

Fetal Tümörler

Cihat Şen, Israel Meizner

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı - İSTANBUL
Rabin Medical Center, Dept of OB/GYN, Beilinson Campus, Petah-Tikva - ISRAEL

Ultrasonografinin klinik kullanıma girmesi ile, pek çok fetal tümörün antenatal gelişimi hakkında ayrıntılı bilgiler artmaktadır. Fetal tümörlerin prenatal tanısının, perinatal sonuçlar üzerine önemli katkısı vardır. Örneğin; fetal guatr, tümörün büyüklüğü ile boynun hiperekstansiyonuna bağlı olarak doğuma engel teşkil edebilmektedir. Nadir olgularda intrauterin tedavi mümkündür. Fetal tümörlerin tanısı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Etyoloji ve karsinogenez: Fetal ya da maternal dış faktörler (radyasyon, ilaçlar, virüsler), tümör oluşumundan sorumlu biyolojik mekanizmaları başlatabilirler (1). Embryonal veya fetal matürasyon sırasındaki gelişimsel hatalar embriyonik tümörlere neden olabilmektedir. Durantee ve Cohnheim embriyonik tümörlerin etyolojisinde, hücre duraksaması teorisini ileri sürmüşlerdir (2). Bu araştırmacılar, bir organ ya da dokunun oluşumu için gerekli hücrelerin gereğinden daha fazla ürettiğine inanmakta ve embriyonik tümörlerin bu hücrelerdeki gelişimsel hatalardan kaynaklandığını ileri sürmektedirler. Yeni doğan döneminden sonra gelişen embriyonik tümörlerin etyolojisi, hücre kalıntıları ya da gelişimsel hatalarla açıklanmaktadır (3). Hamartom ve disgerminomdaki gibi anormal doku gelişmeleri, çocukluk ve erişkin dönemdeki malignitelerin kaynağıdır. Bu anormal gelişim gösteren dokular, intrauterin yaşamda farklılaşma, olgunlaşma veya göç mekanizmasındaki yetersizliklerden kaynaklanmaktadır.

Doku kültürlerinde hücrelerin neoplastik dönüşümleri ve in-vivo karsinogenez, dinamik ve çok basamaklı kompleks olaylardır. Üç ayrı fazda ele alınabilir: Başlangıç, kanserleşme ve ilerleme (4). Başlangıç fazı, hücrelerin ya da dokuların yeterli dozda karsinojen ile karşılaşmaları sonucudur. Hücre hasar görür ve malign potansiyel kazanır. Bu hücrelerin kanserleşme süreci aylar ya da seneler sürebilir. Kanserleşme fazında bu hücrelerin sayısı katlanarak artar. Çevresel faktörler, bu kanserleşmeyi etkileyebilir (hızlandırma ya da geriye

döndürme şeklinde). İlerleme evresinde ise bu hücreler kanser dokusu haline gelir ve hatta metastaz yapabilir.

Yukarıdaki teorilere ek olarak, genetik komponent de patogeneze ileri sürülmektedir (5). Embriyonik tümörler, genomdaki iki mutasyonal olay sonucu meydana gelir. İlk mutasyon ailesel olgularda prezigotiktir, ailesel olmayan olgularda ise postzigotiktir. İkinci mutasyon ise daima postzigotiktir.

Fetal tümörlerin gelişimi ikiye ayrılarak ele alınabilir:

- 1. Fetal ve infantil neoplazmalarda selim davranış:** Bazı yeni doğan ve infantil tümörler malign histolojik yapısına rağmen, klinik olarak selim davranış gösterirler (1 yaşın altında görülen Hepatoblastom ve Konjenital nöroblastomlar, 4 aydan önce görülen konjenital ve infantil fibromatozis ve sakrokoksigeal teratomlar). Bu prenatal tümörlerin gerilemesi, in-utero başlayan ve doğumdan sonra kısa bir süre daha devam eden onkogenik periyodun sonlanması ile açıklanmaktadır (Bolande teorisi) (6).
- 2. Neoplazmalar ve Konjenital Malformasyonlar:** Teratogenez ve onkogenезin ortak mekanizmalara sahip olduğu pek çok örnekler ile gösterilmiştir. Bu hücrelerdeki farklılaşmanın derecesi, immünolojik veya metabolik durum ve karsinojenik ajanların etki süresi, teratojenik ya da onkogenik etkinin oluşmasında ya da oluşmamasında rol oynarlar. Fetus ve embriyo için teratojenik olduğu bilinen birçok biyolojik, kimyasal ve fiziksel ajan, postnatal olarak da karsinojeniktir (7).

SINIFLANDIRMA

Oluşmuş net bir sınıflandırma henüz yoktur. Primer olarak tümörün lokalizasyonuna dayalı bir sınıflandırma yapılabilir ancak solid ve kistik lezyonlar birbirlerinden ayrılmalıdır.

Fetal tümörlerin lokalize olabileceği yerler: Baş-boyun, yüz ve boyun, toraks (kalp dahil), abdomen, ekstremiteler, genital organlar, sakrokoksigeal bölge ve deridir.

ULTRASONOGRAFİK TANI

Fetal tümörlerin sonografik tanısında yararlanılan ve 3 temel gruptan oluşan belirtiler şunlardır: genel belirtiler, organ spesifik belirtiler ve tümör spesifik belirtiler. Fetal tümörlerin sonografik tanısındaki en önemli prensip, normal fetal anatominin ortaya konulamamasıdır. Aşağıda listelenen genel kriterlerin her biri, altta yatan bir fetal tümörü akla getirecek bulgulardır. Genel ultrasonografik kriterler şunlardır:

Normal anatomik yapının yokluğu

Normal anatomik yapının kontür, resim, lokalizasyon veya sonografik görünümündeki anormallik

Anormal bir yapı varlığı

Organlarda anormal damarlanma

Anormal fetal ölçümler

Anormal fetal hareketler

Polihidramnios

Hidrops fetalis

Polihidramnios önemli bir genel belirtidir. Fetal tümörlerin yaklaşık %50'sinde vardır. Gastrointestinal bir mekanik obstrüksiyon, yutmayı engelleyen fetal guatr, fazla amnios üretimine neden olan sakrokoksigeal teratom ve akciğer tarafından yapılan amnios rezorbsiyonunun engellendiği akciğer tümörleri ve santral etki nedeni ile yutkunmanın engellendiği intrakranial tümörlerin % 50'sinde polihidramnios görülebilmektedir.

Tümör spesifik belirtiler ise; kalsifikasyon, yumuşama, organ ödemi, internal kanama, neovaskülarizasyon gibi tümör kitlesi içindeki patolojik değişikliklerle birlikte karakteristik sonografik görüntüler ile boyut ve görünümdeki hızlı değişimleri içerir.

Organ spesifik belirtiler nadirdir. Örneğin; kardiyomegaliye eşlik eden solid ya da kistik yer tutan kiteller intrakardiyak teratomu kolaylıkla akla getirecektir.

Bazı normal ya da anormal sonografik bulguların fetal tümörleri taklit edebileceği hatırlanmalıdır. Ağır mesane ekstrofisi, mesanenin solid tümörüne çok benzer ve taklit edebilir. Ayrıca fetal skrotal inguinal herni, skrotumun solid ya da kistik tümörü ile karışabilir.

Röntgen, tomografi ve magnetik rezonans tekniklerine ayrıca gerektiği hallerde ihtiyaç duyulabilir. Tüm tümörden şüphelenilen olgularda, karyotipleme süratle yapılmalıdır (8). Çünkü malign tümörlere kromozom anomalileri eşlik edebilmektedir. Fetal doku biyopsisi, sonografik tanının belirlenmediği olgularda yapılabilir. Histoloji kesin tanıyı ortaya koyacaktır.

PROGNOZ VE OBSTETRİK YAKLAŞIM

İntrakranial tümörlerde fetus için prognoz kötüdür. Tümörün büyüklüğü, etkilenen organ, ilişkili vital organlar; sonucu etkileyen faktörlerdir. Tümör-

rün tanısına, yerine ve de durumuna göre gebeliğin sonlandırılması kararı ekip tarafında verilmelidir. Eğer gebelik devam edecekse, preterm doğumun engellenmesi ve akciğer hipoplazisi önemli konulardır. Kistik lezyonların drenajı veya kemoterapi gerekli hallerde uygulanabilir. Fetal tümör olgularının doğumu, uygun merkezde yaptırılmalıdır.

Fetal tümörlerin, anneye metastaz yaptığı bugüne kadar gösterilememiştir.

BAŞ VE BOYUN TÜMÖRLERİ

İNTRAKRANİAL TÜMÖRLER

Bu tümörler kranium içinde yerleşimlidir ve birçok histolojik tipi vardır:

- Teratomlar (en sık)
- Kraniofarinjiom
- Meningeal sarkom
- Korpus kollosumun lipomu
- Oligodentroglioma
- Gangliositoma
- Koroid pleksus papilloma
- Gliolastoma

İntrakranial tümörler nadiren görülürler.

Ultrasonografik olarak intrakranial tümörlerin görüntüsü benzerdir ve görüntüleme ile histolojik tanı imkansızdır. Sarkom, lipom, oligodentroglioma veya kraniofarinjiomalar ultrasonografide ekojen olarak gözlenir. Bu fetuslarda bildirilen ultrasonografik özellikler şunlardır.

- İntrakranial anatominin kaybı
- Kistik ve/veya solid görünüm
- Kalsifikasyonlar
- Polihidramnios
- Hidrosefalus
- Pulmoner hipoplazi
- Yüksek kalp atım yetmezliği
- Teratom sıklıkla 3. ventrikülde subfrontal bölge veya subtemporal bölgede lokalizedir (Resim 1,2).



Resim 1: Ultrasonografik olarak intrakranial teratom görüntüsü.



Resim 2: Tumorün yenidoğanda görüntüsü

Intrakranial tümörler birçok olguda letaldir.

OROFARİNGKS

Teratom

Teratom her üç germinal tabakadan köken alan bir tümördür. Bu tümörlerde damarlanma artışı görülebilir. Bu bölgedeki teratomlar: epignathus (nazofaringeal teratoma), faringeal ve submandibular teratomlardır. Teratomlar ile yüz hemanjiomalarının ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Çünkü yüz, hemanjiomların sık yerleştiği bir bölgedir.

Nazofaringeal teratom

Teratom yüz kemiklerinde, özellikle damak, sfenoid, ve etmoidde görülür. Literatürde bildirilen çok az olgu vardır.

Solid veya solid ve kistik görülebilir. Bazen fetal oral kaviteden dışarıya taşabilecek kadar büyük olabilirler. Kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Farinkse basıya bağlı olarak polihidramnios gözlenebilir.

Prognozu, tümörün büyüklüğüne ve havayollarına olan basının şiddetine bağlıdır.

Myoblastom

En sık oral kavitede olmak üzere, farklı yerleşim bölgelerinde görülebilen selim bir tümördür. Nadir olarak görülür. Ayrıca bu tümör granular hücreli myoblastom olarak da adlandırılmaktadır. Dişi fetuslarda görülür. HCG uyarımı altında fetal overlerden fazla östrojen üretimine bağlı olarak oluşabileceği gösterilmiştir (9).

Fetusun ağzında büyük bir solid kitle dışarı doğru çıkar. Fetusun yutkunması bozulduğu için buna bağlı olarak polihidramnios belirgindir. Doppler ile tümör ve oral tabandaki vasküler yapıları arasında bağlantı görülebilir.

SERVİKAL TÜMÖRLER

Servikal teratom

Literatürde 150'den fazla olgu bildirilmesine



Resim 3: Büyük bir servikal teratomun sonografik görüntüsü (çift ok). Tek ok gözkapaklarını göstermektedir.



Resim 4: Doğum sonrası bu servikal teratomun görüntüsü.

rağmen 1994'den bu yana ancak 14 olguda ultrasonografik servikal teratom tanısı bildirilmektedir.

Tümör ultrasonografik olarak asimetrik, tek taraflı ve sınırları belirgin olarak gözlenir. Solid ve kistik veya multilokuler kitle şeklindedir (Resim 3 ve 4). Olguların %50 sinde kalsifikasyon vardır ve polihidramnios %20-30 olguya eşlik eder.

Prognozu çok kötüdür ve olguların %17'sinde ölü doğum bildirilmektedir (10). Mortalite oranı %80-100 arasında değişmektedir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu, mortalitenin en sık sebebidir. Cerrahi olarak tedavi edilmiş olgularda mortalitenin %9-17 olduğu bildirilmektedir (11).

Guatr

Nadir olarak görülür. Hipertiroidi, hipotiroidi, veya ötroidi olabilir. Hipertiroidi bağlı guatr, iyod eksikliği veya fazlılığı, intrauterin antitiroid ilaçlara maruz kalma veya tiroid sentezinin konjenital metabolik bozukluğu sonucu gelişebilir.

Guatr ultrasonografik olarak solid görünümde olup, boynun önünde simetrik bir kitle olarak göz-



resim 5: Fetal guatrın ultrasonografik görüntüsü

lenir (Resim 5). Ösafagusun mekanik basısına bağlı olarak polihidramnios siktir.

Doğum sırasında fetal başın hiperekstansiyonu-na bağlı olarak doğum distosisine yol açabilir. Üst solunum yollarında tıkanıklığa yol açıp, akut solunum yetmezliği görülebilir. Prognoz, guatrın nede-nine bağlıdır. Fetal guatrların çoğu, maternal tiroid hastalığı olanlarda görülmektedir. Kordosentez fetal tiroidin durumunu belirlemede yardımcıdır. Maternal tedavi ile fetal hipertiroidi düzeltilir. Fetal hipotiroidide amniyosentez veya kordosentez ile fetusun direkt tedavisi mümkündür (12).

TORAKS

KALP

Rhabdomyom

Fetus, yenidoğan ve erken çocukluk döneminde en sık görülen primer kalp tümörüdür. Olguların %50'si tuberoz skleroz ile ilişkilidir. Tuberoz skleroz otozomal dominant geçiş gösterir.

Ultrasonografide, kalp odacıklarına doğru çıkıntı yapan ekojenik bir kitle olarak görülür (Resim 6). Nadir olguda fetal hidrops ve ölü doğum gelişebilmektedir.

Prognozu, tümörün büyüklüğüne, sayısına ve lokalizasyonuna göre değişir, ayrıca histolojik tipi de önemlidir. İlk yıl içinde tedavi edilmiş olgular-da, mortalite oranı %29 olarak bildirilmektedir (13). Tuberosklerozlu olguların %80'inin üzerinde nöbet ve mental retardasyon görülebilmektedir.



Resim 6: Sol ventrikülün yaklaşık tamamını kapsayan kalpde büyük bir rhabdomyom

İntraperikardiyal teratom

Bu tümör, çoğunlukla kalbin sağ tarafına yerleşir ve normal kalp boyutunun 2-3 katına kadar ulaşabilmektedir. Tümör kistik veya pedüküllü olarak gözlenebilir. Perikardiyal efüzyon daima vardır ve tümörün kistik alanlarının rüptürü veya kalp ve perikardiyal damarların tümör basısına bağlı tıkanıklığı sonucu gelişir. Kalp tamponadı ve hidrops oluşabilir ve prognozu kötüdür.

AKCİĞERLER VE MEDİASTEN

Bu güne kadar prenatal olarak akciğerlerden gelişen bir tümör olgusu bildirilmemektir. Fetal akciğerdeki kitleler, bronkojenik kist ve konjenital kistik adenomatooid malformasyonlar gibi konjenital malformasyonlardır.

Yenidoğandaki mediastinal tümörler, önde timüs bezinin kistik büyümesi veya arka mediastendeki nörojenik tümörlerdir. Bu tümörlerin çevre dokulara basısı sonucu, hidrops fetalis, polihidramnios ve akciğer hipoplazisi gelişebilir.

BATIN TÜMÖRLERİ

KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Prenatal olarak birçok karaciğer tümörüne tanı konulabilmektedir. Çok nadir olarak görülür. Ultrasonografik olarak kistik veya solid olup kalsifikasyonlar izlenebilmektedir. Hepatomegali gelişebilir. Oligohidramnios veya polihidramnios gözlenebilir (Resim 7).

Hemanjiyom histolojik olarak selimdir ve spontan olarak gerileyebilir, ancak nadiren arteriovenöz şanta bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Kalp yetmezliği ve hidrops nedeniyle intrauterin ve yenidoğan ölümleri bildirilmektedir (14).

Renal Tümörler

Mezonefrik blastom en sık görülen böbrek tümörüdür. Willm's tümörü oldukça nadirdir. Böb-



Resim 7: Bir hepatik kistin ultrasonografik görüntüsü (uzun ok). Kısa ok safra kesesini, çift ok kalbi işaret etmektedir.



Resim 8: Nöroblastoma. Fetal abdomenin longitudinal görüntüsü. Ok, sol renal fossada homojen olmayan büyük bir kitleyi göstermektedir.

rekte solid kitle olarak görülür ve bir çok olguda polihidramnios eşlik etmektedir. Kistik alanlar görülebilir. Mezonefrik nefroblastom selimdir ve nefrektomi bir çok olguda tedavi sağlar.

Nöroblastom

Adrenal medullanın farklılaşmamış nöral hücreleri ile abdomen, toraks, pelvis veya baş ve boyundaki sempatik ganglionlardan ortaya çıkar. Doğumdan önce metastaz görülebilir. Canlı doğumlarda insidansı 1/10000-30000'dir.

Ultrasonografide, adrenal bezde, böbreğin hemen üstünde, diyafragma altında solid, kistik veya kompleks bir kitle olarak gözlenir. Tümör içinde kalsifikasyonlar görülebilir. Eğer sempatik gangliondan köken aldı ise toraks, boyun veya abdomende paravertebral olarak görülebilir. Polihidramnios ve fetal hidrops eşlik edebilir. Tümör intrauterin yaşamda plasenta, karaciğer, kan damarlarına metastaz yapabilir.

Prognozu etkileyen en önemli faktörler hastanın yaşı ve hastalığın evresidir. Bir yaşından küçük olan hastalarda prognoz daha iyidir. Tanı eğer 1 yaşından önce konulmuş ise survi %90'nın üzerinde iken, 1 yaşından büyük çocuklarda survi %10-20'dir (15).

Fetal over kistleri

Dişi bir fetusda mide, mesane ve her iki böbrek normal görünümde ve alt abdomende kistik lezyon varsa bu fetal over kistleridir. Kistlerin büyüklüğü 5 cm'e kadar ulaşabilir. Kistler; tek taraflı veya çift taraflı, unilokular veya multilokulerdir (Resim 9).

Fetal over kistleri pek nadir değildir. Bu kistlerin etyolojisi halen tartışmalıdır. Fetal overlerin, plasentadaki HCG ile aşırı uyarılması sonucu oluşabileceği öne sürülmektedir ki bu diyabet, preklampsik veya Rh izoimmunizasyonu olan annelerden doğanlarda neden daha sık görüldüğünü açıklayabilir.

Şu kriterler bir çok olguda fetal over kistlerinin



Resim 9: Over kisti. (S:mide, B: mesane)



Resim 10: İçinde partiküller içeren bir over kisti. Bu bulgu over kistinin torsiyonunu düşündürmelidir.

tanısında yardımcıdır.

1. Fetal abdomende bir tarafta lokalize düzgün cıdarlı kistik yapı varlığı
2. Uriner ve gastrointestinal sistem normaldir.
3. Fetus dışıdır.
4. Birçok olguya geç 2. trimestırda veya erken 3. trimestırda tanı konur.
5. Kist duvarının hareketiyle içerde hareketli partiküllerinin gözlenmesi durumunda over kistinin torsiyonundan şüphelenilmelidir (Resim 10).

Antenatal dönemde tanısı konulan kistler yakın takip edilmelidir. Basit kistler doğuma yakın dönemde ve erken neonatal dönemde gerileyebilir. İntrauterin torsiyon durumunda akciğer maturasyonu sağlandıktan sonra doğumun indüksiyonu düşünülebilir.

EKSTREMİTE TÜMÖRLERİ

1. Vasküler hamartozis (Resim 11 ve 12)
2. Klippel-Weber-Trenaunay sendromu, ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hemanjiomlar değişik boyut ve lokalizasyonda görülür. Bazı otörler bunları gerçek tümör olarak kabul ederler ancak bunlar vasküler malformasyonlardır.
3. Lenfanjioma. Kavernöz lenfanjiomalar lenfatik damarları tutar ve kistik higroma ile ilişkili olabilir, bu nedenle malformasyon akla getirilmelidir.



Resim 11: Fetal uyluğun hemangiomu.



Resim 12: Doğum sonrası görüntüsü



Resim 13: Sağ bacadaki büyük bir kitlenin ultrasonografik görüntüsü.

4. Sarkom-rhabdomyosarkom (Resim 13 ve 14).
İnfanıl myofibromatozis ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

SAKROKOKSİGEAL TERATOMLAR

Sakrokoksiks, fetusda görülen teratomların sık bir lokalizasyonudur. İnsidansı 35000-40000 canlı doğumda birdir. Dişi fetuslar erkeklerden 4 kez fazla etkilenmektedir, ancak malign değişiklikler



Resim 14: Abortus sonrası resmi. Resim 13'te belirtilen tümör kitlesi (histopatolojik tanısı rhabdomyosarkomdu.)

erkeklerde daha sık görülmektedir (16).

Bazı sakrokoksigeal teratomlar otozomal geçişlidir. Ultrasonografide solid ya da kompleks olarak gözlenir, cidarı düzgün değildir. Teratomda damarlanma artmıştır ve bu Doppler ile kolaylıkla gösterilebilirler. Polihidramnios sıklıkla eşlik eden bir bulgudur. Kalp yetmezliğine bağlı olarak hepatomegali, plasentomegali ve hidrops fetalis görülebilir. Kalp yetmezliğinin sebebi kanama ve /veya arteriovenöz şantlardır.

Fetal sakrokoksigeal teratomların mortalitesi %50'lere kadar yükselebilirken, yeni doğanlarda mortalite %5'dir. Tümörlerin çoğu selimdir, ancak malign değişimler görülebilir, 2. aydan önce malignite riski %10 iken, 4. aydan sonra tanı ve cerrahi tedavisi yapılmamış olgularda bu risk %65-90'lara çıkabilmektedir. Prognozu etkileyen diğer risk faktörleri ise tümörün boyutu ve tümörde kanamanın varlığıdır (Resim 15).

CİLT TÜMÖRLERİ

Malign melanom

Uzak organlara metastaz yapabilen nadir bir tümördür. Böyle bir olguda ciltte yer kaplayan bü-



Resim 15: Gebeliğin 17. haftasında tespit edilmiş sakrokoksigeal teratomun ultrasonografik görüntüsü. Fetal sakrum büyük bir kistik kitle gözlenmektedir.



Resim 16: Bu fütusun abortus sonrası görünümü.

yük bir lezyon tanımlanmıştır, ve bu olguda vertebra dahil, karaciğer, akciğer ve plasenta metastazı da saptanmıştır (17).

Hemanjioma



Resim 17: Fetal yüzün ultrasonografik görüntüsü. Yüzde büyük bir hemanjiom gözlenmektedir.



Resim 18: Yeni doğanın post-mortem görüntüsü.



Resim 19: Fetal vertebranın longitudinal görüntüsü. Vertebrayı bozan büyük bir kitle görülmektedir. Doğrulanmış sonografik tanı myofibromatozisd.



Resim 20: Tümörün transvers görüntüsü.

Bir kan damarları yumağı içeren selim bir tümördür (Resim 17 ve 18).

KAS TÜMÖRLERİ

Myofibromatozis

İnfantil Myofibromatozis; cilt, subkutan doku ve kasta tümör oluşumu ile karakterize, infantil dönemin bir mezenşimal hastalığıdır. Fazla östrojen üretimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.

Tanısı, farklı lokalizasyonlarda, farklı boyutlarda sınırları belirgin ve bazen kapsüllü solid kitlelerin belirlenmesine dayanır. Prognozu, organ tutulumunun olup olmamasına bağlıdır (Resim 19 ve 20).

KAYNAKLAR

1. Court Brown WM, Doll R, Hill AB. Incidence of leukemia after exposure to diagnostic radiation in utero. BMJ 1960; 2:1539.
2. Durante F. Nesso fisio-patologico tra la struttura dei nei materni e la genesi di alcuni tumori maligni. Arch Memor Observ Chir Prat 1874;11:217.
3. Cohnheim J. Lecture on general pathology, Vol. 2. The New Sydenham Society, London, 1889.
4. Scott RE, Wille JJ Jr, Wier ML. Mechanisms for the initiation and promotion of carcinogenesis. A review and a new concept. Mayo Clin Proc 1984; 59:107.
5. Knudson AG. Mutagenesis and embryonal carcinogenesis. Natl Cancer Inst Monogr 1979; 51:19.
6. Bolande RP. Benignity of neonatal tumors and concept of

- cancer regression in early life. *Am J Dis Child* 1971; 122:12.
7. DiPaolo JA, Kotin P. Teratogenesis-oncogenesis: a study of possible relationships. *Arch Pathol* 1966; 81:3.
 8. Hecht F, Grix AJR, Hecht BK. Direct prenatal chromosome diagnosis of a malignancy. *Cancer Genet Cytogenet* 1984; 11:107.
 9. Cussen IJ, MacMahon RA. Congenital granular cell myoblastoma. *J Pediatr Surg* 1975; 10:249-53.
 10. Newstedt JR, Shirkey HC. Teratoma of the thyroid region. *Am J Dis Child* 1964; 107:88.
 11. Gundry SR, Weley JR, Klein MD. Cervical teratomas in the newborn. *J Pediatr Surg* 1983; 18:382-6.
 12. Abuhamad AZ, Fisher DA, Warsof SL, Slotnick PG, Pyle S, Y Wu, Evans AT. Antenatal diagnosis and treatment of fetal goiterous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:368-71.
 13. Corno A, de Simone G, Catena G. Cardiac rhabdomyoma: Surgical treatment in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:725.
 14. Gonen R, Fong K, Chiasson DA. Prenatal sonographic diagnosis of hepatic hemangioendothelioma with secondary nonimmune hydrops fetalis. *Obstet Gynecol* 1989;73:485-7.
 15. Grosfeld JA, Rescorla FJ, West KW, Goldman J. Neuroblastoma in the first year of life: clinical and biologic factors influencing outcome. *Semin Pediatr Surg* 1993; 2:37-43.
 16. Altman RP, Randolph JG, Lilley JR. Sacroccocygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey. *J Pediatr Surg* 1974;9:389-98.
 17. Campbell WA, Storlazzi E, Vintzileos AM. Fetal malignant melanoma: ultrasound presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1983; 70: 43.