

Primer Over Tümörü Gibi Prezantasyon Gösteren Dezmozplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör

Desmoplastic Small Round Cell Tumor Presenting As Primary Ovarian Tumor

Ebru Erol¹, Sibel Perçinel¹, Koray Ceyhan¹, Berna Savaş¹, Nural Erdoğan¹,
Metem Güngör²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Karında kitle nedeniyle hastaneye başvuran 27 yaşındaki bir kadın hastada klinik ve radyolojik olarak over kansinomundan şüphelenilmiştir. Bilgisayarlı tomografide karın ön duvarında tümör implantlarını yansıttığı düşünülen lokalize kalınlaşmalar gözlenmiştir. Ultrasonografide sağ adnekte pelvik orta hatta uzanan 13 cm uzun çaplı solid bir kitle saptanmıştır. Doppler ile yapılan incelemede kitlenin santralinde belirgin bir kanlanma izlenmiş ve bu paternin over tümörü ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Hastada yaygın asit ve anürik klinik tablonun gelişmesi ve yapılan tedavilere cevap alınamaması üzerine bilateral salpingooforektomi, omentektomi, splenektomi ve apendektomi yapılmıştır. Makroskopik olarak bilateral over, omentum, dalak ve apendiks vermiformisin tümör ile yaygın olarak infiltre olduğu gözlenmiştir. Mikroskopik olarak sözü edilen bölgelerde dezmozplastik bir stroma içerisinde yuvarlak-oval, hiperkromatik nükleuslu, dar eozinofilik sitoplazmalı küçük monoton hücrelerden oluşan bir tümör izlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin desmin, vimentin, sinaptofizin, yüksek moleküler ağırlıklı-sitokeratin, epitelyal membran antijen ve CD56 ile reaktivite gösterdiği saptanmıştır. Klinik, radyolojik, makroskopik, mikroskopik ve karakteristik immünohistokimyasal bulgulara dayanarak olgu dezmozplastik küçük yuvarlak hücreli tümör tanısı (DKYHT) almıştır. Hasta kemoterapi tedavisi görmüş ve operasyondan çok kısa bir süre sonra eks olmuştur. DKYHT over tutulumu gösterebilir ve primer over tümörlerini taklit edebilir. Bu nedenle adneksial kitlesi olan genç hastalarda akılda tutulması gereken bir antitedir.

Anahtar Kelimeler: *dezmozplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, over tümörü, küçük yuvarlak mavi hücreli tümör, ayırıcı tanı,*

A 27-year-old woman was admitted to a hospital with a mass in the abdomen in which ovarian carcinoma was suspected clinically and radiologically. Computed tomography showed localized thickenings which were thought to represent tumor implants on the anterior abdominal wall. Ultrasonography revealed a solid mass of 13 cm in its maximum diameter in the right adnex which extended to the midline of the pelvic region. Doppler examination showed a conspicuous vascularization in the centre of the tumor, the pattern of which was consistent with an ovarian tumor. Bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, splenectomy, and appendectomy were performed due to the presence of widespread ascitis and anuric clinical picture of the patient and unresponsiveness to the treatment. Macroscopically, it was observed that bilateral ovaries, omentum, spleen, and appendix vermiformis were infiltrated by the tumor in a widespread manner. Microscopically, a tumor consisting of small monotonous cells having round to ovoid, hyperchromatic nuclei with scant eosinophilic cytoplasm in a desmoplastic stroma was observed in the aforementioned areas. Immunohistochemically, the tumor cells showed reactivity for desmin, vimentin, synaptophysin, high molecular weight-cytokeratin, epithelial membrane antigen, and CD56. On the basis of clinical, radiological, macroscopical, microscopical, and characteristic immunohistochemical findings, the case was diagnosed as desmoplastic small round cell tumor (DSRCT). The patient received chemotherapy but died soon after the operation. DSRCT can show ovarian involvement and can mimic primary ovarian tumors so this entity should be kept in mind in young patients who have adnexial mass.

Key Words: *desmoplastic small round cell tumor, ovarian tumor, small round blue cell tumor, differential diagnosis*

Başvuru tarihi: 14.08.2007 • Kabul tarihi: 23.03.2008

İletişim

Uzm. Dr. Sibel Perçinel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
Tel : (312) 310 30 10/418
E-posta adresi : sibelpercinel@yahoo.com

Dezmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (DKYHT) ilk defa Gerald ve Rosai (1) tarafından tanımlanmış, oldukça agresif klinik seyir gösteren, nadir bir klinikopatolojik anti-

tedir. Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubunun bir üyesi olan bu tümör spesifik morfolojik, immünohistokimyasal ve sitogenetik özellikleri ile grupta yer alan diğer

antitelerden ayrılır (2). Küçük, az diferansiye hücrelerin dezmoplastik bir stroma içerisinde proliferasyonu ve immünohistokimyasal olarak polifenotipik diferansiyasyon ile karakterizedir (3,4). Genellikle intraabdominal lokalizasyonda ve genç erkeklerde izlenirler (5,6). Literatürde daha seyrek olarak özellikle genç yaşta kadın hastalarda bildirilmiş olgular bulunmaktadır (7).

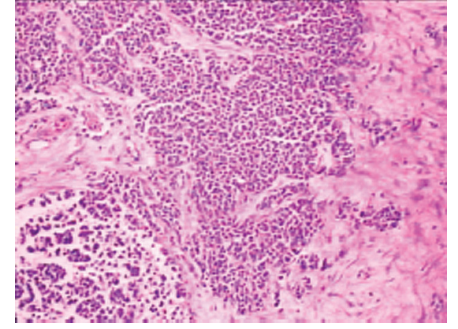
Bu olgu sunumunda genç bir kadın hastada over kitlesi olarak ortaya çıkan DKYHT'nin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır. DKYHT nadir olarak görülmesine karşın adneksiyel kitlesi olan genç hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken bir antitedir.

Olgu Sunumu

27 yaşındaki bir kadın hasta karında kitle nedeniyle 24.06.2002 tarihinde Sosyal Sigortalar Kurumu Dışkapı Hastanesine başvurmuştur. Bu hastanede yapılan bilgisayarlı tomografide uterus normal olarak izlenmiş, asit nedeniyle overler değerlendirilememiş ancak karın ön duvarında tümör implantlarını yansıttığı düşünülen lokalize kalınlaşmalar saptanmıştır. Ultrasonografi (USG)'de sağ adnekte pelvik orta hatta uzanan 13 cm uzun çaplı solid bir kitle tespit edilmiştir. Yapılan Doppler incelemesinde kitlenin santralinde belirgin bir kanlanma izlenmiş ve bu paternin over tümörü ile uyumlu olabileceği düşünülmüştür. Hasta over karsinomu ön tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına sevk edilmiştir. Kliniğe yatışı yapıldıktan sonra yaygın asit ve anürik klinik tablonun geliştiği gözlenen hasta yapılan tedavilere cevap vermemiştir. CA125 düzeyi 630 IU/mL ve asit miktarı 5 lt üzerinde tespit edilmiştir. Bunun

üzerine renal USG yapılan hastada her iki böbrekte hidronefroz saptanmıştır. Obstrüktif nefropati düşünülerek sol nefrostomi açılmış ve drenaj sağlanmıştır. Bu operasyondan sonra olguya 2002 temmuz ayında laparotomi ile bilateral salpingooforektomi, omentektomi, splenektomi ve apendektomi yapılmıştır. Lenfadenektomi uygulanmamıştır. Operasyon sonrası yaygın peritoneal implantları nedeniyle rezidü >2 cm olarak rapor edilmiştir.

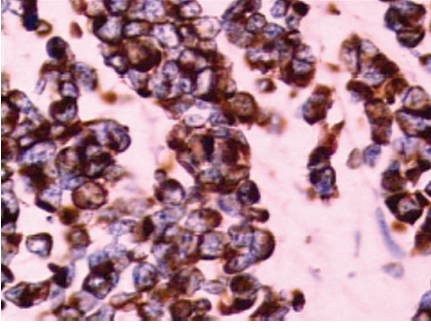
Makroskopik incelemede her iki overin tümöral lezyon ile infiltrate olduğu gözlenmiştir. En büyük tümör kitlesinin uzun çapı 13 cm olarak ölçülmüştür. Tümörün dış yüzünün nodüler görünümde olduğu, kesit yüzünün gri-beyaz renkli, solid özellikle alanlardan oluştuğu, bazı alanlarda ise kanama ve nekroz odakları bulundurduğu saptanmıştır. Omentum incelendiğinde çok sayıda nodüler implant şeklinde tümör varlığı dikkat çekmiştir. Splenektomi materyalinde hilusta izlenen tümörün parankim içerisinde odaklar halinde infiltrasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Apendiksin de geniş alanlarda tümör ile infiltrate olduğu gözlenmiştir. Mikroskopik incelemede bilateral over, omentum, dalak ve apendikte geniş alanlarda koagülasyon nekrozu ve yer yer kanama odakları içeren, dezmoplastik bir stroma içerisinde solid adalar, yuvalanmalar, küçük kümeler veya kordonlar meydana getiren tümöral oluşum izlenmiştir. Tümör hücrelerinin genellikle yuvarlak-oval, hiperkromatik nükleuslu, kaba kromatinli, dar eozinofilik sitoplazmalı, küçük monoton hücrelerden oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 1). Tümör içerisinde sık mitoz ve apoptoza rastlanmıştır. Histomorfolojik bulgular, overin primer ve metastatik küçük yuvarlak hücreli tümörlerinde de görülebileğinden, ayırıcı tanı için düşük mole-



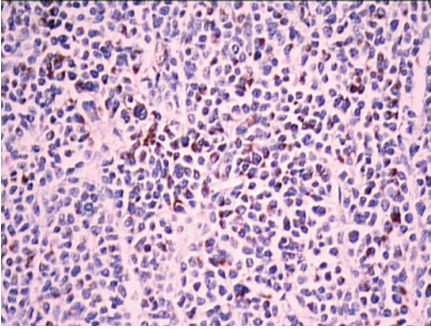
Şekil 1: Dezmoplastik bir stroma içerisinde yuvarlak-oval, hiperkromatik nükleuslu, dar eozinofilik sitoplazmalı küçük monoton hücrelerden oluşan tümör (H&E, x200).

küler ağırlıklı-sitokeratin (DMA-SK) (klon: AE1, Neomarkers, 1:100), yüksek moleküler ağırlıklı-sitokeratin (YMASK) (klon: AE3, Neomarkers, 1:100), düz kas aktin (DKA) (klon: 1A4, Neomarkers, 1:300), CD99 (klon: H036-1.1, Neomarkers, 1:30), CD45 (C-Pan-LCA) (klon: C-Pan-LCA, Neomarkers, 1:500), kromogranin-A (Kr-A) (klon: LK2H10+PHE5, Neomarkers, 1:1000), HMB-45 (klon: HMB45+HMB50, Neomarkers, 1:50), S-100 (klon: 4C4.9, Neomarkers, 1:200), epitelyal membran antijen (EMA) (klon: GP1.4, Neomarkers, 1:1000), CD56 (klon: CD564, Novocastra, 1:100), vimentin (klon: V9, Neomarkers, 1:200), desmin (klon: DE-R-11, Novocastra, 1:150) ve sinaptofizin (SNP) (klon: 27G12, Novocastra, 1:200) belirleyicilerini içeren geniş bir immünohistokimyasal panel uygulanmıştır.

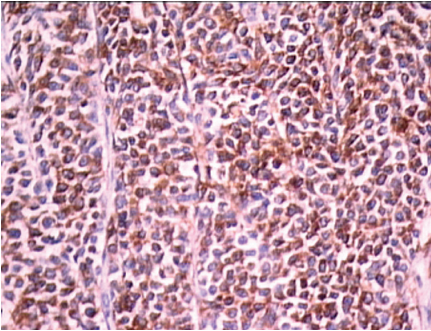
İmmünohistokimyasal olarak desmin ile tümör hücrelerinin neredeyse tamamında kuvvetli sitoplazmik noktasal tarzda spesifik bir boyanma dikkat çekmiştir (Şekil 2). Vimentin ile tümör hücrelerinin bir kısmında kuvvetli sitoplazmik (Şekil 3), SNP ile tümör hücrelerinin büyük bir kısmında kuvvetli granüler sitoplazmik (Şekil 4), YMASK ile az sayıda tümör hücrelerinde orta şiddette-kuvvetli sitoplazmik, EMA ile seyrek tümör hücrelerinde



Şekil 2: Desmin ile sitoplazmik noktasal tarzda spesifik boyanma gösteren tümör hücreleri (Diaminobenzidin, immersiyon).



Şekil 3: Vimentin ile sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (Diaminobenzidin, x400).



Şekil 4: Sinaptofizin ile granüler sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (Diaminobenzidin, x400).

soluk-orta şiddette sitoplazmik ve CD56 ile bir kısım tümör hücrelerinde soluk membranöz bir boyanma saptanmıştır. DMA-SK, DKA, CD99, CD45, Kr-A, HMB-45 ve S-100 ile tümör hücrelerinde immünreaktivite izlenmemiştir.

Klinik, radyolojik, makroskopik, mikroskopik ve karakteristik immünhistokimyasal bulgulara dayanarak

olgusu DKYHT tanısı almıştır. Postoperatif dönemde medikal onkolojik değerlendirme sonucunda 2 kür Carboplatin ve Etoposide, daha sonra 4 kür Taxol, Carboplatin tedavisi alan hasta progresif hastalık nedeniyle operasyondan 8 ay sonra ex olmuştur.

Tartışma

DKYHT daha çok genç yaşta (ortalama yaş 25) ve erkeklerde (erkek/kadın oranı 4:1) gözlenen, oldukça agresif seyirli, nadir görülen bir malignitedir (3,8). Tipik olarak ilk abdominal kavitede özellikle de pelviste prezente olur ve köken aldığı viseral bir organın bulunmaması ve periton yüzeyinde değişik boyutta çok sayıda nodül içermesi ile karakterizedir (5,8,9). Kadınlarda DKYHT ile over tutulumu arasında bir ilişkinin bulunduğu ileri sürülmektedir (10). Literatürde DKYHT tanısı almış kadınların %30'unda over tutulumu saptanmıştır (11). Bu olguda da genç bir kadın hastada over tutulumu ile seyreden bir DKYHT sunulmuştur. Hastada klinik, radyolojik ve operasyon sırasında alınan izlenim, tümörün dağılımı nedeniyle yaygın periton ve omentum tutulumu gösteren bilateral over tümörünü düşündürmüştür. DKYHT nadir görülmekle birlikte adneksiyel kitlesi olan genç bir kadın hastada göz önünde bulundurulması gereken antitelere biridir.

Makroskopik olarak DKYHT; yer yer yumuşak, jelatinöz kıvamda mikzoid alanların da izlendiği solid, gri-beyaz renkli, oldukça fibrotik bir kesit yüzüne sahiptir. Fokal nekroz ve hemoraji alanları içerebilir (8). Histolojik olarak dezmoplastik bir stroma içerisinde hiperkromatik nükleuslu, dar eozinofilik sitoplazmalı monoton görünümde küçük, yuvarlak tümör hücrelerinden oluşur. Kolajenden zengin bir stroma içerisinde fibroblastları veya myo-

fibroblastları hatırlatan spindl hücreler de saptanabilir. Koagülasyon nekrozu ve mitoz sık olarak izlenir. (8,12). Tümör içerisinde morfolojik olarak bir diferansiyasyon lehine değerlendirilebilecek bir alana rastlanmaz. Ancak rozet benzeri oluşumlar, tubülar veya glandüler yapılar, trabeküler dizelenme, taşlı yüzük hücreleri, şeffah hücreler gibi morfolojik varyasyonlar nadir olarak görülebilir (5,12-14). Bu olguda tümörün tipik bir morfolojik görünüm sergilediği ve dezmoplastik bir stroma içerisinde difüz bir infiltrasyon gösterdiği gözlenmiş, diferansiyasyonu düşündürcek bir alan saptanmamıştır.

DKYHT, bu olguda da gözlemlendiği gibi epitelyal ve mezenkimal belirleyicilerin koekspresyonu ile karakterize bir immünhistokimyasal profil gösterir. Keratin ile tümör hücrelerinde yaygın bir boyanma izlenirken, EMA ile olan immünreaktivite genellikle fokaldir. Vimentin ile tümör hücrelerinin büyük bir kısmında difüz bir boyanma izlenir. Desmin ile tümör hücrelerinde paranükleer sitoplazmik noktasal tarzda spesifik bir ekspresyon paterni gözlenir. Olguların birçoğunda nükleer Wilms tümör 1 (WT1) pozitifliği gözlenir. DKYHT'lerde nöral diferansiyasyon fokal olarak izlenebilir (1,5,8,12).

DKYHT'lerin kökeni henüz aydınlatılamamış olmakla birlikte polifenotipik diferansiyasyon potansiyeli olan progenitör hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Mezotelyal döşenme gösteren yüzeylerle ilişkisi olması ve primer tutulum olarak bir parankimal organın bulunmaması nedeniyle primitif mezotel veya submezotelyal mezenkimden köken alabileceği ileri sürülmektedir (12,15,16). Sitogenetik analizlerde DKYHT'nin EWS ve WT1 genlerinde füzyona yol açan t(11;22)(p13;q11 veya q12) translokasyonu ile ilişkisi bu-

lunmuştur. Bu tür genetik anormalliklerin fenotipik diferansiyasyonun nedeni olabileceği ileri sürülmektedir (17).

Over tutulumu gösteren DKYHT; periferik primitif nöroektodermal tümör, küçük hücreli karsinomun pulmoner (nöroendokrin tip küçük hücreli karsinom) ve hiperkalsemik tipleri, andiferansiye yüzey epitel kökenli tümör, malign melanom, lenfoma, nöroblastom, rabdomyosarkom ve granüloza hücreli tümör gibi overin küçük yuvarlak mavi hücreli

tümörlerinden ayırt edilmelidir. Klinik, radyolojik, makroskopik, mikroskopik ve özellikle desmin ve WT1 ekspresyonu olmak üzere karakteristik immünohistokimyasal bulguların birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanı açısından oldukça önem taşımaktadır. DKYHT'nin ayırıcı tanısını geniş bir tümör grubu oluşturduğu ve bazı tümörler için karakteristik immünohistokimyasal bulgular gözleendiği için bu tür olgularda mümkünse çok sayıda belirleyiciyi kapsayan geniş bir immünohistokimya paneli uygulanmalıdır. Ayrıca hastalar

paraneoplastik hiperkalsemi gibi paraendokrin neoplazi yönünden de araştırılmalıdır.

DKYHT tanısı almış kadınların %30'unda over tutulumu tanımlanmıştır. Bu tümörler over tutulumu göstererek, primer over tümörlerini taklit edebilirler. Bu nedenle adneksiyel kitle ile başvuran genç hastalarda ayırıcı tanıda jinekolojik malignitelerin yanı sıra bu antite de akla gelmeli ve overin diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerinden ayırt edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gerald WL, Rosai J. Case 2: desmoplastic small tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol* 1989;9:177-183.
2. Gerald WL, Ladanyi M, de Alava E et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t (11;22) (p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol* 1998;16:3028-3036.
3. Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor. I. A histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histological patterns. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1303-1313.
4. Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor. II. An ultrastructural and immunohistochemical study with emphasis on new immunohistochemical markers. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1314-1327.
5. Ordonez NG, el-Naggar AK, Ro JY, et al. Intraabdominal desmoplastic small cell tumor: a light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Hum Pathol* 1993;24:850-865.
6. Kushner BH, La Quaglia MP, Wolner N, et al. Desmoplastic small round cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:1526-1531.
7. Zaloudek C, Miller TR, Stern JL. Desmoplastic small round cell tumor of the ovary: a unique polyphenotypic tumor with an unfavorable prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:260-265.
8. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, et al. Intraabdominal desmoplastic small round-cell tumor: report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991;15:499-513.
9. Sesterhenn I, Davis CJ, Mostofi FK. Undifferentiated malignant epithelial tumors involving serosal surfaces of scrotum and abdomen in young males. *J Urol* 1987;137 (suppl):241A.
10. Young RH, Eichhorn JH, Dickersin GR, et al. Ovarian involvement by the intraabdominal desmoplastic small round cell tumor with divergent differentiation: a report of three cases. *Hum Pathol* 1992;23:454-464.
11. Slomovitz BM, Girotra M, Aledo A, et al. Desmoplastic small round cell tumor with primary ovarian involvement: case report and review. *Gynecol Oncol* 2000;79:124-128.
12. McCluggage WG. Ovarian neoplasms composed of small round cells. A review. *Adv Anat Pathol* 2004;11:288-296.
13. Norton J, Monaghan P, Carter RL. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumour with divergent differentiation. *Histopathol* 1991;19:560-562.
14. Leuschner I, Radig K, Harms D. Desmoplastic small round cell tumor. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:204-212.
15. Dorsey BV, Benjamin LE, Rauscher F III, et al. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor: expansion of the pathologic profile. *Mod Pathol* 1996;9:703-709.
16. Wolf AN, Ladanyi M, Paull G, et al. The expanding clinical spectrum of desmoplastic small round cell tumor: a report of two cases with molecular confirmation. *Hum Pathol* 1999;30:430-435.
17. Ladanyi M, Gerald WL. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res* 1994;54:2837-2840.