

Yeni Dünya Sağlık Örgütü Sinir Sistemi Tümör Klasifikasyonu ile Neler Değişti?

What is new in the WHO Nervous System Tumour Classification 2000?

FIGEN SÖYLEMEZOĞLU

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

Özet: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), başlattığı yeni tümör klasifikasyonu projesinin birinci amacı, tümör klasifikasyonunu standardize etmek, bunun yanı sıra histopatolojik kriterleri belirlemek ve moleküler genetik bilgileri toplamaktır. Serinin ilk sayısı olan Sinir Sistemi Tümörlerinin Patoloji ve Genetiği yakın zamanda yayımlanmıştır. Bu kitap, 21 ülkeden 109 patoloj ve moleküler genetikçinin katkıları sonucunda ortaya çıkmıştır. Söz konusu klasifikasyona katkıda bulunan patolojilerden birisi olarak, yeni antite ve varyantların histopatolojik ve klinik özelliklerini özetlemeyi uygun buldum.

Anahtar Kelimeler: Sinir sistemi, tümör klasifikasyonu, Dünya Sağlık Örgütü, genetik, histopatoloji

Abstract: The World Health Organization (WHO) has embarked on a new project, entitled World Health Organization Classification of Tumours. The aim of new WHO series is to standardize the classification of tumours, in addition it will provide histopathological criteria, and include information on molecular genetics. The first volume, entitled Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System, has recently been published. It is the result of a collaborative effort by 109 neuropathologists and geneticists from 21 countries. As one of the contributors, I summarized the histopathological and genetic features of new entities and new variants.

Key Words: nervous system tumour, classification, World Health Organization, genetics, histopathology

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1967'den beri sürdürmekte olduğu ve 'DSÖ Mavi Kitap Serisi' ('WHO Blue Books') olarak da bilinen, 'Uluslararası Histopatolojik Tümör Klasifikasyonu' ('International Histopathological Classification of Tumours') serisini, yeni bir proje çerçevesinde yürütmeye karar verdi (24). Yeni DSÖ dizisi, tümör sınıflandırmasında standardizasyonu sağlamak yanı sıra, moleküler genetik bilgileri kapsamı, ICD-O kodlarını içermesi ve diagnostik kriterleri belirlemesi yönünden pek çok yenilik getirmektedir (24). Dünyada olduğu kadar

ülkemizde de yaygın olarak kullanılan DSÖ tümör klasifikasyonlarının patoloj, klinisyen ve temel onkoloji alanında çalışanların aynı dili kullanmasını sağlaması açısından son derece yararlı olduğu kanısındayım.

Bu serinin ilk kitabı olan, Sinir Sistemi (SS) Tümörlerinin Patolojisi ve Genetiği kitabı güncelleştirilerek yayımlandı (23). Dr. Paul Kleihues ve Dr. Webster K. Cavenee editörlüğünde 21 ülkeden, Türkiye'yi temsilen, benimde aralarında bulunduğu 109 nöropatoloj ve genetikçinin katılımı ile gerçekleştirilen yeni klasifikasyon, bir

konsensus niteliğinde olup, basımı, İnternasyonal Nöropatoloji Sosyetesı (International Society of Neuropathology), İnternasyonal Patoloji Akademisi (International Academy of Pathology) ve Preuss Kuruluşu (The Preuss Foundation for Brain Tumor Research) tarafından desteklenmiştir.

Bu yeni DSÖ SS (Tablo-1) klasifikasyonunda bir önceki DSÖ klasifikasyonu (22) ile

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü Sinir Sistemi Tümörleri Klasifikasyonu

NOROEPİTELYAL DOKU TUMORLERİ	
Astrositik tümörler	
Difüz astrositoma	9400/3
Fibriler astrositoma	9420/3
Protoplazmik astrositoma	9410/3
Gemistositik astrositoma	9411/3
Anaplastik astrositoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Dev hücreli glioblastoma	9441/3
Gliosarkoma	9442/3
Pilositik astrositoma	9421/1
Pleomorfik ksantoastrositoma	9424/3
Subependimal dev hücreli astrositom	9384/3
Oligodendroglial tümörler	
Oligodendrogloma	9450/3
Anaplastik oligodendrogloma	9451/3
Mikst gliomlar	
Oligoastrostoma	9382/3
Anaplastik oligoastrostoma	9382/3*
Ependimal tümörler	
Ependimoma	9391/3
Selüler	9391/3*
Papiller	9393/3
Şeffaf hücreli	9391/3*
Tanisitik	9391/3*
Anaplastik ependimoma	9392/3
Miksopapiller ependimoma	9394/1
Subependimoma	9383/1
Koroid pleksus tümörleri	
Koroid pleksus papillomu	9390/0
Koroid pleksus karsinomu	9390/3
Orijini belirsiz glial tümörler	
Astroblastoma	9430/3
Gliomatosis serebri	9381/3
3. ventrikülün kordoid gliomu	9444/1*
Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler	
Gangliositom	9492/0
Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)	9493/0*
Desmoplastik infantil astrositoma/ganglioglioma	9412/1*
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	9413/0*
Ganglioglioma	9505/1

Anaplastik ganglioglioma	9505/3*
Santral nörositoma	9506/1*
Serebellar liponörositoma	9506/1*
Filum terminale paragangliomu	8680/1
Nöroblastik tümörler	
Olfaktor nöroblastoma	9522/3
Olfaktor nöroepitelyoma	9523/3
Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu	9500/3
Pineal parankimal tümörler	
Pineositoma	9361/1
Pineoblastoma	9362/3
Orta derecede farklılaşma gösteren pineal parankimal tm.	9362/3*
Embriyonel tümörler	
Medulloepitelyoma	9501/3
Ependimoblastoma	9392/3
Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastik medulloblastoma	9471/3
Büyük hücreli medulloblastoma	9474/3*
Medullomyoblastoma	9472/3
Melanotik medulloblastoma	9470/3*
Supratentoriyel primitif nöroektodermal tümör (PNET)	9473/3
Nöroblastoma	9500/3
Ganglionöroblastoma	9490/3
Atipik teratoid/rabdoid tümör	9508/3
PERİFERİK SİNİR TÜMÖRLERİ	
Schwannoma	9560/0
Selüler	9560/0*
Pleksiform	9560/0*
Melanotik	9560/0*
Nörofibroma	9540/0
Pleksiform	9550/0
Perinörioma	9571/0*
Intranöral perinörioma	9571/0*
Yumuşak doku perinöriomasi	9571/0*
Malign periferik sinir kılıf tümörü (MPNST)	9540/3*
Epiteloid	9540/3*
MPNST, mezenkimal ve/veya epitelyal farklılaşma	9540/3*
Melanotik	9540/3*
Melanotik psammomatöz	9540/3*
MENİNKS TÜMÖRLERİ	
Meningotelyal hücre tümörleri	
Meningioma	9530/0
Meningotelyal	9531/0
Fibröz (fibroblastik)	9532/0
Tranzisyonel (mikst)	9537/0
Psammomatöz	9533/0
Angiomatöz	9534/0
Mikrokistik	9530/0*
Sekretuar	9530/0*
Lenfoplazmositten zengin	9530/0*
Metaplastik	9530/0*
Şeffaf hücreli	9538/1*
Kordoid	9538/1*
Atipik	9539/1*

Papiller	9538/3*
Rabdoid	9538/3*
Anaplastik meningioma	9530/3
Mezenkimal, non-meningotelyal tümörler	
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Hibernoma	8880/0
Liposarkoma (intrakranial)	8850/3
Soliter fibröz tümör	8815/0*
Fibrosarkoma	8810/3
Malign fibroz histiositoma	8830/3
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarkoma	8890/3
Rabdomyom	8900/0
Rhabdomyosarkoma	8900/3
Kondroma	9220/0
Kondrosarkoma	9220/3
Osteoma	9180/0
Osteosarkoma	9180/3
Osteokondroma	9210/0
Hemangioma	9120/0
Epiteloid hemangioendotelyoma	9133/1
Hemangioperisitoma	9150/1
Angiosarkoma	9120/3
Kaposi sarkoma	9140/3
Primer melanositik lezyonlar	
Difüz melanositozis	8728/0*
Melanositoma	8728/1*
Malign melanoma	8720/3*
Meningeal melanomatozis	8728/3*
Histogenezi belirsiz tümörler	
Hemangioblastoma	9161/1
LENFOMA VE HEMATOPOİETİK NEOPLAZMLAR	
Malign lenfoma	9590/3
Plazmositom	9731/3
Granülositik sarkoma	9930/3
GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER	
Germinoma	9064/3
Embriyonel karsinoma	9070/3
Yolk sak tümörü	9071/3
Koriokarsinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Matür	9080/0
İmmatür	9080/3
Malign transformasyon gösteren teratom	9084/3
Mikst germ hücreli tümörler	9085/3
SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ	
Kraniofaringioma	9350/1
Adamantinomatöz	9351/1*
Papiller	9352/1*
Granüler hücreli tümör	9582/0*
METASTATİK TÜMÖRLER	

* ile belirtilen ICD-O kodları ICD-O'nun 3 baskısı için önerilen kodlardır.

karşılaştırdığımızda, bazı terminolojik değişiklikler, yeni eklenen antiteler (Tablo-2), yeni eklenen varyantlar (Tablo-3) ve klasifikasyondan silinen tümörler olmak üzere dört temel değişiklik dikkatimizi çekiyor.

Terminolojik Değişiklikler

En önemli terminolojik değişiklik, daha önce yaygın kullanım ile astrositom DSÖ grade II, "low grade" astrositom, düşük dereceli astrositom olarak tanımlanan neoplazmların **difüz astrositom** olarak isimlendirilmesinin önerilmesidir. Bu değişikliğin gerekçesi, söz konusu neoplazmın difüz infiltratif bir gelişim göstermesini vurgulamak amacı yanısıra, "low grade" astrositom teriminin **dalete space** yarattığı karmaşayı ortadan kaldırmaktır. Bilindiği gibi "low grade" astrositom tanımına farklı antiteler olan pilositik astrositom, pleomorfik ksantoastrositom (PXA), desmoplastik infantil astrositom (DİA) vb. astrositik tümörler de katılabilmektedir.

Bir diğer değişiklik 1979'da Kepes tarafından (20) tanımlanan, ve DSÖ klasifikasyonuna (22) 1993'de katılan **PXA** ile ilişkilidir. Hatırlanacağı gibi bir önceki klasifikasyonda artmış mitotik aktivite ve/veya nekroz içeren PXA'ların anaplastik olarak isimlendirilip ve DSÖ grade III olarak derecelendirilmesi önerilmekteydi (22). Yeni sınıflamada kriterler netlik kazanırken, isimlendirmede esneklik getirilmiş durumdadır. PXA'un histolojik olarak DSÖ grade II bir lezyon olduğu vurgulanıp, 10 büyük büyütme alanında 5 veya daha fazla mitoz gösteren ve/veya nekroz alanları içeren PXA'ların anaplastik **özellikler gösteren PXA** olarak tanımlanması ve "anaplastik PXA DSÖ grade III" teriminden kaçınılması önerilmektedir. Bu yaklaşımın gerekçesi olarak rekürrensiz sağkalımın 5 yıl için %70, 10 yıl için %60'lar düzeyinde saptanması, ve en güvenilir prediktif faktörün cerrahi rezeksiyonun boyutu olması gösterilmektedir (18). Ancak mitotik aktivite ve nekroz varlığının da sağkalım ile ilişkisi vurgulanmaktadır (18).

Desmoplastik infantil astrositom (DIA) (33) ve **desmoplastik infantil gangliogliom (DIG)** (34) olarak isimlendirilen lezyonların, yeni sınıflamada benzer klinik özellikleri ve iyi klinik seyirleri nedeniyle aynı kategori altında listelenmesinin uygun olacağı görüşü benimsenmiştir. Nöroepitelyal hücre komponentinin diferansiyasyon paternine göre DIA veya DIG terimlerinin kullanılması önerilmektedir.

Tablo-2: DSÖ SS Tümörleri Klasifikasyonuna eklenen yeni tümör antiteleri

Yeni Antiteler	DSÖ grade	ICD-O kodları*	Referanslar
3.ventrikülün kordoid gliomu	II	9444/1	5, 11, 29
Serebellar liponörositoma	I-II	9506/1	1, 7, 12,16, 27, 32
Atipik teratoid/rabdoid tümör	IV	9508/3	3, 8, 30
Perinörioma	I	9571/0	13, 17
Soliter fibröz tümör	I	8815/0	10, 19

* ile belirtilen ICD-O kodları ICD-O'nun 3 baskısı için önerilen kodlardır.

Tablo-3: DSÖ SS Tümörleri Klasifikasyonuna eklenen yeni tümör varyantları

Yeni varyantlar	DSÖ grade	ICD-O kodları*	Referanslar
Tanisitik ependimoma	II	9391/3*	14
Büyük hücreli medulloblastoma	IV	9474/3	15
Rabdoid meningioma	III	9538/3	21, 28

* ile belirtilen ICD-O kodları ICD-O'nun 3 baskısı için önerilen kodlardır.

1993 DSÖ klasifikasyonunda (22) pineal parankimal tümörler kategorisinde, pineositom ve pineoblastoma ek olarak belirtilen mikst/tranzisyonel tümörler, yeni klasifikasyonda **intermediate diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tümörler** olarak isimlendirilmektedir. Pineal parankimal tümörlerin yaklaşık %10'luk bir bölümünü oluşturan bu grup lezyon değişken hücresel yoğunluk, nükleer atipi, seyrek mitoz varlığı ve pineositomatöz rozet yokluğu ile karakterize monomorfik bir neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Bu grup lezyonun biyolojik davranışı da değişken olarak bildirilmektedir (23).

1993 DSÖ Sinir Sistemi Tümörleri Klasifikasyonunda (22) benimsenen **primitif nöroektodermal tümör** (PNET) konsepti, histolojik olarak medulloblastoma benzeyen ancak serebellum dışı lokalizasyonlu embriyonel tümörler için kullanılmaktaydı. Bu ortak terminolojinin temelini oluşturan görüş, PNET'lerin subependimal matriks tabakasındaki progenitor hücreden köken aldığı ve bu nedenle SSS'nin herhangi bir yerinde benzer morfoloji ve benzer biyolojik davranışa sahip tümörlerin gelişebileceği düşüncesiydi. Ancak bugün elimizde PNET konseptinin geçerliliğine gölge düşüren bazı bulgular mevcuttur.

PTCH mutasyonları ve kromozom 17p'de genetik materyal kaybının genellikle medulloblastomlarda saptanması, ekstraserebellar PNET'lerin farklı bir genetik

yol izlediği gerçeğini gündeme getirmektedir (9,35). DSÖ çalışma grubu yeni klasifikasyonda, PNET terimi kapsamında ele alınan neoplazmların aynı genetik karakteristiğe ve ortak hücre kökenine sahip neoplaziler olduğuna dair yeterli veri olmaması nedeniyle, medulloblastomlar ile supratentoriyel PNET'leri ayrı gruplar olarak korumanın daha doğru olduğu görüşünü benimsemiştir.

Yeni Antiteler

3.ventrikülün kordoid gliomu

Kordoid bir histolojiye sahip glial bir neoplazm olarak ilk kez 1998'de Brat ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5). Genellikle 3.ventrikülün ön kısmında yerleşen solid neoplazm sıklıkla erişkinlerde izlenmektedir. Bildirilen olgularda kadın hakimiyeti söz konusudur.

Histolojik olarak müsinöz bir matriks içinde yeralan epiteloid nitelikteki neoplastik hücrelerin kordonlar veya hücre kümeleri oluşturduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca karakteristik lenfoplazmositer bir infiltrasyon mevcuttur. Kordomayı anımsatan morfolojisi nedeniyle söz konusu neoplazm kordoma, kordoid meningioma gibi tanımlar almıştır.

İmmunhistokimyasal olarak neoplastik hücreler, yaygın glial fibriler asidik protein (GFAP) ve vimentin immünreaktivitesi gösterirken, S-100 ve

epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği fokal ve değişikendir.

Lokalizasyon nedeniyle, total cerrahi yaklaşımın çoğu kez mümkün olmadığı olgularda, radyo- ve kemoterapinin yeri henüz bilinmemektedir (5, 29).

Serebellar liponörositoma

Daha önceden lipomatöz medulloblastom (1, 7, 11, 12, 16, 27, 32) olarak isimlendirilen neoplazmın, biyolojik davranışının medulloblastomadan farklı olması nedeniyle, hastaların gereksiz adjuvan tedavi almalarının engellenmesi amacıyla, DSÖ çalışma grubu tarafından, serebellar liponörositom olarak isimlendirilmesi uygun bulunmuştur.

Genellikle 5.-6. dekatta ortaya çıkan neoplazm, belirgin cinsiyet seçiciliği göstermemektedir. Yaş dağılımı ile gerek medulloblastom gerekse nörositomdan oldukça farklıdır. Serebellar hemisfer, vermis ve pontoserebellar açığı (PCA) yerleşimli olabilir.

Histolojik olarak monoton yuvarlak hücrelerin oluşturduğu neoplazm, yaygın nöronal ve fokal lipomatöz farklılaşma sergilemektedir. Nekroz ve vasküler proliferasyon izlenmezken, seyrek mitotik aktivite gözlenebilir. İmmunhistokimyasal olarak yaygın nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin ve mikrotübül asosiye protein-2 (MAP-2) ekspresyonu yanısıra, fokal GFAP ekspresyonu saptanabilir (32).

Histogenezi tartışmalı olan bu neoplazmın, prognozunun iyi olduğu ve cerrahi tedavinin yeterli olduğu görüşü paylaşılmaktadır.

Atipik teratoid/rabdoid tümör

Literatürde bildirilen pekçok örneği olmasına karşın neoplazmın, rabdoid, primitif nöroepitelyal, epitelyal, ve mezenkimal komponentlerine dikkat çekerek, atipik teratoid/rabdoid tümör (AT/RT) olarak isimlendirilmesi 1996'da Rorke ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (30).

Bildirilen olguların çoğunluğu süt çocukluğu veya çocukluk çağındadır. Erkeklerde daha siktir. Genellikle olguların büyük bir kısmı serebellum, PCA ve beyin sapı gibi arka fossa veya supratentoriyel yerleşimlidir. PCA yerleşimi ve beyin omurilik sıvısı ile yayılım tipik olarak vurgulanmaktadır (2, 8).

Histopatolojik olarak neoplazm, egzantrik vezikuler nükleuslu, belirgin nükleollü, geniş eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücreler, primitif nöroektodermal, mezankimal ve epitelyal komponentten oluşmaktadır (2, 8).

Rabdoid hücre komponenti neoplazmın bazen büyük bir kısmını oluşturabilmektedir. Rabdoid hücreler EMA ve vimentin eksprese ederler. Düz kas aktini (SMA), GFAP, nörofilaman protein (NFP) ve keratin ekspresyonu değişikken olmakla birlikte, desmin ve diğer germ hücre tümör markerları negatiftir. Küçük embriyonel hücre komponenti bazen nöroblastik rozetler, endodimal kanal ve nöral -tüp benzeri yapılar oluşturabilirler, ve vimentin, GFAP, NFP ve desmin ekspresyonu değişikendir. Mezenkimal komponent bazen gevşek, bazen sarkomatöz kompakt nitelikte olabilir. İğsi hücreler, vimentin, SMA, desmin immünreaktivitesi gösterebilir. Epitelyal alanlar ise, adenomatöz nitelikte olabileceği gibi skuamöz adalar şeklinde de olabilir, ve keratin, daha seyrek vimentin ve EMA ekspresyonu izlenebilir (2, 8).

Oldukça agresif bir neoplazmdır. Olguların çoğunluğu 1 yıl içinde kaybedilir (8).

Olguların büyük bir kısmında 22. kromozom delesyonu veya monozomisi saptanmıştır (3, 8). AT/RT'de 22q11.2'de yerleşen *INI1* geninin somatik veya germline mutasyonları bildirilmektedir (3).

Perinörioma

Neoplastik perinörial hücrelerin oluşturduğu nadir, benign bir neoplazmdır. İntranöral (İP) veya yumuşak doku perinörioması (YDP) olmak üzere iki formda izlenebilir. İP genellikle adolesan ve erken erişkinlik dönemlerinde gözlenir. Ekstremiteler periferik sinirlerinde daha siktir. YDP ise erişkinlerde ve sıklıkla kadınlarda izlenir (13).

Histopatolojik olarak İP, endonörium içinde proliferen olan neoplastik perinörial hücrelerle karakterizedir. Ve söz konusu proliferasyon akson çevresinde, konsantrik yalancı soğan zarı (pseudo-onionbulb) görünümüne neden olmaktadır. YDP ise kollajen lifleri içine gömülmüş ince sitoplazmik uzantılara sahip iğsi hücrelerden oluşmaktadır. Helezonik yapılar veya storiform doku patterni gösterebilir (17). Mitoz ve nekroz nadirdir. İmmunhistokimyasal olarak İP, vimentin ve EMA pozitifdir. Yalancı soğan zarı görünümünün merkezinde NFP pozitif aksonlar ve S-100 pozitif Schwann hücre kalıntıları saptanabilir. YDP'da

benzer bir immünohistokimyasal profil sergilerken, S-100 genellikle negatiftir. Histolojik olarak İP, genellikle hipertrofik nöropatiler ile, YDP ise diğer yumuşak doku tümörleri ve malin periferik sinir kılıf tümörleri ile karışabilir.

Hem İP hem de YDP'da 22. kromozom monozomisi ortak sitogenetik anomali olarak izlenmektedir (13, 17).

Meninkslerin soliter fibröz tümörü

Soliter fibröz tümör (SFT), orijinal olarak plevrada tanımlanan mezenkimal bir neoplazmdır. Ancak meninksler de dahil olmak üzere pekçok ekstratorasik örnek tanımlanmıştır (19). Meningeal SFT, erişkin hastalarda, daha sıklıkla kadınlarda ve bildirilen olguların büyük kısmında supratentoriyel yerleşimli mezankimal bir neoplazmdır. Morfolojik olarak, eozinofilik kollajen bantları arasında fasiküller oluşturan fibröz hücre gruplarından meydana gelmektedir. Özellikle fibröz meningioma ayırıcı tanısında akla getirilmesi gerekli bir antitedir. İmmünohistokimyasal olarak, kuvvetli vimentin ve CD34 pozitivitesine karşın EMA negatiftir (10). Östrojen ve progesteron reseptörü pozitifliği bildirilmektedir (10). Histolojik olarak düşük mitotik aktivite göstermesi ve genel olarak benign klinik seyri nedeniyle DSÖ grade I olarak kabul edilmiştir.

Yeni Varyantlar

Tanisitik ependimoma

Tanisit, paraventriküler bölgede bulunan, sitoplazmik uzantılarını ependimal yüzeye doğru ileten, iğsi, bipolar hücrelere verilen isimdir. Bu varyantın tanisitik ependimom olarak isimlendirilmesinin nedeni iğsi nitelikli neoplastik hücrelerden oluşmasıdır. Histolojik olarak, bu varyant iğsi ependimal hücrelerin oluşturduğu fasiküler bir doku patterni yanısıra, tipik ependimal rozetlerin yokluğu ve seyrek psödorozetler ile karakterizedir. Genellikle astrositomlar ile karıştırılırlar (14). Spinal kordda daha sık izlenir.

Büyük hücreli medulloblastoma

Klasik medulloblastomlara ek olarak, desmoplastik, melanotik medulloblastom ve medulloblastom histolojik varyantlar olarak kabul görmekteyken, bunlara ek olarak medulloblastomların %4'ünü oluşturan ve daha agresif bir biyolojik davranışa sahip olan büyük hücreli varyant bildirilmiştir (15). Neoplastik hücrelerin iri, pleomorfik çekirdekleri, belirgin çekirdekcikleri ve geniş sitoplazmaları mevcuttur. Artmış mitotik aktivite ve apoptotik indeks yanısıra,

geniş nekroz alanları izlenebilmektedir.

Rabdoid meningioma

Egzantrik nükleuslu, belirgin nükleollü ve geniş inklüzyon-benzeri eozinofilik sitoplazmalı rabdoid hücrelerin tabakalanması ile oluşan nadir bir meningiom varyantıdır. Ultrastrüktürel olarak sitoplazma içinde intermediate filaman yumakları gösterilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak tüm olguların kuvvetli paranükleer vimentin ve fokal membranöz EMA pozitivitesi gösterdiği bildirilmektedir. Yüksek proliferatif indeks ve beyin invazyonu gibi diğer anaplazi kriterlerinin izlenebildiği neoplazm, agresif bir klinik seyir gösterdiği için DSÖ grade III olarak kabul edilmiştir (21, 28)

Klasifikasyondan silinenler

Bu kategoride yer alan tek tümör *polar spongioblastoma*'dır. Yıllardır söz konusu lezyonun gerçek bir tümör antitesini yansıtmaktan ziyade, pekçok neoplazmda izlenebilecek bir doku patterni olduğu görüşü nöropatologlar arasında yaygın kabul görmekteydi (31). Polar spongioblastom, genellikle çocuklarda izlenen, histolojik olarak, uni- veya bipolar iğsi hücrelerin nükleuslarının birbirine paralel düzenlenmesi ile oluşan karakteristik palizatlanma patternine sahip, nadir bir nöroepitelyal tümör olarak tanımlanmaktaydı (22).

Yukarda belirtilen ritmik palizatlanma patterni, bir sinir kılıf tümörü olan schwannom başta olmak üzere, oligodendrogliom, pilositik astrositom ve ependimom gibi glial neoplazmlar yanısıra nöroblastom ve medulloblastom gibi embriyonel tümörlerde de izlenebilmektedir.

Polar spongioblastom, kliniko-patolojik bir antite olmaması ve bir doku patternini yansıtmaması nedeniyle yeni DSÖ SS tümörleri klasifikasyonundan kaldırılmıştır (23).

Henüz gerçekleştirilmemiş olan değişiklikler

Bu klasifikasyonda henüz yer almamış olan neoplazmlar, sanırım önümüzdeki günlerde daha da artacaktır. Sınıflamaya eklenecek tümörlerin genellikle mikst glial-nöronal tümörler kategorisinden olacağını söylemek kehanet olmayacaktır. İmmünohistokimyanın yaygın kullanımı, hergün yeni bir nöronal markerin ortaya çıkması, markerların sensitivite ve spesifitelerinin yüksekliği ve moleküler genetik tekniklerindeki gelişmeler sayesinde neoplazmların glionöronal

fenotipleri yeni yeni gündeme gelmektedir.

Bu aşamada bir yanlış isimlendirmede (*subependimal dev hücreli astrositom-SEGA*) ısrar edilmesi, *papiller glionöronal tümörün* (PGNT) ve *pituisitoma* gibi tümörlerin bu klasifikasyona alınmamış olması umuyorum ki ilerki sınıflandırmalarda dikkate alınacaktır.

Subependimal dev hücreli astrositom

SEGA tuberoskleroz kompleksinde izlediğimiz, tipik olarak lateral ventrikül duvarında gelişen, yavaş seyirli benign bir neoplazmdır. Tümör hücrelerinde saptanan, değişken GFAP ve S-100 immünreaktivitesi yanısıra, bazı hücreler hem glial (GFAP) hem de nöronal (NFP ve klass III beta-tübülin) antijenleri eksprese etmektedirler. İmmünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak neoplazm genellikle mikst glionöronal fenotip sergilemektedir (26). Bu nedenle subependimal dev hücreli astrositom yerine subependimal dev hücreli tümör teriminin kullanılması özendirilmelidir kanısındayım.

Papiller Glionöronal Tümör

İlk kez 1998'de Komori tarafından tanımlanan neoplazm, gliovasküler psödo-papillalar arasında nörositten ganglion hüresine dek değişen nöronal hücrelerden oluşmaktadır (25). Hyalinize vasküler yapıları çevreleyen GFAP pozitif tek sıra astrositlerin oluşturduğu psödopapillalar ve nöropil içinde yeralan sinaptofizin pozitif nöronal elemanların oluşturduğu neoplazmda mitoz ve nekroz izlenmemektedir.

Temporal, paryetal veya frontal loblarda izlenen PGT'nin genellikle kistik bir komponent içerdiği bildirilmektedir. Genellikle genç erişkinlerde izlenen neoplazmın iyi bir prognoza sahip olduğu gözlenmiştir (4, 25).

Pituisitoma

Brat ve arkadaşları, nörohipofizden köken alan, histolojik olarak pilositik astrositomdan (infundibuloma) farklı bir glial neoplazm tanımlayarak, bu neoplazmın nörohipofizin pituisitlerinden geliştiğini öne sürmektedirler (6). Genellikle erişkin hastalarda, intra- veya suprasellar yerleşimli olarak izlenen bu neoplazm, MRI'da solit ve kontrast tutan bir kitle izlenimi vermektedir. Histolojik olarak neoplazm, tabakalar ve/veya fasiküller oluşturan iri, iğsi, fibriler sitoplazmalı, iğnebaşı nükleollü, oval-elonge nükleuslu hücrelerden oluşmaktadır. İmmünohistokimyasal

olarak, neoplastik hücreler vimentin, S-100 ve GFAP pozitifdir. Nöronal markerlar negatiftir. Histolojik ayırıcı tanısında pilositik astrositom ve normal nörohipofiz akla gelmelidir. Deneyim sınırlı olmakla birlikte iyi prognozlu bir neoplazm olarak bildirilmektedir.

Yazışma Adres: Doç. Dr. Figen Söylemezoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
06100, Ankara
E-mail: soylemez@ato.org.tr

KAYNAKLAR

1. Bechtel JT, Patton JM, Takei Y. Mixed mesenchymal and neuroectodermal tumor of the cerebellum. *Acta Neuropathol (Berl)*. 41(3):261-3. 1978.
2. Bergmann M, Spaar HJ, Ehard G, Masini T, Edel G, Gullotta F, Meyer H. Primary malignant rhabdoid tumours of the central nervous system: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neurochir (Wien)*. 139(10): 961-8; tartisma 968-9. 1997.
3. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, Stenstrom C, Wainwright LM, Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res*. 59(1):74-9. 1999.
4. Bouvier-Labit C, Daniel L, Dufour H, Grisoli F, Figarella-Branger D. Papillary glioneuronal tumour: clinicopathological and biochemical study of one case with 7-year follow up. *Acta Neuropathol (Berl)*. 99(3):321-6. 2000.
5. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Cortez SC, Brecher K, Burger PC. Third ventricular chordoid glioma: A distinct clinicopathologic entity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 57(3):283-90. 1998.
6. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Holtzman RNN, Morgello S, Burger PC. Pituitaryoma. A distinctive low-grade glioma of the neurohypophysis. *Am J Surg Pathol*. 24(3): 362-368. 2000.
7. Budka H, Chimelli L. Lipomatous medulloblastoma in adults: A new tumor type with possible favorable prognosis. *Hum Pathol*. 25(7):730-1. 1994.
8. Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, Duffner PK, Kun LE, Perlman EJ. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: A highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol*. 22(9):1083-92. 1998.
9. Burnett ME, White EC, Sih S, von Haken MS, Cogen PH. Chromosome arm 17p deletion analysis reveals molecular genetic heterogeneity in supratentorial and infratentorial primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Genet Cytogenet*. 97: 25-31. 1997.

10. Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento AG, Hirose T, Davis DH. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol.* 106(2): 217-24. 1996.
11. Chimelli L, Hahn MD, Budka H. Lipomatous differentiation in a medulloblastoma. *Acta Neuropathol (Berl).* 81(4):471-3. 1991.
12. Davis DG, Wilson D, Schmitz M, Markesbery WR. Lipidized medulloblastoma in adults. *Hum Pathol.* 24(9):990-5. 1993.
13. Emory TS, Scheithauer BW, Hirose T, Wood M, Onofrio BM, Jenkins RB. Intraneural perineurioma. A clonal neoplasm associated with abnormalities of chromosome 22. *Am J Clin Pathol.* 103(6):696-704. 1995.
14. Friede RL, Pollak A. The cytogenetic basis for classifying ependymomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 37(2):103-18. 1978.
15. Giangaspero F, Rigobello L, Badiali M, Loda M, Andreini L, Basso G, Zorzi F, Montaldi A. Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol.* 16(7):687-93. 1992.
16. Giangaspero F, Cenacchi G, Roncaroli F, Rigobello L, Manetto V, Gambacorta M, Allegranza A. Medullocytoma (lipidized medulloblastoma). A cerebellar neoplasm of adults with favorable prognosis. *Am J Surg Pathol.* 20(6):656-64. 1996.
17. Giannini C, Scheithauer BW, Jenkins RB, Erlandson RA, Perry A, Borell TJ, Hoda RS, Woodruff JM. Soft-tissue perineurioma. Evidence for an abnormality of chromosome 22, criteria for diagnosis, and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 21(2): 164-73. 1997.
18. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, O'Neill BP. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer.* 85(9):2033-45. 1999.
19. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hasegawa F, Sano T, Hirohashi S. Extrathoracic solitary fibrous tumors: their histological variability and potentially aggressive behavior. *Hum Pathol.* 30(12):1464-73. 1999.
20. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Eng LF. Pleomorphic xanthoastrocytoma : a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis- a study of 12 cases. *Cancer.* 44:1839-1852, 1979.
21. Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llana JF. Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: A histologic indication of increased proliferative activity: Report of four cases. *Am J Surg Pathol.* 22(2): 231-8. 1998.
22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System. World Health Organization International Histological Classification of Tumours 2nd ed, Springer Verlag: Berlin, 1993.
23. Kleihues P, Cavenee WK (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System. IARC Press, Lyon, 2000. [ISBN 92 832 2409 4]
24. Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. *Cancer.* 88(12): 2887. 2000.
25. Komori T, Scheithauer BW, Anthony DC, Rosenblum MK, McLendon RE, Scott RM, Okazaki H, Kobayashi M. Papillary glioneuronal tumor: a new variant of mixed neuronal-glia neoplasm. *Am J Surg Pathol.* 22(10): 1171-83. 1998.
26. Lantos PL, VandenBerg SR, Kleihues P. Tumours of the Nervous System In: Greenfield's Neuropathology, Graham DI, Lantos PL (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. 6th ed, Arnold, London, pp: 583-879, 1996.
27. Orlandi A, Marino B, Brunori M, Greco R, Spagnoli LG. Lipomatous medulloblastoma. *Clin Neuropathol.* 16(4): 175-9. 1997.
28. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB. «Rhabdoid» meningioma: An aggressive variant. *Am J Surg Pathol.* 22(12): 1482-90.1998.
29. Reifenberger G, Weber T, Weber RG, Wolter M, Brandis A, Kuchelmeister K, Pilz P, Reusche E, Lichter P, Wiestler OD. Chordoid glioma of the third ventricle: Immunohistochemical and molecular genetic characterization a novel tumor entity. *Brain Pathol.* 9(4):617-26. 1999.
30. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg.* 85(1):56-65. 1996.
31. Schiffer D, Cravioto H, Giordana MT, Migheli A, Pezzulo T, Vigliani MC. Is polar spongioblastoma a tumor entity? *J Neurosurg.* 78(4):587-91. 1993.
32. Söylemezoğlu F, Soffer D, Onol B, Schwechheimer K, Kleihues P. Lipomatous medulloblastoma in adults. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol.* 20(4):413-8. 1996.
33. Taratuto AL, Monges J, Lylyk P, Leiguarda R. Superficial cerebral astrocytoma attached to dura. Report of six cases in infants. *Cancer.* 54(11):2505-12. 1984.
34. VandenBerg SR, May EE, Rubinstein LJ, Herman MM, Perentes E, Vineros SA, Collins VP, Park TS. Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumors of infancy with divergent differentiation potential ("desmoplastic infantile ganglioglioma"). Report on 11 cases of a distinctive embryonal tumor with favorable prognosis. *J Neurosurg* 66:58-71, 1987.
35. Wolter M, Reifenberger J, Sommer C, Ruzicka T, Reifenberger G. Mutations in the human homologue of the Drosophila segment polarity gene patched (PTCH) in sporadic basal cell carcinomas of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Res.* 57: 2181-85. 1997.