

Ovaryan İntermediate Grade Sertoli-leydig Hücreli Tümör, Germ Hücreli Komponent ; Olgu Sunumu

Murat Hakan Karabulut¹, Müberra Seğmen Yılmaz¹, Gözde Kır¹, Ahmet Göçmen², Billur Coşan¹, Filiz Alptekin²

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği/İstanbul

²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği/İstanbul

Yazışma Adresi : Adem Yavuz Cad No: 1 Kazım Karabekir Mah Ümraniye 34760 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 632 18 18 **Cep:** 0 532 267 41 97 **e-mail:** murhak@hotmail.com

ÖZET:

Giriş; Sertoli-leydig hücreli tümörler (SLHT) overlerin nadir görülen tümörleridir. Seks kord stromal tümörler grubunda yer alan bu tümörler tüm over tümörlerinin % 0.5' inden azını oluştururlar. Çoğunluğu ünilateral, overde sınırlı olup daha çok 2. ve 3. dekadlarda görülürler. Histopatolojik olarak bu tümörler androjen üreten testiküler yapılar ile karakterizedir. Bu nedenle, çoğu hastada androjen miktarına bağlı olarak virilizasyon semptomları görülebilir.

Olgu sunumu; Olgumuz, 4 aylık adet gecikmesi ve sol inguinal bölgede şişlik şikayetleri ile başvuran 17 yaşında bayan hasta olup ultrasonografik incelemede sol over lojunu dolduran 60x50x45 mm ölçülerinde solid kitle saptanması üzerine frozen eşliğinde sol salpingooferektomi ve pelvik+paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır. Patolojik incelemede intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör ve fokal germ hücre benzeri komponent izlenmiştir.

Tartışma; SLHT'ler sertoli hücre komponentindeki tübüler diferansiyasyon ve içerdikleri primitif gonadal stroma miktarına göre iyi, orta ve az diferansiye olarak grade'lenirler. Bu tümörlerin diğer bir özelliği de bunlarda bulunabilecek heterolog komponentler ve bunların diferansiyasyon dereceleridir. SLHT'in % 20'sinde kistler ve glandüler yapılar şeklinde endodermal elemanlar ve kemik, kartilaj veya iskelet kası şeklinde mezenkimal elemanlar saptanabilir. Ayrıca germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerinin birbirleriyle karışık olarak izlendiği mikst germ hücre-seks kord stromal tümörler de görülebilir. Olgumuzda yaygın olarak SLHT bulunmakla birlikte fokal alanlarda germ hücre benzeri hücreler görülmüştür ancak immünohistokimyasal çalışmalarla bu hücrelerin natürü belirlenememiştir. Nadir görülen bu tümör içerebileceği komponentler açısından literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over, seks kord stromal tümörler

SUMMARY:

Ovarian intermediate grade sertoli-leydig cell tumor, with germ cell component ?; case report

Introduction; Sertoli-Leydig Cell Tumors (SLCTs) are rare tumors of the ovaries. They are constituting less than 0.5 % of primary ovarian tumors and belong to the sex cord stromal tumor group. SLCTs usually seen in the 2nd and 3rd decades. Great majority of the cases are unilateral and confined to the ovary. Histopathology of these tumors characterized by androgen producing testicular structures hence symptoms of virilization can be seen in most patients.

Case report; 17 years old female patient with secondary amenorrhea for 4 months and mass in the left inguinal region, was accepted to our hospital. Ultrasonographic examination reveals 60x50x45 mm solid mass in the left adnexial area. Left salpingooferectomy+pelvic and paraaortic lymph node dissection was performed and intermediate grade SLCT with focal germ cell-like component is diagnosed.

Discussion; SLCTs are graded as well, intermediate and poorly according to their tubular differentiation in the sertoli cell part and the amount of primitive gonadal stroma. Heterologous elements with various differentiation are another feature of these tumors. Endodermal elements as cysts and glandular structures or mesenchymal tissues as skeletal muscle, cartilage and bone can be seen in the 20 % of SLCTs. Also, mixt germ cell-sex cord stromal tumors composed of mixture of germ cells and sex cord stromal cells have been reported. In this report, we present a case of SLCT with germ cell-like component. This rare tumor has been discussed with the review of literature especially for its variants of heterologous components.

Key words: Ovary, sex cord stromal tumors

GİRİŞ

SLHT' ler seks kord stromal tümörler grubuna ait oldukça nadir görülen over tümörlerindedir ve primer over tümörlerinin % 0.5' inden azını oluştururlar.^{1,2,3,4,5} Çoğunlukla ünilateral olurlar ve sıklıkla 2. ve 3. dekadlarda görülürler.^{1,2} Olguların 1/3'ünde virilizasyon bulguları görülebilir, ayrıca oligo/amenore ve progresif maskülinizasyon gelişebilir.^{2,3,5,6} Ortalama görülme yaşı 25 olan bu tümörler, iyi diferansiye, intermediate grade, az diferansiye, heterolog eleman içeren, retiform ve mikst olmak üzere histolojik olarak 6 tipte incelenirler.^{3,4,5,6} Bunlar içinde en sık intermediate ve az diferansiye formlar görülür.⁵

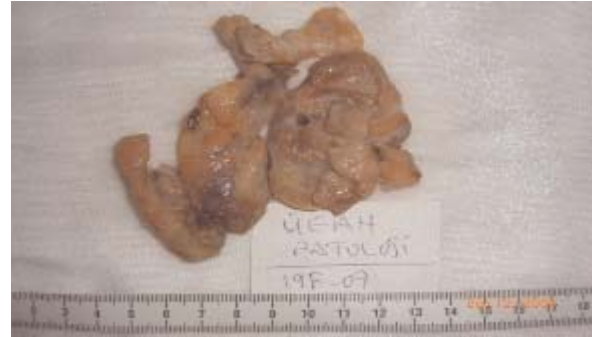
SLHT'ler sertoli hücre komponentindeki tübüler diferansiyasyon (artıkça grade azalır), leydig hücre miktarı (artıkça grade azalır) ve içerdikleri primitif gonadal stroma miktarına (artıkça grade artar) göre iyi, orta ve az diferansiye olarak grade'lenirler.^{2,5,6} Bu tümörlerin % 20 kadarında bulunabilen bir özellik te, iyi diferansiye varyant dışında tüm tiplerde görülebilen kistler, glandüler yapılar şeklinde endodermal elemanlar ve kemik, kartilaj veya iskelet kası şeklinde mezenkimal heterolog elemanlardır.^{1,2,4,5,6} Ayrıca germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerinin değişik oranlarda birbirleriyle karışık olarak izlendiği mikst germ hücre+seks kord stromal tümörler de görülebilir. Bu tümörler çoğunlukla SLHT' ye değişik oranlarda eşlik eden germ hücre komponenti ile karakterizedir.

Genellikle infantlar ve çocuklarda görülmekle beraber menarş sonrası olgular da bildirilmiş olup 4 belirgin patern bildirilmiştir; kordon benzeri veya trabeküler patern, tübüler patern, dağınık-rastgele patern ve mikst paternde olabilen bu germ hücreleri mitotik olarak aktivite gösterirler ve disgerminomlardaki eşdeğerleri ile benzer özelliktedirler. Mixt germ hücre-seks kord stromal tümörler genellikle ünilateral ve benign olup organ koruyucu cerrahi önerilmektedir. Ancak nadir görülen metastatik hastalarda cerrahi sitoredüksiyon ve kemoterapi uygun tedavi yöntemleridir. Diğer neoplastik germ hücre elemanları ile birliktelik daha çok postmenarşial olgularda bildirilmiştir.⁵

OLGU

Karında şişlik, sol kasık ağrısı ve son 4 ay içinde adet gecikmesi şikayetleri ile hastanemiz kadın-doğum polikliniği'ne başvuran 17 yaşındaki bayan hastanın fizik muayenesinde; batın sol alt kadranda mobil, hafif ağrılı, kitle saptanmış olup, alt batın ultrasonografik incelemesinde sol over lojunu dolduran 6x5 cm ölçülerinde düzgün sınırlı, solid kitle belirlenmiştir. Tümör markerları normal olan hastaya uygulanan laparotomi ve intraoperatif patoloji konsültasyonu sonucunda seks kord stromal tümör+şüpheli germ hücre ya da heterolog komponent varlığı saptanması, hasta yaşının 17 olması sebebiyle organ koruyucu cerrahi planlanmış ve hastaya sol salpingoofektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi uygulanmıştır. Salpingoofektomi piyesinin makroskopik incelemesinde 6x5.5x3.5 cm ölçülerinde kapsülü intakt, dış yüzü düzgün, orta sertlikte, kesiti yer yer kistik, solid, sarı-beyaz renkli nodüler alanlar içeren tümöral lezyon izlendi (**Resim 1**).

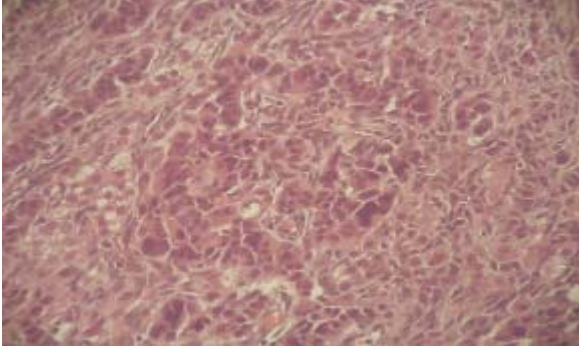
Resim 1: Olgumuza ait sol salpingoofektomi piyesinin makroskopik görünümü.



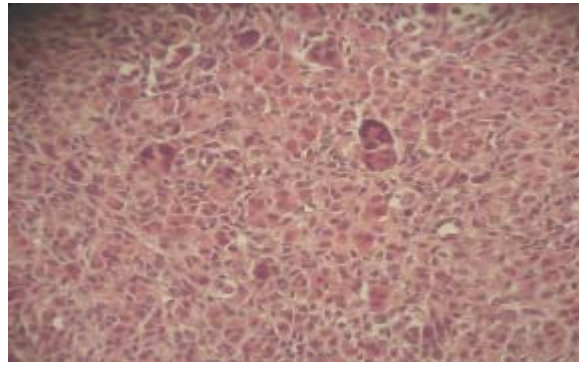
Olgunun histopatolojik incelemesinde yaygın olarak (yaklaşık % 80), kordonlar, yuvalar ve yer yer tübüler yapılar halinde hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerin (sertoli hücreleri) ve bunların arasında dağılmış kümeler şeklinde yuvarlak nükleuslu, geniş granüler sitoplazmalı poligonal hücrelerin (leydig hücreleri) oluşturduğu tümöral yapı saptanmış ve olgu bu haliyle intermediate grade sertoli leydig hücreli tümör olarak kabul edilmiştir (**Resim 2**). Ayrıca fokal alanlarda atipik iri nükleuslu, geniş sitoplazmalı neoplastik germ hücre benzeri hücreler görülmüş ve mixt tipte seks kord stromal+germ hücreli tümör ayırıcı tanıya alınmıştır

(Resim 3). Pelvik, paraaortik lenf nodları ve omentumda metastaz görülmeyen olguda immünohistokimyasal inceleme sonucunda tümörün sertoli-leydig komponentine ait hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri, inhibin, kalretinin ve vimentin ile pozitif boyanma saptanmış olup, EMA, PLAP, beta-HCG, NSE ile boyanma olmamıştır.

Resim 2: Intermediate grade Sertoli-Leydig hücreli tümör. H+E, x100.



Resim 3: SLHT komponent içinde germ hücre-benzeri atipik hücreler. H+E, x200



Germ hücre benzeri hücrelerde ise PAS, sitokeratin, desmin, NSE, vimentin, PLAP ve c-kit ile boyanma olmaması ve özellikle progesteron reseptörleri ile kuvvetli immünoekspresyon saptanması üzerine bu hücrelerin germ hücre natürü veya heterolog komponent varlığı kanıtlanamamıştır. Olgu “seks kord stromal tümör” olarak rapor edilmiş ancak tümörün yaklaşık % 80' ini oluşturan, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak kesin kanıtlanan “intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör” dışında mikst germ hücre / indiferansiye heterolog komponent varlığı ve tipi net olarak belirlenememiştir.

TARTIŞMA

SLHT'ler genellikle genç kadınlarda görülürler. Çoğunlukla ünilateral olan bu tümörlerin % 95' i overe sınırlıdır.^{2,5} Young ve

Scully' nin serilerinde sadece % 1.5 olguda bilateral tümör varlığı saptanmış ve tanı sırasında olguların % 80' inin evre Ia olduğu bildirilmiştir.⁶ İyi diferansiye tümörler benign olmakla birlikte intermediate grade tümörlerin % 10' u, az diferansiye tümörlerin % 60' ı ve heterolog eleman bulunanların ise % 20' si klinik olarak malign davranırlar.² Heterolog elemanlar bu tümörlerin % 20' sinde bulunabilir ve endodermal, mezenkimal elemanlar olarak 2 temel tipte görülürler.^{1,4,6} Endodermal komponent en sık gastrik veya intestinal tipte müsinöz epitel, bazen hepatosit veya retinal doku olarak görülürken mezenkimal komponent immatür iskelet kası, düz kas, yağ dokusu veya kartilaj olabilmektedir.^{2,4,5,6} Her iki komponentten de tümör gelişebilir. Endodermal kökenden karsinoid tümörler, mezenkimal kökenden embryonal rabdomyosarkom gibi tümörler oluşabilir.^{2,4,6}

SLHT' ler çeşitli patern içerdikleri için seks kord stromal kategori dışı birçok tümörden ayırdedilmelidir.^{4,5,6} Bunlar arasında endometrioid karsinoma, ileri hasta yaşı, hemen her zaman EMA pozitif olması SLHT' lere ise nadir fokal pozitive görülmesi ile ayrılır. Tübüler paterndeki Krukenberg tümörler genellikle bilateral olmaları, müsin içeren taşlı yüzük hücreleri ile tanınabilir.^{4,6} Özellikle trabeküler tip karsinoid tümörler ise intermediate grade SLHT ile karışabilir. Karsinoid tümörlerde stroma daha az selüler ve fibromatöz olup Leydig hücreleri içermezler ayrıca tümör hücreleri argirofil granüller içerir ve nöroendokrin markerlarla pozitif boyanır. Retiform patern gösteren SLHT' ler ise Yolk sak tümörlerinden alfa-fetoprotein pozitifliği ile ayırt edilir.^{4,6}

Olgumuzun histopatolojik incelenmesinde trabeküller, nestler ve tübüler yapılar halinde yer yer solid alanlar oluşturan sertoli hücreleri ve bunlar arasında kümeler halinde poligonal leydig hücrelerinden oluşan intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak bu tanıyı destekler şekilde sertoli-leydig komponent hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri, inhibin, kalretinin ve vimentin ile pozitif boyanma saptanmış olup, EMA, PLAP, beta-HCG, NSE ile boyanma olmamıştır. Fokal olarak izlenen

atipik germ hücre benzeri hücrelerde ise PAS, sitokeratin, desmin, NSE, vimentin ve PLAP ile boyanma olmamış ayrıca bu konudaki literatürün aksine progesteron reseptörleri ile kuvvetli pozitif boyanma saptanmıştır.⁴ Paquis-Flucklinger ve arkadaşları, transgenik farelerde yaptıkları deneysel çalışmada seks kord stromal tümörlerde germ hücre proliferasyonları gelişebildiğini ve bunların mikst seks kord-germ hücre tümörleri haline gelebildiklerini saptamışlardır.⁷ Ayrıca seks kord stromal hücrelerin arasına dağılmış iri-hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleoluslu yuvarlak, büyük hücreler olarak tarif edilen hücrelerin germinal natürünün pozitif c-kit immünoekspresyonu ile teyit edildiğini bildirmişlerdir.⁷ Bizim olgumuzda ise tariflenen germ hücre benzeri hücrelerde c-kit ile immünoekspresyon saptanmamıştır. Literatürde SLHT'lerde görülebilen heterolog mezenkimal komponentin çeşitli doku ve matürite seviyeleri gösterebildikleri bilinmektedir, örneğin Grove ve Vestergaard tarafından heterolog komponent olarak embryonal rabdomyosarkom görülen bir SLHT olgusu bildirilmiştir.² İndiferansiye yüksek grade'li mezenkimal malign komponent olasılığı, olgumuzdaki atipik germ hücre-benzeri hücrelerin kökeni hakkında irdelenmiş ancak bu hücrelerin başta vimentin olmak üzere mezenkimal markerlar ile boyanmaması bunu desteklememiştir. SLHT'lerde en önemli prognostik faktörler; diferansiyasyon, ve klinik evre' dir.^{1,3,5,6} Ayrıca heterolog elemanlar, bunların tipleri ve retiform patern varlığı da prognoz üzerinde belirleyici rol oynar.^{1,2,4,5,6} Bu elemanlardan en sık görüleni immatür iskelet kas ve kartilaj dokusudur. Bunlar genellikle kötü diferansiye tümörlerde görülmekte olup prognozu negatif yönde etkiledikleri bildirilmektedir. Bu sebeple heterolog eleman izlenen tümörlerde bu dokuların tipleri, matüriteleri ve oranları mutlaka incelenmelidir.² İntermediate ve az diferansiye tümörlerde 5-10 yıllık sağkalım % 92 olarak bildirilmektedir.¹ Tümörün sadece sol overde sınırlı ve intakt kapsüllü olması, heterolog eleman, retiform patern, pelvik, batin içi ya da bölgesel lenf nodu metastazı olmaması olgumuz için iyi prognostik faktörler olmakla beraber intermediate grade olması ve şüpheli mikst germ hücre veya malign heterolog komponent varlığı kötü prognostik parametreler olarak öne

çıkılmaktadır. SLHT'lerin çoğunluğu ünilateral ve evre I olarak görüldükleri için tedavileri genellikle konservasyon cerrahisidir.^{2,4} İyi diferansiye tümörlerde tek taraflı salpingoofektomi ve peritoneal yıkama ve peritoneal biyopsiden oluşan sınırlı bir evrelemenin yeterli olduğu bildirilmektedir.² Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ileri evreli, kötü diferansiye, immatür/malign heterolog komponent içeren ve retiform patern gösteren tümörlerde önerilmektedir.^{2,4,6} Bu amaçla, alkilleyici ajanlar, adriamisin, CAP (cisplatin, adriamisin ve siklofosfamid), PVB (cisplatin, vinblastin ve bleomisin) gibi çeşitli kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Ancak olguların çoğunda belirgin bir etki görülmemekte olup kısa süreli ve parsiyel tedavi cevaplarının sağkalım sürelerini çok az ya da hiç etkilemediği bildirilmektedir. Benzer şekilde SLHT'lerde radyoterapinin de etkinliğinin oldukça sınırlı, toksisitesinin yüksek olduğu yönünde görüşler mevcuttur.⁸ Ünilateral salpingoofektomi, bölgesel lenf nodu diseksiyonu ve omental biyopsiden oluşan evreleme yapılan olgumuz halen postoperatif 1. yılında hastaliksız olarak takip edilmektedir.

Sonuç olarak, özellikle intermediate grade ve az diferansiye SLHT'lerde görülebilen değişik tip ve matürasyondaki heterolog komponentler, mikst germ hücre patern varlığı bu hastaların yönetimleri ve prognozları üzerinde önemli ölçüde etkilidir. Ancak bunların her zaman detaylı ve kesin bir şekilde kanıtlanamaması nedeniyle bu konuda daha fazla olguya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Tandon R, Saha K, Takkar N, Punia RPS. A rare ovarian tumor-Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element. *Med Gen Med* 2007; 9 (4): 44-49.
- 2- Grove A, Vestergaard V. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and review of the literature. *Annals of diagnostic pathology* 2006; 10: 288-293.
- 3- Chan JK, Zhang M, Kaleb V, et al.: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary-A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005; (96): 204-209.

4- Scully RE, Young RH, Clement PB. *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament.* Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 205-219.

5- Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage et.al. *Sex cord stromal tumors.* In Tavassoli FA, Devilee P (eds). *WHO classification of tumours. Pathology and genetics- Tumours of the breast and female genital organs.* Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003. p.146-163.

6- Young RH, Scully RE: *Sex cord stromal, steroid cell and other ovarian tumors.* In Kurman RJ (ed). *Blaustein's pathology of the female genital tract.* 5th ed. New York, Springer; 2002. p.906-939.

7- Paquis-Flucklinger V, Rassoulzadegan M, Michiels JF. *Short communication, Experimental sertoli cell tumors in the mouse and their progression into a mixed germ cell-sex cord proliferation.* *Am J Pathol* 1994; (144) 3: 454-459.

8- Ray-Coquard I. *Ovarian tumors of sex cord-stromal origin.* *Orphanet Encyclopedia.* March 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-STROMA.pdf>