tablo 2).

Tablo 2. Çocukluk çağı primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler.

Rabdomyosarkom
Ewing sarkom
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
Sinoviyal sarkom
Mezenkimal kondrosarkom
Küçük hücreli osteosarkom
İnfantil tip fibrosarkom
Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Alveolar soft part sarkom
Yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü
Andiferansiye sarkom

TANISAL YAKLAŞIM

Bu tümörlere tanısal yaklaşımda biyopsi, yerleşime göre farklı şekillerde uygulanabilir. Patolojik tanı için değişik biyopsi seçenekleri mevcuttur. Bunlar primer ya da metastatik tümör rezeksiyonu, organ

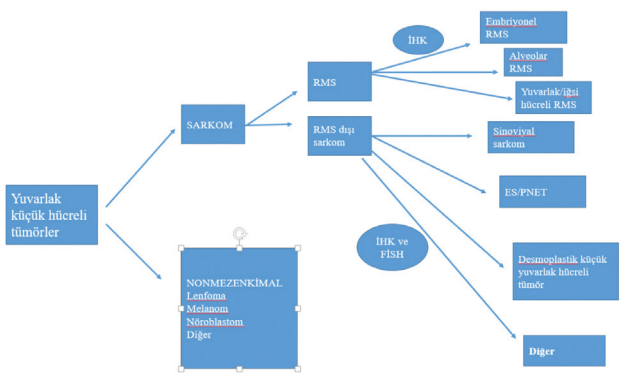
rezeksiyonu, lenf nodu eksizyonu veya tru-cut iğne biyopsisidir. Patolojik tanı için optimal tümör dokusu boyutunun en az 2 cm çapında olması önerilir. Özellikle büyük boyutlu rezeksiyonu mümkün olamayacak kitlelerde, neadjuvan tedavi planlanması açısından tru-cut iğne biyopsisi yapılmaktadır. Dolayısı ile tru-cut iğne biyopsilerde dokular daha küçük olacağından patoloğun giderek daha küçük materyallere tanı koyması gerekmektedir.

Küçük biyopsi örneklerinde olgunun klinik ve radyolojik verileri ışığında, hücresel detaylar ve yapısal paternler irdelenerek bir ön tanı oluşturulmalı ve ayırıcı tanısına giren antitelerde göz önünde bulundurularak immunohistokimyasal incelemeler ve gereklilik halinde moleküler incelemeler kullanılmalıdır [11,12]. Burada unutulmaması gereken önemli nokta, bu kitlelerin heterojen yapısı nedeniyle özellikle büyük çaplı kitlelerde multiple biyopsi örnekleri alınmalı ve incelenmelidir. Patolog ve klinisyen bu lezyonlara yaklaşımda tanısal tuzakları, tümörlerde birbiriyle örtüşen morfolojik ve hatta immunohistokimyasal bulguların olabileceğini bilmelidir. Ortak dil oluşturulmasında, hastaların tedavilerinin doğru yönlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde multidisipliner yaklaşım ve klinikopatolojik korelasyon çok önemlidir.

RABDOMYOSARKOM

Rabdomyosarkom çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve tüm sarkomların %5-8'ini oluşturur. Çocukluk çağında görülen her sarkomda kesinlikle ayırıcı tanı içinde tutulmalıdır. Son dönemde multimodel kemoterapi öncelikli tedavi protokolleri ile sağ kalım uzamış olup, rabdomyosarkoma özgü tedavi protokolleri olması nedeni ile çocukluk çağında görülen her sarkomda, rabdomyosarkom ayırcı tanıda düşünülmelidir [9-11] (Tablo 3).

Tablo 3. Çocukluk çağı primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler ayırıcı tanısı.

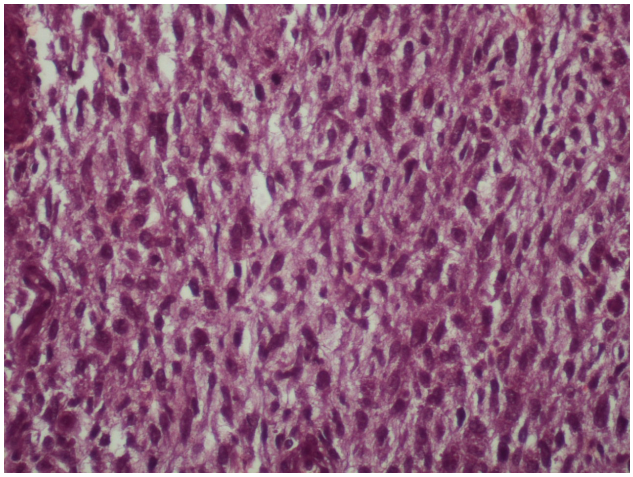


Rabdomyosarkom embriyonik iskelet kası yönünde farklılaşma potansiyeli gösteren, fenotipik ve biyolojik özelliklerini taklit eden, primitif malign bir tümördür. Ancak çizgili kas olmayan yerlerde daha sık görülür. En sık primer yerleşim bölgeleri başboyun, genitoüriner sistem olmak üzere retroperiton, pelvis ve batın gibi visseral organlar komşuluğu ve ekstremitelerdir. Rabdomyosarkom, WHO sınıflamasında embriyonel, alveolar, pleomorfik, iğsi/sklerozan ve epiteloid rabdomyosarkom alt tiplerine ayrılmaktadır. Çocukluk çağının en sık görülen sarkomu yuvarlak/iğsi hücreli bir rabdomyosarkomdur ve en sık 15 yaş altında görülür. Ancak genel olarak bu tümörlerin büyük çoğunluğunu embriyonel ve alveolar alt tipleri oluşturur. Bu alt alt tipler klinik, morfolojik, moleküler ve prognostik açıdan birbirinden farklıdır. İğsi hücreli/sklerozan ve embriyonel rabdomyosarkom iyi prognozlu iken, alveolar rabdomyosarkom kötü prognozludur [9,10].

Morfolojik olarak rabdomyosarkomlar iskelet kasının gelişimine benzer şekilde kasın farklı gelişim aşamalarını gösteren primitif mezenkimal hücrelerden oluşur. Primitif tümör hücreleri iğsi ya da yuvarlak olabilir ve genellikle bol miksoid stroma içerir. Tanıtıcı özellik olarak ise bu primitif yuvarlak hücreler rabdomyoblastik farklılaşma gösterebilir. Rabdomyoblastik hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında enine çizgilenme olan uzayarak elonge şekil alan "tadpole" ya da şerit şeklinde hücrelerdir (Resim 1). Tümör hücreleri sitoplazmik glikojen içeriğinden dolayı PAS pozitif olabilir. İmmunohistokimyasal incelemede rabdomyoblastik hücrelerde Desmin ve kasa özgü aktin (HHF-35) sitoplazmik pozitif, Myogenin ve MyoD1 daha ilkel primitif hücrelerde nükleer pozitiftir. Sitokeratin, S-100 protein, CD99 fokal ekspresyon gösterebilir [13]. Moleküler açıdan embriyonel RMS'larda karakteristik translokasyon tanımlanmamıştır, ancak alveolar RMS'ların %85'inde iki translokasyondan biri bulu-

nur: t(2;13) (q35;q14) veya t(1;13) (p36;q14). Bu translokasyonlar sırasıyla PAX3-FOXO1 ve PAX7-FOXO1 füzyon genlerinin oluşumuna neden olur [7,9].

Rabdomyosarkom ayırıcı tanısında benign reaktif/neoplastik süreçler ve malign birçok tümör vardır. Benign süreçlerde öncelikle travma ve travmaya sekonder değişiklikler yanı sıra benign neoplastik süreç olan rabdomyom ile karışabilir. Ayrıca arada kalmış atrofik tümör dışı iskelet kasında yalancı pozitiflik o tümörün rabdomyosarkom tanısı almasına neden olabilir. Aynı zamanda bazı tümörlerde örneğin nefroblastom (wilms tümör), liposarkom, kondrosarkom, ES ya da sinir kökenli tümörlerde rabdomyoblastik diferansiyasyon görülebilir. Asıl sorun indiferansiye bir tümörde çizgili kas yönünde diferansiyasyonunun morfolojik olarak ayırt edilemediği "küçük yuvarlak hücreli tümör" morfolojisindeki az diferansiye bir tümörde, RMS ayırıcı tanıda kesinlikle düşünülmelidir. Bu morfolojide ayırıcı tanıda ES, az diferansiye sinoviyal sarkom, lenfoma/lösemi, mezenkimal kondosarkom, küçük hücreli osteosarkom, DKYHT ve hatta iğsi hücreli diğer sarkomlar (infantil fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü) düşünülmelidir. Yaş, klinik veriler, yerleşim yeri, ayrıntılı mikroskobik ve immunohistokimyasal inceleme ve hatta moleküler incelemeler ile bu ayrım kesinlikle yapılmalıdır. Nadiren rabdoid hücrelerin izlendiği çocukluk çağının malign rabdoid tümörü yanlışlıkla rabdomyosarkom tanısı alabilir. Ancak bu rabdoid hücreler epiteliyal, düz kas ve nöronal diferansiyasyon gösterir, myoid belirteçler negatiftir [13].



Resim 1. Rabdomyosarkom; eozinofilik sitoplazmalı, nukleusları periferal yerleşimli rabdomyoblastlar H&E X200.

Çocukluk çağının en sık görülen sarkomu olan RMS'da tanı anında evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip ve yaş en önemli prognostik faktörlerdir. Bu tümörlerde cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi sağkalımı %20'den %70'lere çıkarmıştır [9].

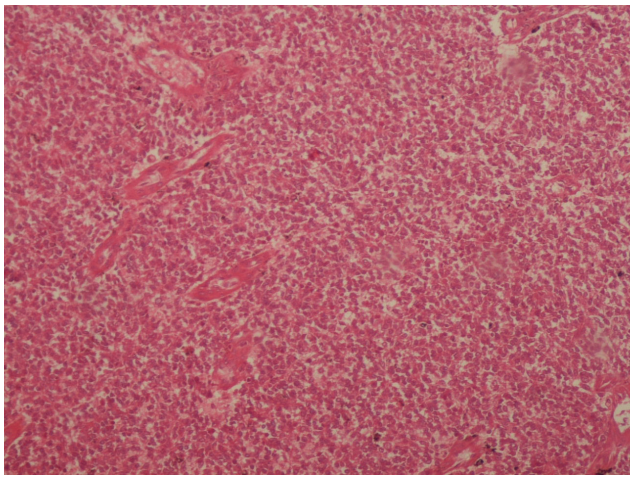
EWİNG SARKOMU

Geçmişte ES ve Primitif nöroektodermal tümör (PNET), tamamen farklı antiteler olarak tanımlansa da, t (11;22) ve t (21;22) spesifik translokasyonlarının ve genetik füzyonların bulunmasıyla, ortak histolojik spektruma sahip kemik ve yumuşak dokuda izlenen bu tümör ES tümör ailesi (ESTA) başlığı altında toplanmıştır. ES'u iskelet sisteminin herhangi bir yerinde, özellikle uzun kemik diafizinde, pelviste ve ekstremitelerin derin yumuşak dokularında görülür. Göğüs duvarı yerleşimli olduğunda Askin tümörü olarak isimlendirilir [14,15].

Kemik kökenli ES çocukluk çağında osteosarkomdan sonra; yumuşak dokuda ise rabdomyosarkomdan sonra ikinci sırada görülmektedir. ES'in köken aldığı hücreler netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılara göre mezenkimal kök hücreden bazılarına göre post-ganglionik parasempatik primordial hücrelerden köken almaktadır [9]. Morfolojik olarak uniform küçük, yuvarlak, primitif hücrelerin diffüz proliferasyonundan oluşmaktadır. Hücreler kompakt tabakalar ve intertabeküler alanı dolduran yuvalar oluşturur. Nükleer kromatin ince granüler yapıda olup, küçük-orta boy nükleol olabilir (Resim 2). Tümör hücreleri, intrasitoplazmik glukojen içeriğinden dolayı PAS pozitiftir. Tümör matriks üretmez. Hücreler fibriler uzantıların çevresinde dizilim göstererek nöroblastomda görülen ile benzer Homer-Wright rozeti veya bir damar çevresinde dizilim gösteren psödorozet oluşturabilir [15,16].

İmmunohistokimyasal olarak ES'da tümör hücrelerinde membranöz CD99 pozitiftir ancak her zaman bu tümöre spesifik olmayıp, mezenkimal kondrosarkom, rabdomyosarkom, küçük hücreli osteosarkom, az diferansiye sinoviyal sarkom, lenfoma/lösemide de pozitif olabilir. Bazı olgular Pansitokeratin, CD57

ve NSE pozitif olabilir (111). ESTA sarkomların yaklaşık %85'i t(11;22) (q12;q24) (EWSR1-FLI-1) içerdiği için nükleer FLI-1 pozitifliği tanıda değerlidir, ancak bu belirteç ES'una spesifik bir marker değildir. Olguların büyük çoğunluğunda 22. kromozomda yer alan EWS genini içeren karşılıklı bir translokasyon vardır. Rutinde parafine gömülü dokularda, EWSR1 spesifik probları kullanılarak FISH ile bu translokasyonlar veya RT-PCR ile füzyon tanskripsiyonları saptanabilir. Ancak ESTA sarkomların yaklaşık %85'inin pozitif olduğu akılda tutulmalı ve bu belirteçlerin epiteliyal tümörlerde ve lenfomalarda da pozitif olabileceği unutulmamalıdır [9,11,15,16].



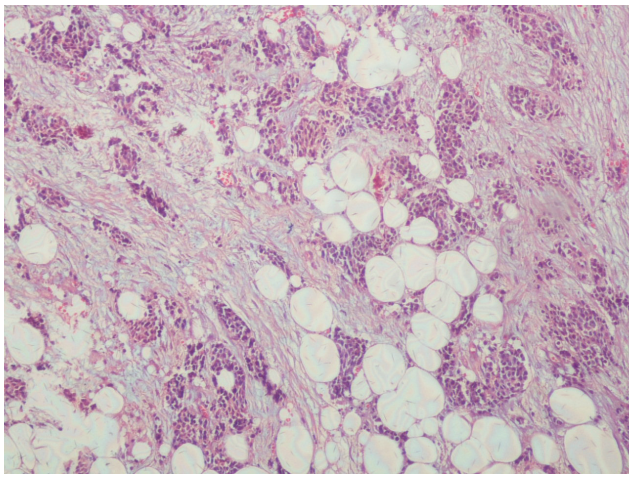
Resim 2. Ewing Sarkom; uniform yuvarlak-oval nukleuslu primitif hücrelerin diffüz proliferasyonu H&E X200.

DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR

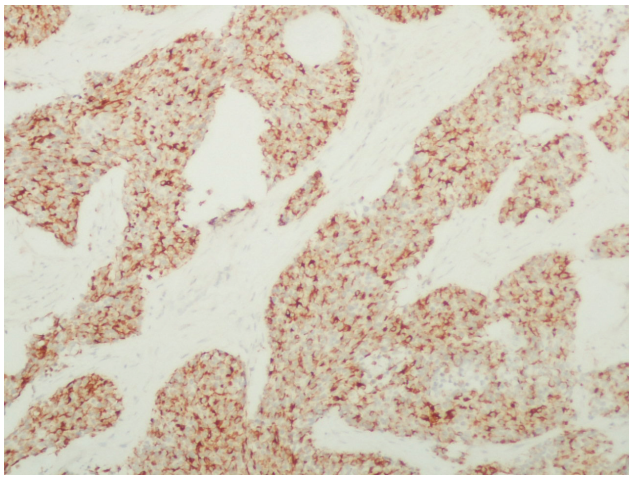
Çocukluk çağı ve ergenlik döneminde görülen oldukça agresif küçük yuvarlak hücreli bir tümördür. Sıklıkla yaygın serozal tutulum şeklinde, en sık peritoneal kavite olmak üzere toraks, santral sinir sistemi, baş-boyun lokalizasyonunda görülebilir. Tümörün kökeni bilinmemektedir fakat tümör epiteliyal, kas ve nöral belirteçler ile pozitif olup, polifenotipik diferansiyasyon göstermektedir [15].

Morfolojik olarak desmoplastik stroma içerisinde trabeküler ve adalar şeklinde küçük, yuvarlak, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan primitif az diferansiye malign tümördür (Resim 3). Bazen tümör hücrelerinde rozet benzeri yapılanmalar görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri vimentin, sitokeratin, desmin, EMA ve WT-1 pozitif boyanır. Tümör hücrelerinde Desmin ve vimentin ile karakteristik olarak noktasal, paranükleer boyanma görülür (Resim 4). Ayrıca bu hücrelerde CD56, NSE, kromogranin, sinaptofizin ve S-100 fokal pozitif olabilir. Moleküler olarak ES'da gördüğümüz EWS-WT1 füzyon geni varlığı tanıda yardımcı olabilir [9,11,13].

Değişik kemoterapi protokolleri kullanılarak tedavi edilse de, DKYHT'lerde cerrahi, radyoterapi ve hatta kök hücre nakli ile genel sağ kalım %15 dolayındadır. Sıklıkla lokal rekürrensler ile seyreden, agresif gidişli bu tümörün çoğu fatal seyirlidir [17].



Resim 3. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör; desmoplastik stroma içerisinde trabeküler ve adalar şeklinde küçük, yuvarlak, dar sitoplazmalı hücreler H&E X200.



Resim 4. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörde desmin ile noktasal, paranükleer pozitiflik. Antidesmin X200.

SİNOVİYAL SARKOM

Sinoviyal sarkom (SS) değişik oranda epiteliyal farklılaşma gösterir, çocuk ve adolesan dönemde rabdomyosarkom ve ES'dan sonra üçüncü sıklıkta görülür. Histolojik olarak bifazik (epiteliyal ve iğsi) ve monofazik (epiteliyal veya iğsi) olarak görülebilir. Özellikle az diferansiye tip (%10 dolayında) primitif küçük yuvarlak hücrelerden oluşur, daha agresif gidiş gösterir ve bu yaş grubunda görülen diğer küçük yuvarlak hücreli tümörler ile morfolojik olarak karışabilir.

Tümörlerin çoğu üst ve alt ekstremite diz ve dirsek gibi büyük eklem komşuluğunda daha nadir olarak gövde, baş-boyun ve visseral organlarda görülebilir [9]. İmmunohistokimyasal olarak hücreler sitokeratinler (CK7,8,18, CK19), EMA, bcl-2, TLE1 pozitiftir. CD99 olguların %70'inde pozitiftir [13]. Özellikle morfolojik olarak karışıklığa yol açabilecek az diferansiye tipte CK7 ve CK19 pozitiftir. Moleküler olarak karakteristik t(X;18) (p11;q11) translokasyonu vardır ve tanıda kullanılabilir [9,11].

Az diferansiye morfolojide ki SS, en sık akciğere metastaz yapar ve tanı anında (%10 olguda) metastaz görülebilir. Tedavide geniş eksizyon ilk seçenektir. Mikroskopik-makroskopik kalıntı hastalıkta RT veya nüks-metastatik hastalıkta KT kullanılmaktadır. Prognozda histolojik diferansiyasyon yanı sıra tümör boyutu, kemik ve nörovasküler invazyon önemlidir [9].

MEZENKİMAL KONDROSARKOM

Nadir görülen, genç erişkin dönemi sarkomu olup, "primitif" (embriyonel) tümörlerin ayırıcı tanısına giren yumuşak doku kaynaklı nadir bir tümördür. Daha çok maksilla, mandibula olmak üzere vertebra gibi yassı kemiklerde görülür. Histolojik olarak bifazik morfolojidedir; hemanjioperistomatöz damar çatısının izlendiği küçük yuvarlak hücre tabakaları yanı sıra benign kıkırdak ve kemik heterolog elemanları ya da daha nadir düşük gradeli kondrosarkom alanları izlenebilir. Genellikle iki komponent arasındaki geçiş keskin sınırlıdır ve özellikle tru-cut iğne biyopside baskın komponent yönünde tanı yanılgısı oluşturabilir. Küçük hücreli alanlar ES/PNET, küçük hücreli osteosarkom, az diferansiye sinoviyal sarkom ve hatta rabdomyosarkomu andırabilir. İmmunohistokimyanın katkısı sınırlıdır, kondroid alanlar S-100, küçük yuvarlak hücreli alanlar CD99 pozitiftir. Epiteliyal ve myoid belirteçler negatiftir ve bu tümörler karakteristik olarak NR4A3 yeniden düzenlenmesi gösterebilir [13,16].

Agresif ve yüksek gradeli malign tümörler olmasına rağmen, metastazları 10-20 yıl sonra sıklıkla akciğerde görülür [16].

YUVARLAK HÜCRELİ/MİKSOİD LİPOSARKOM

Özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülen yuvarlak hücreli/miksoid liposarkom, tüm liposarkomların %20'sini oluşturur. Proksimal ekstremite özellikle alt ekstremite derin yumuşak dokuda görülür. Mikroskopik olarak uniform primitif küçük yuvarlak hücreler ve miksoid stromada karakteristik dallanan vasküler çatıdan oluşan malign tümördür. Miksoid liposarkomda yuvarlak hücre komponenti varlığı ve oranı önemlidir. %5'den fazla yuvarlak hücreli komponent var ise yüksek gradeli liposarkom olarak isimlendirilir. Yuvarlak hücreli komponent %10'dan az ise metastaz oranı %25'in altında iken, yuvarlak hücreli komponent %25'ten fazla ise metastaz oranı %60'lara çıkmaktadır. Moleküler olarak olguların %95'inde t(12;16) (q13;p11) translokasyonu vardır ki bu da FUS-DDIT3 gen füzyonu gösterir [18].

KÜÇÜK HÜCRELİ OSTEOSARKOM

Tüm osteosarkomların yaklaşık %2'sini oluşturur, en sık 2. dekadda görülür. Küçük, uniform, yuvarlak-iğsi hücreli alanlar ve odaksal ya da "dantel" benzeri malign osteoidin eşlik ettiği bifazik morfolojide görülür. Nadir ve oldukça kötü prognozlu olan bu tümörün ayırıcı tanısında lenfoma/lösemi, ES, az diferansiye sinoviyal sarkom vardır. Tipik olarak diz çevresinde metafizo-diafizer yerleşimli kitleler şeklinde karşımıza çıkar. Histokimyasal olarak osteoid daha çarpıcı görülebilir ancak tanı için şart olmadığı belirtilmektedir. İmmunohistokimyasal olarak tanı değeri olan spesifik immunohistokimyasal belirteç ve spesifik moleküler translokasyon yoktur. Bu tümörlerde CD99 pozitifliği bildirilmiştir. Diğer osteosarkom tiplerine

göre daha kötü prognozludur ve sıklıkla akciğere metastazı yapar. En önemli prognostik belirteç, kemoterapi sonrası gözlenen nekroz oranı olup, rezeksiyon materyalinde %90 üzeri ise sağ kalım biraz daha uzundur [16].

MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRÜ

Çocukluk çağında nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişebileceğinden, sarkom ayırıcı tanısında kesinlikle olmalıdır. Çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Genellikle sinir kılıfı ilişkili olduğundan majör sinir pleksusları (siyatik, sakral, brakial) boyunca yerleşir ve daha çok ekstremitelerde görülür. Çocukluk çağında erişkinlere oranla primitif nöroektodermal tümörler ile örtüşme gösteren ilkel komponent içerir. Tipik morfolojisi iğsi hücreli bir sarkom olup, tipik virgül şeklinde "ondülan" nukleusa sahip dalgalı demetler oluşturur. Hücresel ve miksoid alanlar birbiri ile iç içe yerleşim gösterir. Bu tümörlerde özellikle mitoz sayısı maligniteyi belirlemede önemlidir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri S-100, myelin basic protein, GFAP ve EMA pozitiftir [9].

Tedavisi diğer tümörlerde olduğu gibi geniş cerrahi eksizyon ve mikroskobik rezidüel hastalıkta radyoterapidir. Kemoterapiye genellikle yanıt yoktur ve prognozu kötüdür [9].

İNFANTİL FİBROSARKOM

En sık yaşamın ilk 4 yılı içinde görülür, bir yaş altındaki yumuşak doku tümörlerinin %25-30'unu oluşturur ve bu yaş grubunda infantil tip olarak kabul edilir. Daha çok ekstremite distali derin yumuşak dokuda görülmekle birlikte, gövde, baş-boyun, retroperiton ve mezenter yerleşimli olabilir [19]. Mikroskopik olarak hemanjiperistomatöz damar çatısının seçildiği uniform, ovoid nukleuslu iğsi sitoplazmaya sahip hücrelerin diffüz proliferayosyonu vardır. Stroma değişken olabilir, kollajenden zengin ya da gevşek ve miksoid olabilir. İmmunohistokimyasal olarak SMA ve desmin pozitif olabilir. Moleküler olarak t(12;15) (p13;q25) translokasyonu ve ETV6 ve NTRK3 genlerinde füzyon tanımlanan moleküler değişikliklerdir [9,19].

Ayırıcı tanısında az diferansiye sinoviyal sarkom, rabdomyosarkom, ES/PNET düşünülmeli, klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal ve hatta moleküler incelemeler tanıda kullanılmalıdır [9,19].

ALVEOLAR SOFT PART SARKOM

Klinik ve morfolojik olarak kendine özgü bir tümör grubu olup, adolesan yaş grubunda görülür. Oldukça nadirdir, tüm sarkomların %1'den azını oluşturur. Çocukluk çağında rabdomyosarkom gibi baş-boyun bölgesinde daha çok orbita ve ağız boşluğunda yerleşme eğilimindedir. Tanı anında sıklıkla akciğer metastazı vardır. Morfolojik olarak alveolar çatıya tutunan geniş eozinofilik pembe sitoplazmalı tümöral hücerelerden oluşur. Tümör yoğun fibröz bantlar ile trabeküllere ayrılmış görünümdedir. Santralde kohezyon kaybı gösteren hücreler pseudo-alveolar bir patern oluşturur. Histokimyasal olarak tümör hücrelerindeki kristaloid yapıdaki sekret materyal PAS ve dPAS pozitiftir. İmmunohistokimyasal olarak bu hücrelerde MyoD1 negatif veya sitoplazmik pozitif olabilir. Nükleer TFE3 pozitifliği tanıda yardımcıdır. Desmin ve S-100 fokal pozitif; HMB45, sitokeratin, EMA, sinaptofizin, Kromogranin negatiftir. Moleküler olarak ise TFE3-ASPL gen füzyonu ile sonuçlanan der [17] t(X;17) (p11;q25) translokasyonu vardır. Ayırıcı tanısında alveolar RMS ve granüler hücreli tümör vardır [9,20].

Tedavisi cerrahi, kemoterapi ve RT'dir. Akciğer metastazı ve nüksler ile seyreder. Beş yıllık sağ kalım %50'dir [9,21].

YUMUŞAK DOKUNUN MALİGN RABDOİD TÜMÖRÜ

Malign rabdoid tümör sıklıkla çocuklarda, konjenital olarak görülebilen kökeni belirsiz nadir bir sarkomdur. Derin yumuşak doku kalça-omuz ve visseral iç organlarda (GİS, karaciğer, kalp, mesane ve beyin) görülebilir. Mikroskopik olarak sellüler bir tümör olup, poligonal hücre kümelerinden oluşur. Nadiren küçük yuvarlak hücreli komponentte içerebilir. İmmunohistokimyasal olarak çoğu olguda sitokeratin, EMA, CD99 ve nöroendokrin belirteçler pozitiftir

ve tipik olarak INI1 ekspresyon kaybı vardır [13]. Ayırıcı tanısında epiteloid sarkom, mezenkimal kondrosarkom, rabdomyosarkom ve az diferansiye sinoviyal sarkom vardır [22].

Tedavisi cerrahidir. Kemoterapi genellikle etkisizdir. Prognozu kötüdür. Sıklıkla lokal rekürrens ve uzak metastaz görülür [22].

ANDİFERANSİYE veya KÖTÜ DİFERANSİYE SARKOM

Sarkom tanısı ve tiplendirme içim dikkatli histolojik, immunohistokimyasal ve moleküler inceleme şarttır. Bununla birlikte, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen, bazı sarkomlara tanı koymak olanaksızdır. İmmunohistokimyasal olarak hücrelerde diferansiyasyon kaybı var ve spesifik translokasyon yoksa bu tümörler farklılaşmamış veya kötü diferansiye sarkomlar olarak sınıflandırılır. Bu tümörler genellikle morfolojik olarak ES gibi görünen bazı özelliklere sahiptir, ancak tüm kriterleri karşılayamaz ve spesifik bir translokasyona sahip değildirler. Agresif seyredebilen bu tümör grubu nadir görülmesi nedeniyle tedavisi açısından standart tedavi protokolü yoktur [9].

SONUÇ

Çocukluk çağı malign yumuşak doku tümörlerinde prognoz, çoğunlukla hastalığın tanı anındaki yayılımı, tümörün köken aldığı bölge ve seçilen tedavi tipine bağlı olarak değişmekle birlikte tümörün tanısı ve histolojik tipi, hastanın morbidite ve mortalitesini belirler. Bu tümörlerin tanısında, morfoloji yanı sıra ek immunohistokimyasal boyamalar önemlidir. Son yıllarda bu tümörlerde ayırıcı tanıda zorluk yaşanan olgularda tanı amaçlı hatta prognozu belirlemede moleküler incelemeler de büyük önem kazanmıştır [4,5]. Bu derlemede, özellikle ayırıcı tanısında zorluk yaşanan, morfolojik olarak örtüşen ve nadir görülen çocukluk çağının primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler ve ayrıcı tanıları özetlenmiştir.

Günümüzde kanser tedavisi seçimi, tümörlerin metastaz yaparken artan genetik heterojenitesine rağmen, tümörün moleküler özelliklerinden çok tümörün köken aldığı organa ve histolojik tipine dayanmaktadır. Ancak tümör biyolojisi konusundaki anlayışımız geliştikçe, tedaviye duyarlılığı öngörülen faktörlerin artan sayısı tespit edilebilecek ve tedaviyi yönlendirmek için hem yeni hedeflenmiş biyolojik ajanlar hem de kemoterapi protokolleri kullanılabilecektir [23].

Çocukluk çağı primitif yumuşak doku tümörlerinin sağaltımında multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Tedavinin planlanabilmesi için doğru tanı, özellikle doku tanısı, sonrasında da kemoterapi ve radyoterapiyle pek çok disiplininin birlikte çalışması ile iyi sonuçlara ulaşmak olasıdır.

KAYNAKLAR

1. Yaman Bajin I, Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Kanser gundemi dergisi. 2016; 4/1-2:21-25. Available from: http://www.kanservakfi.com/upload/file/nisan2016_kanser-gundemi.pdf
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer. Third edition. Cancer. 2005;103:1457-67. https://doi.org/10.1002/cncr.20910
3. Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). J Clin Oncol. 2017; 31. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10067
4. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. J Cytol. 2009;26(1):1-10. https://doi.org/10.4103/0970-9371.54861
5. Picarsic J, Reyes-Múgica M. Phenotype and immunophenotype of the most common pediatric tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23(5):313-26. https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000068
6. Chen X, Pappo A, Dyer MA. Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy. Oncogene. 2015;34(41):5207-15. https://doi.org/10.1038/onc.2014.474
7. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors of Infancy: An Overview. Pediatr Rev. 2018;39(2):57-67. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0057
8. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. J Cytol. 2009;26(1):1-10. https://doi.org/10.4103/0970-9371.54861
9. Merchant MS, Mackall CL. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. Oncologist. 2009;14(11):1139-53. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0160
10. Kapoor G, Das K. Soft tissue sarcomas in children. Indian J Pediatr. 2012;79(7):936-42. https://doi.org/10.1007/s12098-011-0560-4
11. Chang CC, Shidham VB. Molecular genetics of pediatric soft tissue tumors: clinical application. J Mol Diagn. 2003;5(3):143-54. https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60466-7
12. D'cruze L, Dutta R, Rao S, R A, Varadarajan S, Kuruvilla S. The role of immunohistochemistry in the analysis of the spectrum of small round cell tumours at a tertiary care centre. J Clin Diagn Res. 2013;7(7):1377-82. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5127.3132

13. Magro G, Longo FR, Angelico G, Spadola S, Amore FF, Salvatorelli L. Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents. Acta Histochem. 2015;117(4-5):397-414. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.03.011
14. Orhan D (Ed). Pediatrik Tümör Patolojisi. Izmir, O'tıp Kitapevi; 2015.
15. Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Semin Diagn Pathol. 2014;31(1):39-47. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2014.01.002
16. Wei S, Siegal GP. Round cell tumors of bone: an update on recent molecular genetic advances. Adv Anat Pathol. 2014;21(5):359-72. https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000036
17. Lar DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic round cell tumors. J Pediatr Surg. 2005;40: 251-255. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046
18. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):326-48. https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[326:UTTIBI]2.0.CO;2
19. Ferrari A, Orbach D, Sultan I, Casanova M, Bisogno G. Neonatal soft tissue sarcomas. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(4):231-8. https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.05.003
20. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. J Clin Pathol. 2006;59(11):1127-32. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031120
21. Williams A, Bartle G, Sumathi VP, et al. Detection of ASPL/TFE3 fusion transcripts and the TFE3 antigen in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in a series of 18 cases of alveolar soft part sarcoma: useful diagnostic tools in cases with unusual histological features. Virchows Arch. 2011;458(3):291-300. https://doi.org/10.1007/s00428-010-1039-9
22. Alaggio R, Boldrini R, Di Venosa B, Rosolen A, Bisogno G, Magro G. Pediatric extra-renal rhabdoid tumors with unusual morphology: a diagnostic pitfall for small biopsies. Pathol Res Pract. 2009;205(7):451-7. https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.01.003
23. Dean A, Byrne A, Marinova M, Hayden I. Clinical Outcomes of Patients with Rare and Heavily Pretreated Solid Tumors Treated according to the Results of Tumor Molecular Profiling. Biomed Res Int. 2016; 2016: 4627214. https://doi.org/10.1155/2016/4627214