

DESMOPLASTİK MEDÜLLOBLASTOM: İKİ OLGU SUNUMU

Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN*, Dr. Nilüfer TEL*, Dr. Dilek İLGİCİ*, Dr. Murat VURAL**

ÖZET: Medüloblastomlar pediatrik tümörler olarak kabul edilmekle birlikte, daha az sıklıkla adolesanlarda ve nadiren erişkinlerde de görülebilmektedir. Pediatrik olguların yaklaşık %15'inde gözlenen desmoplastik histolojik varyant, erişkin olguların %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Bu makalede, iki desmoplastik medüloblastom olgusu sunulmuş ve desmoplastik medüloblastomların klinikopatolojik özellikleri literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Desmoplastik medüloblastom, klinikopatolojik özellikler

SUMMARY: DESMOPLASTIC MEDULLOBLASTOMA: REPORT OF 2 CASES. Although medulloblastoma is considered as a pediatric tumor, it may occur less frequently in adolescents or rarely in adults. But the desmoplastic histological variant, which is observed in approximately 15% of pediatric cases, has been demonstrated to be present in up 50% of adults cases. In this article, we report two cases of desmoplastic medulloblastoma and discuss the clinicopathological features of desmoplastic medulloblastomas, with review of the literature.

KEY WORDS: Desmoplastic medulloblastoma, clinicopathological features

GİRİŞ

Medüloblastomlar nöro-ektodermik primitif tümör grubunda sınıflandırılan malign embriyonal tümörlerdir. Çocuklardaki yüksek sıklığı embriyonal orijinini desteklemektedir. Medüloblastomlar klasik olarak çocukluk çağı tümörleri olarak kabul edilmekle birlikte, erişkinlerde de görülebilmektedir. Medüloblastomların çoğu orta hatta, serebellar vermiste yerleşim göstermektedir.

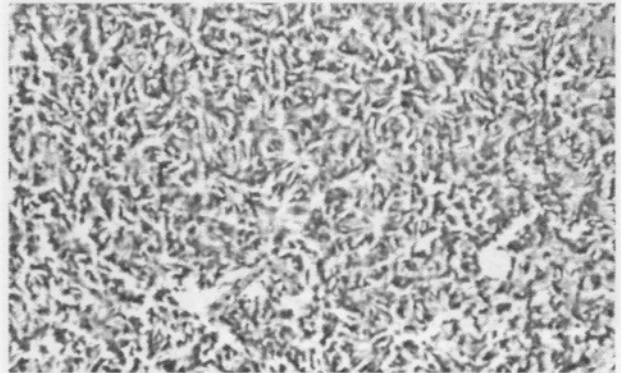
Medüloblastomların desmoplastik varyantı orta hatta, vermal pozisyonda ve çocukluk çağında da görülebilmekle birlikte, daha çok erişkin çağda başlangıç gösteren, lateral yerleşimli tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Histolojik olarak desmoplastik medüloblastomlar indifferansiye hücrelerden oluşan solid gruplar ve trabekülaların daha gevşek yerleşimli, polar, ince fibriller uzantılara sahip hücreler içeren adaları çevrelediği bifazik yapı ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda (1-3) desmoplastik varyantla iyi gidiş arasında ilişki saptanmazken, diğer çalışmalarda (4-6) desmoplastik varyantın daha iyi gidiş gösterdiği ortaya konmuştur.

Bu makalede iki desmoplastik medüloblastom olgusu sunulmuş ve desmoplastik medüloblastomların klinikopatolojik özellikleri literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Bulantı, kusma, dengesizlik ve baş ağrısı şikayetleri ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 36 yaşındaki erkek hastanın yapılan muayenesinde nörolojik defisite rastlanmadı. Serebral MR incelemesinde sol serebellar bölgede T1'de izo-hipointens, T2'de izo-hiperintens (yer yer) kitlesel lezyon bulunduğu, kitlenin sol serebellum lateralinde serebellopontin köşeye doğru uzandığı ve ekstraaksiyel yerleşim gösterdiği gözlemlendi. Operasyona alınan hastada sol serebellar bölgede yer alan sarı-gri renkli tümör total olarak çıkarıldı. Postoperatif dönemi sorunsuz geçen hasta radyoterapi programına alındı. 20 aylık izlem sürecinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.



Resim 1. Hiperkromatik, angüle nüve ve dar sitoplazmaya sahip indifferansiye hücrelerden oluşan, rozet formasyonlarının da izlendiği sellüler görünümde tümör (Olgu 1. Prot. No: 7094/01) (HE x200).

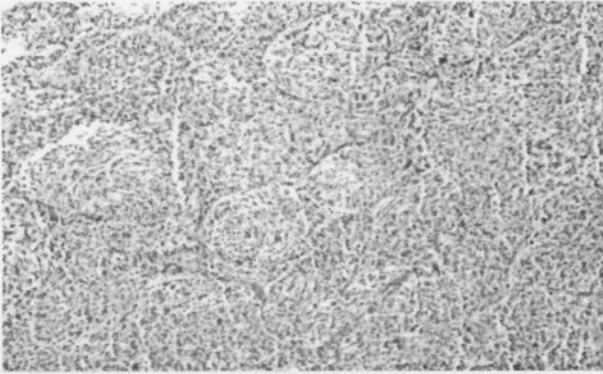
Olgu 2

Bulantı, kusma, dengesizlik ve sağ kolda kuvvet azlığı şikayetleri ile Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 17 yaşındaki erkek hasta Beyin Cerrahisi Kliniği'ne yatırıldı. Hasta bulantı ve kusma şikayetlerinin 9 aydır var olduğunu, 2 ay önce bu şikayetlerle dengesizlik ve sağ kolda kuvvet azlığının eklendiğini ifade etti. Hastanın muayenesinde genel durumunun iyi, şuuru açık, kranial sinir muayenesinin normal ve derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu gözlemlendi. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgu olarak Romberg pozitifliği, sağ üst ekstremitede monoparezi ve sağda dismetri saptandı. Serebral MR incelemesinde posterior fossada orta hatta, kontrastla boyanan, 2x3 cm boyutlarında kitle lezyonu görülmesi üzerine opere edilen hastaya subtotal kitle eksizyonu yapıldı ve ventriküloperitoneal şant açıldı. Postoperatif dönemde sağ üst ekstremitede monoparezisi devam eden hasta radyoterapi programına alındı. Hastanın daha sonraki izleminde, operasyondan bir ay sonra suprasellar bölgede yeni bir kitlenin oluştuğu görüldü. Ancak hastanın izlemiden çıkması nedeniyle daha sonraki klinik gidişi ile ilgili bilgi edinilemedi.

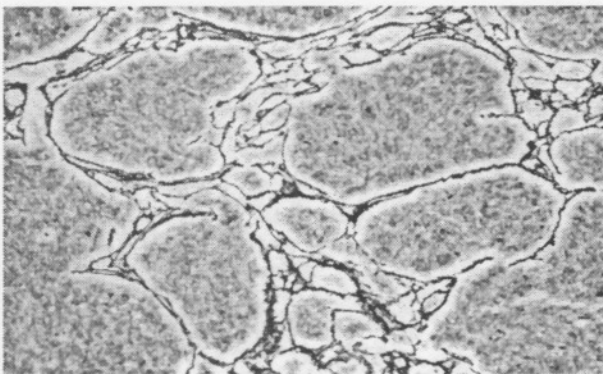
Her iki olguya ait materyallerden hazırlanan kesitlerde mikroskopik görünüm benzer olup tümörün hiperkromatik, yuvarlak veya angüle nüve ve dar sitoplazmaya sahip hücrelerden oluştuğu ve belirgin hücresellik gösterdiği görüldü (Resim 1). Tümöral hücrelerin yer yer rozet for-

* Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

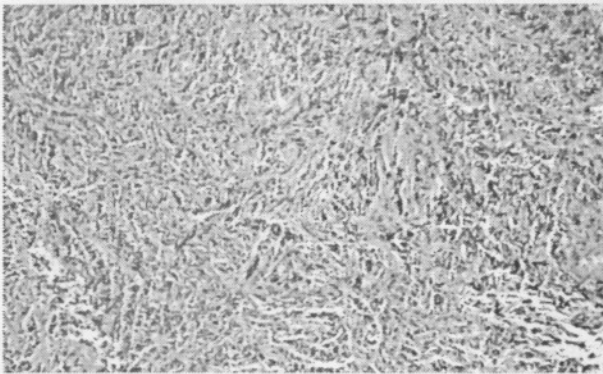
** Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi ABD



Resim 2. İndiferansiye alanlarla çevrili, hücre yoğunluğunun az olduğu 'soluk adalar' (Olgu 1. Prot. No: 7094/01) (HE x100).



Resim 3. Retikülinden zengin neoplastik zonlarla çevrili, retikülinden yoksun 'soluk adalar' (Olgu 2. Prot. No: 8603/02) (Retikülün x200).



Resim 4. Tümöral hücrelerin lineer dizilim gösterdiği alanlar (Olgu 2. Prot. No: 8603/02) (HE x 100).

masyonları oluşturduğu izlendi. Tümöral dokularda hücre sel alanlar yanısıra hücre selliğin az olduğu, mikronodüler yapıda, retikülinden yoksun zonların ('soluk adalar') bulunduğu görüldü (Resim 2). Retikülün boyası ile 'soluk adalar' arasındaki alanlarda, yoğun hücreler arası retikülün lif varlığı izlendi (Resim 3). Olgu 1'de 'soluk adalar' daha yaygın olarak gözlenirken, olgu 2'de sadece birkaç alanda görüldü. Olgu 2'de, olgu 1'den farklı olarak, retikülinden zengin alanlarda tümöral hücrelerin yer yer tek sıralı dizilim gösterdiği gözlemlendi (Resim 4). Olgu 1'de 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı 3, olgu 2'de ise 2 idi. Her iki tümörde de nekroza rastlanmadı. İmmünohistokimyasal incelemede, her iki olguda retikülinden yoksun "soluk

adalar"da GFAP-reaktif hücrelerin varlığı izlendi. Olgu 1'de daha fazla olmak üzere, her iki olguda retikülinden zengin indiferansiye alanlarda da yer yer GFAP-pozitif tümör hücreleri görüldü. Sinaptofizin ile retikülinden yoksun "soluk adalar" yanısıra retikülinden zengin zonlarda tek tek ya da küçük kümeler halindeki tümöral hücrelerde reaktivite izlendi. Olgu 2'de, tümöral hücrelerin tek sıralı dizilim gösterdiği alanlarda sinaptofizin reaktivitesi daha belirgindi.

TARTIŞMA

Medüloblastomlar çocukluk çağı primer santral sinir sistemi tümörlerinin %25'ini oluşturmaktadır (1). Serebellar medüloblastomlar pediatrik yaş grubunda en sık gözlenen embriyonal neoplazmlardır (7). Buna karşılık, medüloblastomlar erişkinlerde santral sinir sisteminin primer tümörlerinin sadece %1'ini oluşturmaktadır (1). Klasik medüloblastomlar tipik olarak serebellar vermiste yer alırken, desmoplastik varyantların çoğu hemisferin yüzeyinde ve lateral yerleşim göstermektedir (7). Desmoplastik tipte tümörü olan olgular klasik tipte tümörü olanlara nazaran daha yaşlıdır. Desmoplastik varyant pediatrik olguların yaklaşık %15'ini, erişkin olguların ise %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır (5). Erişkin medüloblastomlarının yaklaşık %50'si lateral yerleşimliken (3,4), pediatrik medüloblastomların %10'undan azı lateral yerleşim göstermektedir (8). Bu nedenle erişkin medüloblastomları komplet rezeksiyon için daha uygun tümörler olarak kabul edilmektedir (1).

Sunduğumuz olgulardan biri 36, diğeri ise 17 yaşında olup, tümör, bir olguda sol serebellum lateralinde ekstra-aksiyel, diğeri olguda serebellumda orta hatta yerleşim göstermekte idi.

Önceleri, medüloblastomlar nöronal ve glial diferansiyasyon potansiyeli olan immatür nöroepitelyal hücrelerden (medüloblast) köken alan neoplazmlar olarak tanımlanmaktayken, son zamanlarda yapılan immünohistokimyasal çalışmalar baskın nöronal natürlerini ortaya koymaktadır (7). Nöronal diferansiyasyon klasik medüloblastomlara nazaran desmoplastik varyantta daha belirgindir (9,10). Sunduğumuz olgularda, immünohistokimyasal incelemede GFAP ve sinaptofizin ile retikülinden yoksun "soluk adalar" ile yer yer retikülinden zengin alanlarda tümöral hücrelerde immünreaktivite izlenmiştir. İmmünohistokimyasal bulgularımız, desmoplastik medüloblastomların nöronal ve glial diferansiyasyon potansiyeline sahip hücrelerden oluştuğu düşüncesi ile uyumlu görünmektedir.

Klasik medüloblastomlar hiperkromatik, yuvarlak veya angüle nüveli, sitoplazmik sınırları belirsiz, küçük anaplastik hücrelerden oluşmaktadır. Stromal elemanlar tipik olarak azdır. Buna karşılık, desmoplastik varyant daha az hücre sel, gevşek yerleşimli hücrelerden oluşan nodüler 'retikülinden yoksun soluk adalar' ve daha yoğun hücre sellik gösteren, indiferansiye hücrelerin yer aldığı ve değişken derecede desmoplazi gösteren trabeküllerin izlendiği bifazik yapı ile karakterizedir (7). Nodüllerde hücre sellik az, nüveler üniformdur ve fibriller bir matrisi mevcuttur. Buna karşın, nodüller arasındaki nüveler genellikle daha irregüler ve hiperkromatiktir. Sadece artmış miktarda kollajen ve retikülün lifler içeren, ancak nodüler pattern göstermeyen medüloblastomlar desmoplastik varyant olarak sınıflandırılmamalıdır (11). Desmoplastik varyant his-

tolojisinin, mezenkimal leptomeningeal elemanların tümöral hücrelerin yayılımına verdiği cevap sonucu oluştuğu düşünülmektedir (12). Olgularımızda tümörün hiperkromatik, yuvarlak veya angüle nüveye sahip, dar sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu, tümöral hücrelerin yer yer rozet formasyonları meydana getirdiği görüldü. Hücresellüğün az olduğu, mikronodüler nitelikte, retikülinden yoksun zonlar her iki olgumuzda da mevcut olup, olgularımızdan birinde daha yaygındı. Mikronodüller dışındaki alanlarda, tümöral hücreler arasında yoğun retikülün lif varlığı izlendi. Her iki olgumuzda da, retikülün lif artışı yanısıra nodüler paternin de izlenmesi nedeniyle desmoplastik medülloblastom olarak isimlendirildi.

Giangaspero ve ark.'nın (13), 42 medülloblastom olgusunda mikrofotometrik analizle DNA içeriğini inceledikleri çalışmada, desmoplastik medülloblastomların monomodal DNA dağılım diagramı ve üniform histoloji gösterdikleri, dolayısıyla histoloji ve DNA dağılımı açısından homojen bir neoplazm grubu oldukları, buna karşılık klasik medülloblastomların değişik derecede histolojik agresiflik gösterdikleri ve kompleks (heterojen) bir DNA dağılımına sahip oldukları ortaya konmuştur.

Cinsiyet (14), Chang M evreleri (15), postoperatif 1.5 cm'den daha büyük rezidüel tümör (15), beyin sapı invazyonu (1) ve yaşı (15) pediatrik medülloblastomlarda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, erişkinler için prognostik faktörlerin tanımlanması, serilerdeki hasta popülasyonunun az olması nedeniyle tartışmalıdır. Total rezeksiyonun medülloblastomlu erişkin olgularda daha iyi gidişle ilişkili olduğu bildirilmektedir (1). Histolojik subtip ile prognoz arasındaki ilişki konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda (1-3) desmoplastik varyantla iyi gidiş arasında ilişki saptanmazken, diğer çalışmalarda (4-6) desmoplastik varyantın daha iyi bir gidişle korele olduğu gösterilmiştir. Bu çelişkili sonuçların, bu çalışmalardan bir kısmındaki tümörlerin, tipik nodüler patern olmaksızın, sadece artmış kollajen ve retikülün liflerin varlığı dikkate alınarak desmoplastik varyant olarak klasifiye edilmesinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (11). Desmoplastik lezyonların nodülerite temelinde tanımlandığı bir çalışmada, prognozun klasik medülloblastomlu olgulardakine nazaran anlamlı derecede iyi olduğu ortaya konmuştur (16). Giangaspero ve ark. (17) da yaygın nodülerite gösteren medülloblastom olgularının yer aldığı bir seride, olumsuz diğer faktörlere rağmen, daha iyi bir klinik gidiş olduğunu göstermişlerdir. Diğer histopatolojik özellikler arasında nekroz ve artmış mitoz varlığının prognozu olumsuz olarak etkileyebileceği bildirilmiştir (18). Buna karşılık, Hubbard ve ark. (2), 34 olguluk erişkin serebellar medülloblastom serilerinde, sadece radyasyon tedavisinin derecesinin rekürrensiz sağkalım ile pozitif korelasyon gösterdiğini, buna karşın desmoplazi ve mitotik aktivite gibi histolojik parametreler ile tümör yerleşiminin hasta sağkalımını etkilemediğini ortaya koymuşlardır. Azalmış sağkalım oranları ile ilişkili diğer özellikler diploid DNA histogramı, yüksek proliferatif indeks ve c-myc gen amplifikasyonudur (11). Tümörün sol serebellum latera- linde ekstraaksiyel olarak yerleşim ve mikroskopik olarak yaygın nodüler patern gösterdiği ilk olgumuzda, tümör total olarak çıkarılmış olup, bu olguda 20 aylık izlem sürecinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Tümörün subtotal olarak çıkarıldığı ve mikroskopik olarak

nodüler paternin fokal alanlarda görülebildiği diğer olgunun izleminde ise operasyondan bir ay sonra suprasellar bölgede yeni bir kitlenin oluştuğu izlenmiştir. Ancak hastanın izlemiden çıkması nedeniyle daha sonraki klinik gidişi hakkında bilgi edinilememiştir. Olgularımız dikkate alındığında, rezeksiyon derecesi ve histolojik olarak yaygın nodülerite varlığının daha iyi bir klinik gidişle beraberlik gösterdiği görülmektedir.

Medülloblastomlar için bir çok prognostik özellik öne sürülmüş olmakla birlikte, bunlardan hiçbirisi tedavi planlamasında yaygın olarak kullanılan özellikler değildir ve bugün, tüm medülloblastomlara potansiyel olarak agresif neoplazmlar olarak yaklaşılmaktadır. Erişkin olgular da genellikle pediatrik protokoller kullanılarak tedavi edilmektedir (1).

Sonuç olarak, serebellar medülloblastomlar erişkinlerde santral sinir sisteminin primer tümörlerinin sadece %1'ini oluşturmakta ve olguların %50'sinden fazlası desmoplastik varyant histolojisi göstermektedir. Histolojik olarak desmoplastik medülloblastom tanısı, artmış miktarda kollajen ve retikülün lifler yanısıra nodüler paternin de izlendiği olgular için verilmelidir. Bu çalışmada, medülloblastomların nispeten seyrek olarak görüldüğü biri adolesan, diğeri erişkin iki hasta sunulmuş ve az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan desmoplastik medülloblastomların klinik ve histopatolojik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Chan AW, Nancy JT, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, Chapman P, Loeffler JS. Adult medulloblastoma: Prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000; 47: 623-32.
2. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER. Adult cerebellar medulloblastomas: The pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. *J Neurosurg* 1989; 70: 536-44.
3. Bloom HJ, Bessell EM. Medulloblastoma in adults: A review of 47 patients treated between 1952 and 1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 763-72.
4. Aragones MP, Magallon R, Piqueras C, Ley L, Vaquero J, Bravo G. Medulloblastoma in adulthood: Prognostic factors influencing survival and recurrence. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 127: 65-8.
5. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, Haie-Meder C, Hoffstetter S, Demaille MC. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma: Retrospective study of 156 patients. *Cancer* 1994; 74: 2352-60.
6. Peterson K, Walker RW. Medulloblastoma: Primitive neuroectodermal tumor in 45 adults. *Neurology* 1995; 45: 440-2.
7. Iijima M, Nakazato Y. Pale island in medulloblastoma consist of differentiated cells with low growth potential. *Pathol Int* 1997; 47: 25-30.
8. Park TS, Hoffman HS, Hendrick EB, Humphreys RP, Becker LE. Medulloblastoma: Clinical presentation and management-experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950-1980. *J Neurosurg* 1983; 58: 543-52.
9. Katsetos CD, Herman MH, Frankfurter A, Gass P, Collins VP, Walker CC, Rosemberg S, Barnard RO, Rubinstein LJ. Cerebellar desmoplastic medulloblastomas: A further immunohistochemical characterization of reticulin-free pale islands. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1019-29.
10. Katsetos CD, Liu HM, Zacks SI. Immunohistochemical and ultrastructural observations on Homer Wright (neuroblastic) rosettes and the 'pale islands' of human cerebellar medulloblastomas. *Hum Pathol* 1988; 19: 1219-27.
11. Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P, Pietsch T, Trojanowski JQ. Medulloblastoma. In Kleihues P, Cavenee WK (eds). *Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC, 2000; 129-37.
12. Rosenblum MK, Bilbao JM, Ang LC. Neuromuscular system. In Rosai J (ed). *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. New York: Mosby, 1996; 2227-2364.
13. Giangaspero F, Chieco P, Ceccarelli C, et al. 'Desmoplastic' versus 'classic' medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991; 418: 207-14.
14. Weil MD, Lamborn K, Edwards MS, Wara WM. Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA* 1998; 279: 1474-6.

