

DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR (ÜÇ OLGU SUNUMU)

Dr. Taner AKALIN, Dr. Gülşen KANDİLOĞLU

ÖZET: Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör son yıllarda tanımlanmış ve nadir görülen bir tümördür. İmmunhistokimyasal incelemelerde epitelyal, mezenkimal ve nöral belirleyiciler ile pozitif sonuç alındığı bildirilmiştir. Bu çalışmada nispeten geniş immünhistokimyasal panel uygulanan ve takibi belirlenen 3 desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör olgusu sunulmaktadır. Olguların tümünde sitokeratin, EMA, desmin, vimentin, NSE ve CD15 ile pozitif sonuç alındı. Sinaptofizin (2/3 olguda), CD99 (2/3), CD57 (2/3), düz kas aktini (1/3), Ber-Ep4 (1/3), CA-125 (1/3) ile bazı olgularda pozitif, aktin ile negatif sonuç alındı. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör tanısına giderken sitokeratin, EMA, desmin, vimentin, NSE ve CD15'in yararlı belirleyiciler olduğu kanısına varıldı. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörün agresiv giden klinik seyrini yansıtır şekilde iki olgumuzun tanı konduktan 12 ay sonra exitus olduğu, üçüncü olgunun ise tanı konduktan 30 ay sonra sağ olduğu öğrenildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, immünhistokimya.

SUMMARY: DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR: REPORT OF THREE CASES. Desmoplastic small round cell tumor is a rare and recently described tumor. It has been reported the positive reaction with epithelial, mesenchymal and neural markers. In this study, we reported three desmoplastic small round cell tumor cases that have follow-up and performed relatively large immunohistochemical panel. Cytokeratin, EMA, desmin, vimentin, NSE and CD15 were positive in each three cases. Synaptophysin (2/3 cases), CD99 (2/3), CD57 (2/3), smooth muscle actin (1/3), Ber-Ep4 (1/3), CA-125 (1/3) were positive in some of the cases and actin was negative. We think that, cytokeratin EMA, desmin, vimentin, NSE and CD15 are useful markers in the diagnosis of desmoplastic small round cell tumor. Of the cases two were died of their disease after 12 months from initial diagnosis and one was alive with disease after 30 months from initial diagnosis reflecting the aggressive clinical course of desmoplastic small round cell tumor.

KEY WORDS: Desmoplastic small round cell tumor, immunohistochemistry.

GİRİŞ

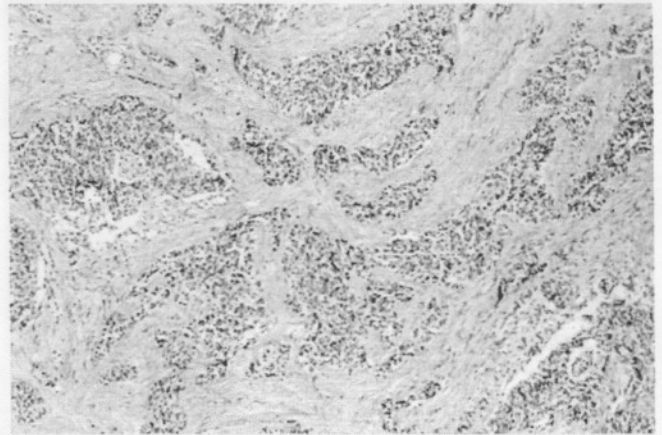
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (DKYHT), yakın zamanda tanımlanmış ve sıklıkla çocukluk ve genç erişkin dönemde görülen, en sık abdominal ve pelvik peritonda yerleşen bir tümördür (1-3). Erkeklerde daha sık (4/1) görülür (3). Histolojik olarak dar sitoplazmalı küçük yuvarlak hücrelerin oluşturduğu irili ufaklı solid adaların yoğun fibröz stroma içinde dağılımı ile karakterlidir (3). İmmunhistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sitokeratin ve desmin pozitifliği tanıya yardımcı önemli bulgulardır (4). Klinik seyri agresivdir ve yoğun kemoterapi programına rağmen genellikle fatal seyreder (3,5). Histogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifenotipik diferansiasyon potansiyeli olan progenitor hücreden köken aldığına inanılmaktadır (4).

Bu çalışmada 3 desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör olgusu immünhistokimyasal bulgular ışığında tartışılmıştır.

OLGULAR

Olgu 1: Otuz beş yaşında erkek hastanın malign lenfoma tanısı verilmiş intraabdominal yerleşimli eksizyon materyali, tesbitli olarak konsültasyon için gönderildi. Materyal, bir araya getirildiğinde 30x20x5 cm boyutlarında, en küçüğü 1 cm, en büyüğü 6 cm çaplı çok sayıda nodüler yapılardan oluşuyordu. Omental doku ile karışık tümöral dokuların tamamı 1500 gr ağırlığında idi. Tümörün kesit yüzü solid, gri-beyaz renkli idi.

Histolojik olarak, küçük büyütmede desmoplastik stroma ile birbirinden ayrılmış irili ufaklı solid adalar, fokal alanlarda küçük trabeküler dizilim gözlemlendi (Resim 1). Büyük büyütmede sitoplazmaları seçilemeyen, nukleolusları belirsiz, küçük yuvarlak-oval hiperkromatik nukleuslu hücreler izlendi. Çoğu atipik olmak üzere on büyük büyütmede on dört mitoz izlendi. Fokal alanlarda nekroz ve lenfatik içinde tümör trombüsleri dikkati çekti. Yedi ay sonra gelişen nüksün inguinal kitle



Resim 1: Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörde irili ufaklı solid tümör adalarının desmoplastik stroma içindeki dağılımı (HE x100).

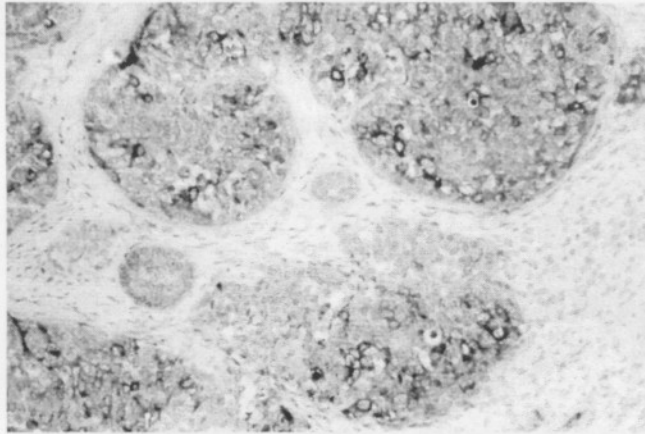
oluşturan parçası eksize edildi. Kistik özellikteki kitle 4,5 cm çaplı idi ve benzer histolojik özellikler gösteriyordu. İmmunhistokimyasal incelemede sitokeratin, EMA, vimentin, desmin (globüler ve diffüz), NSE, CD15, CD99 (sitoplazmik), sinaptofizin ve Ber-Ep4 ile pozitif reaksiyon saptandı (Tablo 1) (Resim 2,3). Nüks sonrası uygulanan 3 kür kemoterapiye rağmen intraabdominal tümörün ilerlemesi nedeniyle kemoterapinin sonlandırıldığı ve hastanın tanı konulduktan 12 ay sonra tümöre bağlı eksitus olduğu öğrenildi.

Olgu 2: On dokuz yaşında erkek hastanın diffüz mezotelyoma tanısı alan paratestiküler lokalizasyonlu tümörüne ait parafin blok ve tesbitli dokuları konsültasyon için gönderildi. Makroskopik olarak 6x6x5 cm boyutlarında küçük kistik alanlar barındıran solid karakterde tümöral doku izlendi. Histolojik olarak birinci olguda tanımlanan tipik alanlar yanı sıra, solid adaların çevresinde hücre sınırları belirsiz, geniş sitoplazmalı iğsi hücrelerin oluşturduğu bifazik görüntü dikkati çekti. Sitokeratin, EMA, CD15, CD99 (membranöz), CD57, sinaptofizin ve CA-125 (papiller yapılarda luminal) ile ağırlıklıla solid adalarda pozitif, desmin, düz kas aktini ve vimentin

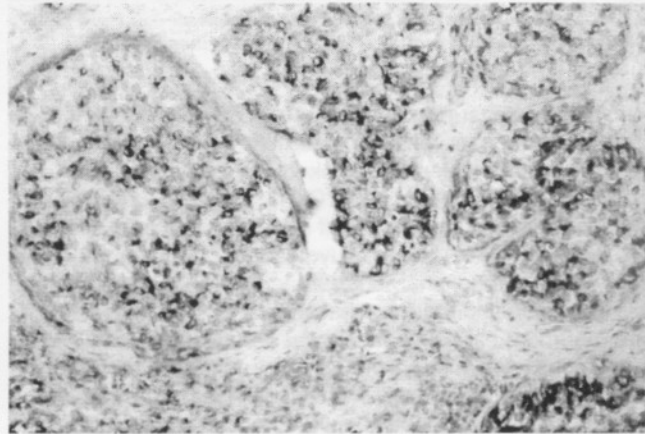
TABLO 1: OLGULARIN İMMÜNHİSTOKİMYA PROFİLİ VE GENİŞ BİR SERİ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

İHK Belirleyiciler	1.Olgu	2.Olgu	3.Olgu	Ortalama	Ordenez'in çalışmasındaki ortalama (4)
Desmin	++	++	++	%100	39/39 (%100)
Vimentin	++	++	+++	%100	22/27 (%81)
Sitokeratin	++	++	+	%100	37/39 (%95)
EMA	+	+	+	%100	24/25 (%96)
CD15	+++	++	+	%100	11/16 (%69)
NSE	+	+++	+	%100	18/25 (%72)
CD57	-	++	+	%66	10/15 (%67)
Sinaptofizin	+	+	-	%66	3/19 (%16)
CD99	++	++	-	%66	6/17 (%35)
Düz kas aktini	-	++	-	%33	3/16 (%19)
Aktin	-	-	-	%0	3/19 (%16)
Ber- Ep4	++	-	-	%33	5/7 (%71)
CA-125	-	+	-	%33	5/12 (%42)

İHK: İmmunhistokimyasal, +:%25'den az, ++: %25-50 arası, +++: %50'den fazla



Resim 2: Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörde sitokeratin pozitifliği (Sitokeratin x200).



Resim 3: Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörde desmin pozitifliği (Desmin x200).

ile ise ağırlıklı iğsi hücrelerde pozitif reaksiyon saptandı (Tablo 1) (Resim 4). Tümörün immunhistokimyasal profili de bifazik görüntüyü destekliyordu. Histolojik olarak fokal alanlarda tübül formasyonu ve papiller yapılar görüldü. Olgunun

tanı konduktan 30 ay sonra sağ olup askere alındığını öğrendik.

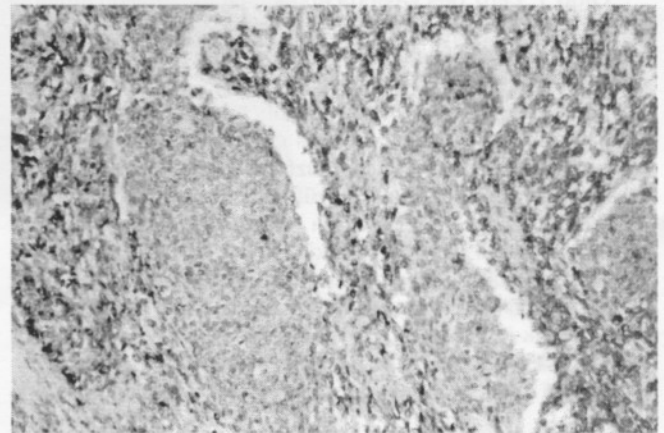
Olgu 3: 20 yaşında kadın hastada intraabdominal yerleşimli 20x16x4 cm boyutlarındaki tümör solid karakterde idi. Histolojik incelemede harita tarzında geniş nekroz alanları arasında desmoplastik stroma içinde yer alan düzensiz solid adalar görüldü. Diğer olgulara benzer sitomorfolojik özellikler gösteren tümörün damar içinde trombüs oluşturduğu gözlemlendi. On büyük büyütme alanında 7 mitoz saptandı. İmmunhistokimyasal incelemede sitokeratin, EMA, vimentin, desmin (globüler), NSE ve CD15 ile pozitif sonuç alındı. Operasyon sırasında mide duvarına yapışık olan tümörün bir bölümünün çıkarılamadığı belirtildi. Operasyon sonrasında 6 kür kemoterapi uygulanan hasta, tanı konulduktan 12 ay sonra tümöre bağlı eksitus oldu.

TARTIŞMA

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (DKYHT), ilk kez 1989 yılında Gerald ve Rosai tarafından tanımlanmıştır (1). Klinik, histolojik, immunhistokimyasal ve spesifik sitogenetik [t(11;22)(p13;q12)] bulguları ile ayrı bir antite olarak ortaya konmuştur (3,4-8). Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür (3). Kaynaklarda en genç olgunun 5 yaşında, en yaşlı olgunun ise 76 yaşında olduğu belirtilmiştir (9,10). Geniş bir seride ortalama yaş 25 olarak verilmiştir (3). Aynı çalışmada erkek/kadın oranı 4/1 olarak belirtilmiştir (3). Olgularımızın ikisi erkek, birisi kadın idi ve yaş ortalaması 25 (19-35) olarak bulundu.

Tanımlandığı ilk yıllarda DKYHT'nin sadece abdominal ve/veya pelvik peritonda lokalize olduğu düşünülmüştü ancak daha sonra paratestiküler bölge (11) ve plevra (12) gibi mezotel ile ilişkili yerleşimler yanı sıra, santral sinir sistemi (13), parotis bölgesi (10) ve karaciğerde (3) de yerleşen olgular bildirilmiştir. Olgularımızın ikisi intraabdominal birisi paratestiküler yerleşimli idi.

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörün klasik histolojik görüntüsü dar sitoplazmalı küçük yuvarlak hiperkromatik nükleuslu hücrelerin oluşturduğu irili ufaklı solid adaların desmoplastik stroma içinde yerleşimi ile karakterlidir. Ordenez, olguların yaklaşık üçte birinde değişik morfolojilerin görülebileceğini belirtmiş ve bu görüntüleri taşlı yüzük benzeri morfoloji, tübül ve psödorozet formasyonu, iğsi hücrele-



Resim 4: İki nolu olgudaki bifazik görüntü ve iğsi hücrelerde düz kas aktini pozitifliği (Düz kas aktini x200).

rin ve epiteloïd hücrelerin oluşturduğu bifazik görüntü ve desmoplazinin çok az olup papiller yapıların baskın olduğu alanlar şeklinde sıralanmıştır (3). Olgularımızda her üçünde de DKYHT için tipik denebilecek histoloji gözlemlendi. Ancak 2 no'lu olguda solid adalar yanı sıra içsi hücrelerin oluşturduğu bifazik görüntü de mevcuttu. Bu görüntü Ordenez'in tanımladığı bifazik görüntü ile uyumlu idi (3). Ayrıca 2 no'lu olguda dikkatimizi çeken bir diğer görüntü fokal alanlarda gözlediğimiz tübül formasyonu ve papiller yapılar idi.

İmmunhistokimyasal (İHK) incelemede sitokeratin, epitelyal membran antijen (EMA), desmin, vimentin, CD-15 ve nöron spesifik enolaz (NSE) ile tüm olgularda, CD-57, sinaptofizin, düz kas aktini, Ber-Ep4 ve CA-125 ile olguların bazılarında pozitif sonuç alındı (Tablo 1). Tanısal amaçlı uygulanacak panelde her üç olguda da pozitif sonuç alınan sitokeratin, EMA, vimentin, desmin, NSE ve CD-15'in bulunmasının yararlı olduğunu düşünüyoruz.

İmmunhistokimyanın bir diğer rolü olan tümörün histogenezini açıklamaya yönelik fonksiyonu açısından bulgular tümörün epitelyal (sitokeratin ve EMA pozitifliği), mezankimal (desmin ve vimentin pozitifliği) ve nöral (NSE, CD-57 ve sinaptofizin pozitifliği) fenotipini yansıtmaktadır. Düz kas diferansiasyonunu yansıttığı düşünülen desmin pozitifliği bu çalışmada aktin pozitifliği ile desteklenmemiştir. Bu bulgu, DKYHT'de kas diferansiasyonunun düz kas yönünde olduğu şeklindeki Ordenez'in yorumunu desteklemektedir (4). Diğer çalışmalarda da myosin, MyoD1 ve myoglobin gibi çizgili kas belirleyicileri ile pozitif sonuç alınmadığı gibi, ultrastrüktürel olarak da bu yönde bir bulgu saptanmamıştır (4). Sonuç olarak desmin pozitifliği tümörün diferansiasyonunu açıklamak açısından önemi belli olmayan, ancak DKYHT tanısına giderken yardımcı bir İHK belirleyicidir.

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörün nöral diferansiasyonunu gösterdiği düşünülen ve önemli oranda pozitif saptanan NSE ve CD57 özgünlüğü düşük İHK belirleyicilerdir. Nöral diferansiasyon açısından özgünlüğü yüksek sinaptofizin ile bu çalışmadaki iki olguda ancak oldukça fokal pozitif sonuç alınmıştır. Ordenez, İHK yöntemle sinaptofizin ile %16, kromogranin ile %5 oranında ve fokal pozitiflik, ultrastrüktürel olarak ise 16 olgunun dördünde nöral diferansiasyon bulguları saptadığını belirtmiştir (4).

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörün sıklıkla intraabdominal ve pelvik peritonda yerleşmesi nedeniyle mezotel ve/veya submezotelyal progenitör hücrelerden köken alması olabileceği düşünülmüş ve sitokeratin ve desmin pozitifliğinin de bu yönde destek veren bulgular olduğu belirtilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda saptadığımız CD15 ve Ber-Ep4 pozitifliği yanı sıra, literatürde vurgulanan MOC-31 pozitifliği, sitokeratin 5/6 ve trombomodulin negatifliği mezotelyal köken aleyhine bulgulardır (4). Ayrıca ultrastrüktürel olarak da mezotelyal diferansiasyon yönünde pozitif bir bulgu saptanmamıştır (4). Bir diğer nokta da parotis ve santral sinir sistemi gibi mezotel ile ilişkisi olmayan yerleşimlerde DKYHT olgularının bildirilmiş olmasıdır (10,13).

Sonuç olarak DKYHT, epitelyal, mezenkimal ve nöral fenotipik diferansiasyon potansiyeli olan progenitör hücrelerden köken aldığı kabul edilebilir.

Ayırıcı tanıda, kemik dışı Ewing sarkom/PNET, rabdomyosarkom, Wilms tümörü, nöroblastom, mezotelyoma, rabdoid

tümör, metastatik adenokarsinom ve sarkomatoid karsinomun gözönünde bulundurulması gereklidir. Sitokeratin, desmin ve CD99 tek başına uygulanır ise karsinom, rabdomyosarkom veya kemik dışı Ewing sarkomu/PNET gibi yanlış tanılarına varmak olasıdır. Ancak gerekli immunhistokimyasal belirleyiciler panel olarak uygulandığında ayırıcı tanı sorunu oluşturabilecek tümörlerden ayrımı zor değildir. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler agresiv giden ve yoğun kemoterapi programına rağmen genellikle fatal seyreden bir tümördür (3,5). Ordenez, takibi olan 35 olgunun 25'inin ortalama 25 ay içinde eksitus olduğunu diğer on olgunun hastalıkla hayatta olduğunu belirtmiştir. Paratestiküler tek olgusunun da 12 aylık takipte hayatta olduğunu bildirmiştir. Cumming ve ark. yayınladıkları 6 paratestiküler yerleşimli DKYHT olgusunun beşinde akciğer ve/veya lenf nodu metastazı geliştiğini belirtmişlerdir (11). Olgularımızın intraabdominal yerleşimli olan iki tanesi, operasyon sonrası kemoterapiye rağmen tanı konulduktan 12 ay sonra eksitus olmuştur. Paratestiküler yerleşimli olgu ise tanı konulduktan 30 ay sonra sağ idi.

Sonuç olarak son yıllarda tanımlanmış ve az görülen bir tümör olan desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümöre ait üç örnekte literatürde belirtildiği gibi sitokeratin, EMA, vimentin, desmin ve NSE yanı sıra CD15 ile tüm olgularda pozitiflik saptandı. Ayrıca yine literatürde belirtilen bulgulara paralel olarak DKYHT'de sinaptofizin, Ber-Ep4, düz kas aktini ve CD-99 ile pozitiflik saptanabileceği gözlemlendi. Klinik olarak yoğun kemoterapi programına rağmen genellikle fatal seyreden agresiv tümörler olduğu görüşüne paralel olarak olgularımızdan ikisinin tanı konulduktan 12 ay sonra eksitus olduğu öğrenildi.

KAYNAKLAR

1. Gerald WL, Rosai J. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989; 9:177-83.
2. Gerald WL, Miller HK, Battifora H et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 499-513.
3. Ordenez NG. Desmoplastic small round cell tumor I: A histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histologic patterns. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1303-13.
4. Ordenez NG. Desmoplastic small round cell tumor II: An ultrastructural and immunohistochemical study with emphasis on new immunohistochemical markers. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1314-27.
5. Amato RJ, Ellerhorst JA, Ayala AG. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor. Report and discussion of five cases. *Cancer* 1996; 78: 845-51.
6. Ordenez NG, El-Naggar AK, Ro JY, Silva EG and Mackay B. Intraabdominal desmoplastic small cell tumor. A light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural and flow cytometric study. *Hum Pathol* 1993; 24: 850-65.
7. Argotoff LH, O'Connell JX, Mathors JA, Gilks CB and Sorensen PHB. Detection of the EWS/WT1 gene fusion by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in the diagnosis of intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 406-12.
8. Barnoud R, Sabourin JC, Pasquier D, Ranche D, Bailly C, Lacombe MJT and Pasquier B. Immunohistochemical expression of WT1 by desmoplastic small round cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 830-6.
9. Hasade MM, Vege DS, Nair CN, Kurkure PA, Advani SH. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumor in children: A clinicopathologic study. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 95-9.
10. Wolf AN, Ladanyi M, Paul G, Blaugrund JE and Westra WH. The expanding clinical spectrum of desmoplastic small round cell tumor: A report of two cases with molecular confirmation. *Hum Pathol* 1999; 30: 430-35.
11. Cummings OW, Ulbright TM, Young RH, Dei Tos AP, Fletcher CDM and Hull MT. Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 219-25.
12. Parkash V, Gerald WL, Parma A, Miettinen M and Rosai J. Desmoplastic small round cell tumor of the pleura. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 659-65.
13. Tison V, Cerasoli S, Morigi F, Ladanyi M, Gerald WL, Rosai J. Intracranial desmoplastic small cell tumor: Report of a case. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 112-17.