

Ovaryumun Seks Kord Stromal Tümörlerinde İmmunhistokimya

IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN SEX CORD STROMAL TUMORS OF THE OVARY

Selma ŞENGİZ*, Çağnur ULUKUŞ* Sevil SAYHAN**, Nilgün DİCLE**, Kutsal YÖRÜKOĞLU*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı*
SSK Ege Doğumevi**

ÖZET

Amaç: Seks kord stromal tümörler tüm ovaryum tümörlerinin yaklaşık olarak %6'sını oluşturmaktadır. Malign özellikte olan granuloza hücreli tümör ve Sertoli stromal tümörlerde olduğu gibi, histolojik paternleri oldukça değişken olmakla birlikte agresif klinik gidişleri tahmin edilemez. Bununla birlikte, tanısız açıdan zorluk yaratmayan olgular yanısıra, primer ya da metastatik tümörlerin histolojik paternleri ile benzerlik gösterebilen bu gruba ait tümörler izlenebilir. Bu gibi durumlarda immunhistokimyasal çalışmalar tanıya yardımcı olabilir. Bu çalışmanın amacı, seks kord stromal tümörlerde immunhistokimyanın ayrıntı tanıda yerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 1988-1999 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü ile SSK Ege Doğumevi'nde çeşitli nedenlerle opere edilen ve seks kord stromal tümör grubu içinde tanı alan 21 hastadan elde edilen materyaller incelenmiş ve çeşitli immunhistokimyasal boyalar (keratin AE1, keratin AE3, yüksek ve düşük molekül ağırlıklı keratin, EMA, CEA, vimentin, aktin, desmin, S-100 ve NSE) uygulanmıştır.

Bulgular: Granuloza hücreli tümörlerde, vimentin ve CEA dışında tüm antikorlarla değişik oranlarda olumlu boyanma elde edilmiştir. Sertoli hücreli tümörler yüksek ve düşük molekül ağırlıklı keratin, S-100 ve CEA ile olumsuz boyanmıştır. Sklerozan stromal tümörlerde keratin AE1, keratin AE3, aktin, desmin ve NSE ile olumlu boyanma gözlenmiştir.

Sonuç: Seks kord stromal tümörlerin ayrıntı tanısında immunhistokimyasal panelin içinde EMA, keratin AE1, keratin AE3, yüksek molekül ağırlıklı keratin, vimentin, aktin, desmin, S-100 proteini ve inhibin yer almalıdır. Daha geniş serilerde bu panelin yararlılığı araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Seks kord stromal tümör, immunhistokimya, ovaryum, ayrıntı tanı

SUMMARY

Aim: Sex cord stromal tumors account for approximately 6% of all ovarian tumors. Although the histologic patterns of these tumors are rather variable, aggressive clinical course can not be predicted in granuloza cell and Sertoli cell stromal tumors. However, sex cord stromal tumors may show similarities to the histologic patterns of other primary or metastatic tumors. In these conditions, immunohistochemical studies may be usefull for diagnosis. The aim of this study is to investigate the impact of immunohistochemistry on differential diagnosis of ovarian sex cord stromal tumors.

Materials and Methods: In this study, sections of 21 cases, who were operated with different causes and diagnosed as sex cord stromal tumors in Dokuz Eylül University Medical Faculty and SSK Ege Maternity Hospital between 1988-1999 are examined and immunohistochemical staining with several antibodies (e.g.keratin AE1, keratin AE3, high molecular weight keratin, low molecular weight keratin, EMA, CEA, vimentin, actin, desmin, S-100 and NSE) are applied.

Selma ŞENGİZ

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı

Tel: 0 232 259 59 59/3409

E-mail:sengizselma@hotmail.com

Results: In granulosa cell tumors, positivity for all antibodies with different rates, except for vimentin and CEA, were obtained. Sertoli cell tumors stained negative for high molecular weight keratin, low molecular weight keratin, S-100 and CEA. In sclerosing stromal tumors, positivity was observed for keratin AE1, keratin AE3, actin, desmin and NSE. In fibrothecoma, positivity was observed for EMA, actin, desmin and NSE.

Conclusions: In the differential diagnosis of sex cord stromal tumors, EMA, keratin AE1, keratin AE3, high molecular weight keratin, vimentin, actin, desmin, S-100 and inhibin take place in the immunohistochemical panel. The usefulness of this panel should be searched in larger series.

Key words: Sex cord stromal tumor, immunohistochemistry, ovary, differential diagnosis

Seks kord stromal tümörler benign ovaryum tümörlerinin yaklaşık olarak %4'ünü, primer malign tümörlerinin %7'sini oluşturmaktadır (1-4). Bunlar klinik olarak fonksiyonel tümörlerdir. En yaygın subtipi endokrinolojik olarak inaktif olan fibromalardır (%87) (5). Genelde granuloza hücreli tümörler ve Sertoli-stromal hücreli tümörler malign ovaryum neoplazmların %6-10'unu oluşturur. Ancak histolojik paternleri oldukça değişkendir ve kesin olarak agresif klinik gidişleri tahmin edilemez (3). Bununla birlikte tipik olgularda granuloza hücreli tümör ya da Sertoli-stromal hücreli tümörler çok az diagnostik zorluk göstermelerine rağmen diğer primer ya da metastatik tümörlerin histolojik paternleri bu tümörlere benzerlik gösterebilir (3).

Immunhistokimyasal çalışmalar potansiyel benzerlik gösteren granuloza hücreli tümör ya da Sertoli-stromal hücreli tümörlerin ayırımında, gross patolojik gözlemleri ve rutin hematoksilen-eozin (HE) histolojisini desteklemede yardımcı olabilir. Raporlar vimentinin tanısıl immunreaktivitesi ve keratin yokluğu hakkında farklı sonuçlar içermektedir (3,6). Poliklonal antikeratin kullanan çalışmalarda granuloza hücreli tümör ve Sertoli-stromal hücreli tümörlerde reaktivite izlenmemiştir. Ancak monoklonal ya da kokteyl monoklonal antikeratin kullanan gözlemler pratikte Sertoli-stromal hücrelerde ve %20-68 oranında granuloza hücreli tümörlerde boyanma izlenmişlerdir. Epitelyal membran antiijen (EMA) ne granuloza hücreli tümörde ne de sertoli-stromal hücreli tümörde pozitif olarak rapor edilmiştir (3,5). Desmin, düz kas aktini ve S-100 seks kord stromal hücreli tümörlerin önemli bir kısmında ek olarak kullanılan pozitif tümör

belirleyicileridir. Bunlar yaygın olarak var olan immunhistokimyasal testler olup ovaryum tümörlerinin diagnostik panelinde yer almalıdır (3).

Bu çalışma seks kord stromal tümörler grubu içinde tanı almış olguların immunhistokimyasal boyanma paternlerinin var olan çalışmalarla karşılaştırılarak sunulmasını ve bu tümörler için genel bir immunhistokimyasal panel oluşturulmasını amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Materyal olarak 1988-1999 yılları arasında herhangi bir nedenle opere edilen ve patolojik inceleme sonucu granuloza hücreli tümör, Sertoli hücreli tümör, sklerozan stromal tümör ve fibrotekoma tanıları konmuş 21 hastanın doku örneklerine keratin AE1, keratin AE3, yüksek molekül ağırlıklı keratin (HMWK), düşük molekül ağırlıklı keratin (LMWK), EMA, CEA, vimentin, aktin, desmin, S-100 ve NSE gibi spesifik primerler kullanılarak bir dizi immunhistokimyasal (IHK) boyalar uygulanmıştır. Kullanılan antikorlar ve dilüsyonları sırayla şöyledir; keratin AE1 (Zymed, 1/50), keratin AE3 (Zymed, 1/50), HMWK (Neomarker, 1/50), LMWK (Neomarker, 1/50), EMA (Dako, 1/100), CEA (Dako, 1/50), vimentin (Zymed, 1/800), aktin (Biogen, 1/50), desmin (Dako, 1/50), S-100 (Dako, 1/100) ve NSE (Biogenex, 1/50).

Immunhistokimyasal boyama, peroksidaz ile işaretleme streptavidin-biotin yöntemi kullanılarak yapılmıştır. HMWK ve LMWK antikorları uygulanacak deparafinize kesitler, immunhistokimyasal boyama öncesinde sitrat tampon solüsyonu (10mM, pH=6) içinde özel kaplara yerleştirilerek, mikrodalga fırında üç

kez beşer dakika süre ile kaynatılmış ve böylece epitopun açığa çıkması sağlanmıştır. Kesitler bundan sonra oda sıcaklığında soğutulmaya bırakılmıştır. Daha sonra tüm kesitlere %3'lük hidrojen peroksidad damlatılarak endojen peroksidad aktivitesi bloke edilmiştir. Bu aşamadan sonra primer antikorlar damlatılarak 30 dakika beklenmiş ve bu sürenin sonunda pH 7.2 phosphate buffered salinede (PBS) yıkanarak primer antikorun uzaklaşması sağlanmıştır. Daha sonra sırayla bağlayıcı biotinize sekonder antikor ve streptavidin peroksidad solusyonu damlatılarak 10'ar dakika beklendikten sonra PBS'de yıkanmıştır. Peroksidad aktivitesini göstermek için kromojen olarak 3,3'diaminobenzidinetetrahlorür (DAB) solusyonu, zıt boyanma sağlamak için de Mayer hematoksilin kullanılmıştır. Üçüncü aşamada yıkanan kesitler yükselen alkol serilerinden geçirilerek 20 dakika ksilolde bekletilerek şeffaflannmaları sağlanmış ve Entellan (Merck) damlatılarak kapatılmıştır.

İmmünreaktivitenin değerlendirilmesi: Kesitlerde kahverengi sitoplazmik boyanma olumlu olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

10. olgu içeren *granuloza hücreli tumor* grubunda; keratin AE1 6 olguda (%60) (Şekil 1), keratin AE3 4 olguda (%40), EMA 2 olguda fokal (%20), HMWK 4 olguda (%40), LMWK 5 olguda (%50), vimentin 10 olguda (%100), aktin 9 olguda (%90), desmin bir olguda (%10), S-100 bir olguda fokal (%10) ve NSE 6 olguda (%60) pozitif olarak değerlendirilmiştir.

3 olgu içeren *Sertoli hücreli tumor* grubunda; keratin AE1 2 olguda (%66), keratin AE3 1 olguda (%33), EMA 1 olguda hafif (%33), vimentin bir olguda (%33), aktin 2 olguda (%66), desmin bir olguda fokal (%33) ve NSE bir olguda (%33) pozitif olarak değerlendirilmiştir. HMWK, LMWK ve S-100 ile olumlu boyanma izlenmemiştir.

İki olgu içeren *sklerozan stromal tumor* grubunda; keratin AE1 bir olguda (%50), keratin AE3 bir olguda (%50), aktin 2 olguda (%100), desmin bir olguda fokal (%50) ve NSE bir olguda (%50) pozitif olarak değerlendirilirken HMWK, LMWK ve S-100 ile olumlu boyanma izlenmemiştir.



Şekil 1. Granuloza hücreli tümörde keratin AE1 ile olumlu boyanma (20x100)

6 olgu içeren *fibrotekoma* tumor grubunda; EMA bir olguda hafif (%17), aktin 6 olguda (%100), desmin 3 olguda (%50) (Şekil 2) ve NSE 4 olguda (%67) pozitif olarak değerlendirilirken keratin AE1, keratin AE3, HMWK, LMWK ve S-100 ile olumlu boyanma izlenmemiştir.

Vimentin sadece Sertoli hücre tumor grubunda 1 olguda pozitif olarak izlenmiştir. Diğer tumor gruplarında olumlu boyanma izlenmemiştir.

Tüm tumor gruplarında CEA negatif olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1'de tüm sonuçlar sayı ve yüzde dağılımına göre verilmiştir.



Şekil 2. Fibrotekoma olgusunda desmin ile olumlu boyanma (20x100)

Tablo 1. Olgularda immunhistokimyasal boyanma sonuçları (tüm değerler olumlu boyanan olguların sayısı ve yüzdesi olarak verilmiştir)

	<i>ght</i>	<i>sht</i>	<i>sst</i>	<i>ft</i>
<i>Keratin AE1</i>	6 (%60)	2 (%66)	1 (%50)	-
<i>Keratin AE3</i>	4 (%40)	1 (%33)	1 (%50)	-
<i>HMWK</i>	4 (%40)	-	-	-
<i>LMWK</i>	5 (%50)	-	-	-
<i>EMA</i>	2 (%20)*	1 (%33)**	-	1 (%17)**
<i>Vimentin</i>	-	1 (%33)	-	-
<i>Aktin</i>	9 (%90)	2 (%66)	2 (%100)	6 (%100)
<i>Desmin</i>	1 (%10)	1 (%33)*	1 (%50)*	3 (%50)
<i>S-100</i>	1 (%10)*	-	-	-
<i>CEA</i>	-	-	-	-
<i>NSE</i>	6 (%60)	1 (%33)	1 (%50)	4 (%67)

ght: Granuloza hücreli tümör, *sht*: Sertoli hücreli tümör

sst: Sklerozan stromal tümör, *ft*: fibroma-tekoma

*: fokal pozitif boyanma

** : bafif pozitif boyanma

TARTIŞMA

Seks kord stromal tümörlerde tümörlerin sitolojik özellikleri ve immunhistokimyasal tekniklerle gösterilen değişik steroid hormonlar, hormon prekürsörleri ve ilişkili enzimlerin varlığı arasında bir uyuma vardır. Ancak burada vurgulanması gereken ovaryum neoplazmlarının klasifikasyonunda temel alınan kriter, hormonal aktivite ya da immunhistokimyasal profillerinden çok onların morfolojik görünümüdür (7).

İntermediyer filamanlar sitoskeletal sistem boyunca tüm hücrelerde var olup, multipl organ neoplazmlarında ayırıcı tanıda yardımcıdır ve immunhistokimyasal diagnostik panelini oluşturur (6). Çeşitli raporlar vimentinin tanısız immunreaktivitesi ve keratin yokluğu hakkında farklı sonuçlar vermektedir. İlk hipotez seks kord stromal tümörlerin mezankimal ya da stromal orijinli olduğu ve bu nedenle sadece vimentin eksprese edeceği, keratin ya da desmin ekspresyonu olmayacağı yönünde verilmiştir. Çalışmalarda bu hipotez modifiye edilmiştir ve seks kord stromal tümörlerin kompleks neoplazmlar olduğu gösterilmiştir. Her zaman var olan vimentin ekspresyonu yanında ek olarak, bazen farklı diferansiyasyon fenotiplerinde, sitokeratinlerin de eksprese edilebileceği gözlenmiştir (4,5,8).

Birkaç çalışmada inhibin A ve B'nin seks kord stromal tümörler tarafından üretildiği ve bu tümörler için faydalı bir belirleyici olabileceği belirtilmektedir. İnhibinin granuloza ve sertoli stromal tümörlerde pozitif, diğer potansiyel benzerlerinde negatif olmasından dolayı yararlı olduğu gözlenmiştir (3,4,9-11).

Önceki yıllarda yapılan geniş serili çalışmalarda ovaryumun seks kord stromal tümörlerin tanınması ve histolojik benzerlik gösteren diğer tümörlerle ayırıcı tanısında kullanılan çeşitli monoklonal antikolar ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar birkaç başlık halinde gözden geçirilecektir.

Granuloza hücreli tümörler: tipik vakalarda çok az diagnostik zorluk çikilmesine rağmen diğer primer ya da metastatik tümörlerin histopatolojik paternleri ile benzerlik gösterebilir. Primer ya da metastatik endometrioid adenokarsinom, az diferansiye karsinom, karsinoid tümör, endometrioid stromal sarkom; primer küçük hücreli karsinom, sellüler fibroma ya da tekoma, sertoli-stromal hücreli tümör histolojik olarak granuloza hücreli tümöre benzerlik gösterebilir. Bunların bir çoğu klinik olarak granuloza hücreli tümörden daha agresiftir. Bu nedenle bu tümörlerin ayırıcı tanısı önemlidir (8).

Granuloza hücreli tümörlerde α inhibin pozitif, vimentin pozitif, sitokeratin pozitif olabilir. Sitokeratin-7 negatif ve EMA negatif izlenir. Granuloza hücre komponenti S-100 ve düz kas aktin ile pozitifdir. Stromal komponentte fokal olarak desmin pozitifdir (2). Özellikle düz kas aktin varlığı ve EMA yokluğu granuloza hücreli tümörlerin karakteristik özelliğidir (8). Çalışma grubumuzda S-100 ve EMA ile düşük oranda boyanma izlenirken aktin ile yüksek oranda pozitif boyanma izlenmiştir.

Granuloza hücreli tümörlerde teka hücreleri sitokeratin yanında vimentin de eksprese etmektedir. Sitokeratinlerden özellikle 8, 18 eksprese edilmektedir. Özellikle sarkomatoid tip granuloza hücreli tümörün anaplastik karsinomdan ayrımı sıklıkla zor olduğundan sitokeratinler ayırıcı tanıda yararlıdır (5,6).

Diffüz büyüme paterni gösteren granuloza hücreli tümörlerle ayırıcı tanıya giren az diferansiye

karsinomada nükleer hiperkromatizm ve pleomorfizm, atipik mitotik aktivite ve nadiren izlenen endokrin durumlar gözlenmektedir. Granuloza hücreli tümörde ise soluk ve 'groove' içeren nükleuslar, atipik mitotik aktivite yokluğu gibi farklı morfolojik bulgular ve endokrin durumlarla ilişki izlenmektedir. Karsinomlar genellikle sitokeratinler ile boyanır. Ancak yeni çalışmalar granuloza hücreli tümörlerin de keratin ile boyandığını gösterir sonuçlar içermektedir (12). Bir çalışmada az diferansiye karsinom ile granuloza hücreli tümör arasında ayırıcı epitelyal belirleyicilerden AE1/AE3 ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (HMWK) üzerinde durulmuştur. Her iki belirleyici ovaryum karsinomlarında pozitif izlenirken, granuloza hücreli tümörlerde boyanma izlenmemiştir. Bu nedenle bu belirleyicilerin ovaryum karsinomları için düşük sensitiviteli ancak yüksek spesifikliğe sahip oldukları sonucuna varılmıştır (13). Çalışma grubumuzda yer alan granuloza hücreli tümörlerde ise AE1 ile 6 (%60) olguda, AE3 ile 4 (%40) olguda ve HMWK ile 4 (%40) olguda olumlu boyanma izlenmiştir. Zor olgularda, az diferansiye karsinomlarda EMA'nın pozitif olması ve vimentin ile α inhibin'in negatifliği yardımcı olmaktadır (2). Çalışmamızda ise EMA 2 (%20) olguda fokal pozitif olarak izlenirken vimentin ile boyanma olmamıştır.

Hiperkalsemik tip küçük hücreli karsinomda dar sitoplazmalı küçük hücrelerin varlığı, folikül benzeri yapılar izlenir. Hiperkromatik nükleus, yüksek mitotik aktivite de belirgin olarak izlenir. Olguların yaklaşık yarısında geniş eozinofilik sitoplazmaya sahip büyük hücreli varyantı izlenmektedir. Bu varyantta hücreler vimentin, sitokeratin ve EMA ile (+) pozitif, α inhibin ile negatif olarak izlenir (2,4,12,14,15).

Endometrioid karsinomlar granuloza hücreli tümörlerin insular, trabeküler ve mikrofoliküler paternini taklit edebilir. Ayırıcı endometrioid karsinomlarda EMA pozitifliği yardımcı olmaktadır.

Ayırıcı tanıda yer alan bir diğer tümör karsinoid tumördür. Asinusler bazen kalsifiye olan dens eozinofilik sekresyon içermektedir. Kalsifikasyon granuloza hücreli tümörde izlenmez. Karsinoid tümörde nükleuslar kaba kromatinli olup sitoplazma hemen her zaman nöroendokrin belirleyici ile pozitif boyanma gösterir (2). İlginç olarak nöroendokrin belirleyicilerindenNSE çalışma grubumuzda 6 olguda (%60) pozitif olarak izlenmiştir. Ancak ayırıcı tanıda diğer nöroendokrin belirleyiciler yanısıra morfolojik bulguların da önemli olduğunu vurgulamak gerekir.

Granuloza hücreli tümörler metastatik karsinomlardan invaziv lobüler meme karsinomu ve gastrointestinal sistem karsinomları ile karışabilir. Bu metastatik karsinomlarda inhibin ile olumlu boyanma izlenmemiştir (12).

Nadir olarak disgerminoma ve embriyonal karsinom ile granuloza hücreli tümörler karışabilir. İnhibinin bu tümörlerde negatif olarak izlenmesi ayırıcı tanıda önemlidir (12,14).

Bu bulgularla literatürdeki bulgular karşılaştırıldığında keratin AE1 ve AE3, HMWK, aktin ve S-100 ile benzer sonuçlar yanısıra EMA'nın düşük de olsa pozitif boyanma göstermesi ve NSE'nin oldukça yüksek oranda pozitif boyanması granuloza hücreli tümörler açısından çelişkili sonuçlar vermektedir.

Tablo II'de çalışmamızda yer alan granuloza hücreli tümör grubuna uygulanan immunhistokimyasal antikorların sonuçları ile ayırıcı tanıya giren tümörlerin immunhistokimyasal bulgularının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo II. Çalışmamızdaki granuloza hücreli tümör grubu ile ayırıcı tanıya giren tümörlerin immunhistokimyasal bulgularının karşılaştırılması.

	AE1	AE3	HMWK	LMWK	EMA	Vimentin	Aktin	Desmin	S-100	NSE
Granuloza Hücreli tm.	++	++	++	++	Fokal +	-	+++	+	+	++
Az diferans.Karsinom	++	++	++	0	++	-	0	0	0	0
Hiperkalsemik SCC	0	0	0	0	++	++	0	0	0	0
Endometrioid Stromal sarko.	0	0	0	0	0	0	0	+++	0	0
Endometrioid Karsinom	0	0	0	0	+++	0	0	0	0	0
Karsinoid tm.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+++

Fibroma ve tekomalara yapılan daha önceki çalışmalarda sadece vimentin pozitifliği gösterilirken bir grup araştırmacı vimentine ek olarak sitokeratin 7,8,18,19 ve desmin pozitifliğini de demonstre etmişlerdir. Ayrıca bu grup tümörlerin ovaryum leiomyomların aksine, α düz kas aktin için negatif boyanma gösterdikleri izlenmiştir (6). Başka bir çalışma da ise aktin ekspresyonları gösterilmiştir. Çalışmamızda fibromatekoma grubunda desmin 3 olguda (%50) pozitif olarak izlenirken, aktin 6 olguda (%100) olumlu olarak değerlendirilmiştir. Vimentin ile hiçbir olguda olumlu boyanma izlenmemiştir. Literatürde çelişkili veriler yer almasına karşılık elde edilen sonuçlar aktin ve vimentinin immunhistokimyasal panelde yer alabileceğini göstermektedir. Ayrıca yapılan başka bir çalışmada S-100 için negatif boyanma izlenmiştir (3). Olgularımızda da S-100 ile olumlu boyanma izlenmemiştir ve S-100 de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Seks kord stromal tümörlerde inhibin ekspresyonunu araştıran bir çalışmada 5 fibrotekoma olgusunun 4'ünde (%80) inhibin ekspresyonu izlenmiştir (10). Tekomada fibromaya göre α inhibin ile biraz daha fazla boyanma izlenmektedir.(2)

Sertoli hücreli tümörlerde tipik olarak sitokeratin reaktif olarak izlenir. Bir çalışmada 5 olgudan 2'sinde vimentin pozitif olarak izlenmiştir (2,5). Çalışmamızda yer alan olgulardan birinde (%33) vimentin ile pozitif boyanma izlenmiştir.

Seks kord stromal tümörlerde inhibin ekspresyonunu araştıran bir çalışmada granuloza hücreli tümörler yanısıra Sertoli hücreli tümörlerde de inhibin ekspresyonunun izlenmesi diğer tümörlerden ayırıcı olarak faydalı bir belirleyici olduğunu göstermiştir (10,14). 11 Sertoli hücreli tümör olgusunun yer aldığı testiküler seks kord stromal tümörlerde inhibin ve diğer tümör belirleyicilerin ekspresyonu için yapılan bir çalışmada, inhibinin tüm Sertoli hücreli tümörlerde pozitif olduğu

izlenmiştir. Ayrıca yapılan kromogranin %82, sinaptofizin %45, S-100 %64 ve AE1/AE3'ün %64 oranında pozitif boyanma gösterdiği izlenmiştir (16). Çalışmamızda yer alan olgulardan 2'sinde (%66) AE1, birinde (%33) AE3 ile boyanma izlenirken S-100 ile olumlu boyanma izlenmemiştir.

Sertoli hücreli tümörler, ayırıcı tanıda yer alan endometrioid karsinoma ile morfolojik olarak benzerlik göstermesine rağmen farklı yaş gruplarında ortaya çıkarlar. Ayırıcı tanı yapılamayan nadir olgularda immunhistokimyasal çalışma yardımcı olmaktadır. EMA tüm endometrioid karsinom olgularında pozitif olarak izlenirken nadiren Sertoli hücreli tümörlerde izlenmektedir. Çalışmamızda yer alan olgulardan sadece birinde (%33) EMA ile hafif pozitif boyanma saptanmıştır. α inhibin ise Sertoli hücreli tümörlerde pozitif, endometrioid karsinomda negatif olarak izlenir.

Bu veriler keratin AE1 ve AE3, vimentin ve EMA'nın Sertoli hücreli tümörlerin tanınmasında ve ayırıcılığında yardımcı belirleyiciler olduğu yönünde olumlu sonuçlar vermektedir.

Tablo III'de Sertoli hücreli tümör olgularımız ile ayırıcı tanıya giren endometrioid karsinomlardaki immunhistokimyasal boyama sonuçlarının karşılaştırılması yer almaktadır.

Üç sklerozan stromal tümör olgusu içeren bir çalışmada, aktin ve vimentin ile pozitif boyanma izlenirken, sitokeratin ile negatif boyanma izlenmiştir (17). İki olgu içeren başka bir çalışmada ise aktin ve desmin ile pozitif boyanma izlenmiştir (18). Çalışma grubumuzda yer alan iki olguda (%100) aktin ile pozitif sonuç alınırken, desmin ile bir olguda (%50) fokal boyanma izlenmiştir. Olgularda vimentin negatif olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar bize aktin ve kısmen desminin immunhistokimyasal panelde yer alması gerektiğini göstermiştir.

Tablo III. Sertoli hücreli tümör olgularımız ile ayırıcı tanıya giren endometrioid karsinomlardaki immunhistokimyasal boyama sonuçlarının karşılaştırılması

	AE1	AE3	HMWK	LMWK	EMA	Vimentin	Aktin	Desmin	S-100	NSE
<i>Sertoli hücreli Tümör</i>	++	+	---	---	+	+	++	+	---	+
<i>Endometrioid Karsinom</i>	()	()	()	()	++++	()	()	()	()	()

Sonuç olarak seks kord stromal tümörlerde, tanı ve ayırıcı tanı açısından bir immunhistokimyasal panel uygulanacak olursa, yer alması gereken belirleyiciler, EMA, sitokeratin AE1 ve AE3, HMWK, vimentin, aktin, bizim çalışmamızda yer almayan inhibin ve daha düşük oranda desmin ve S-100'dür. Her ne kadar çalışmamızda bazı çelişkili sonuçlar elde etmiş olsak da, daha geniş seriler ile bu panelin yararlılığı ortaya konulacaktır.

KAYNAKLAR

1. Young RH, Clement PB, Scully RE. The Ovary. In: Sternberg SS editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. Third Edition. New York: Lippincott Williams&Wilkins; 1999;2307-2394.
2. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube and Broad Ligament. Armed Forces Institute of Pathology, Atlas of Tumor Pathology Third series, Fascicle 23, Washington: 1998;169-226.
3. Costa MJ, Ames PF, Walls J, et al. Inhibin immunohistochemistry applied to ovarian neoplasms: A novel, effective, diagnostic tool. *Hum Pathol* 1997; 8:1247-1254.
4. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 2000;53:327-334.
5. Young RH, Scully RE. Sex Cord-stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations. In: Kurman RJ editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Fourth ed. New York: Springer-Verlag; 1994;783-848.
6. Czernobilsky B. Intermediate filaments in ovarian tumors. *Inter J Gynecol Pathol* 1993;12:166-169.
7. Rosai J. Ovary. In: Rosai J editor. *Ackerman's Surgical Pathology*. Eighth ed. New York: Mosby; 1996;1461-1539.
8. Costa MJ, Detose PB, Roth LM, et al. Immunohistochemical phenotype of ovarian granulosa cell tumors: absence of epithelial membrane antigen has diagnostic value. *Hum Pathol* 1994;25:60-66.
9. Yamashita K, Yamoto M, Shikone T, et al. Production of inhibin A and inhibin B in human ovarian sex cord stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1450-1457.
10. Rishi M, Howard LN, Bratthauer GL, et al. Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1997;21:583-589.
11. Pelkey TJ, Fneron HF, Mills SE, et al. The diagnostic utility of inhibin staining in ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:97-105.
12. Gordon MD, Corless C, Renshaw AA, et al. CD99, keratin, and vimentin staining of sex cord-stromal tumors, normal ovary, and testis. *Mod Pathol* 1998;11: 769-773.
13. McCluggage WG, Maxwell P, Sloan JM. Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with monoclonal antibody against inhibin. *Hum Pathol* 1997;28:1034-1038.
14. Gitsch G, Kohlberger P, Steiner A, et al. Expression of cytokeratins in granulosa cell tumors and ovarian carcinomas. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:193-197.
15. Zheng W, Sung CJ, Hanna I, et al. Alpha and beta subunits of inhibin/activin as sex cord-stromal differentiation markers. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16: 263-271.
16. Iczkowski KA, Bosrwick DG, Roche PC, et al. Inhibin A is sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 1998;11:774-779.
17. Shaw JA, Dabbs DJ, Geisinger KR. Sclerosing stromal tumor of the ovary: an ultrastructural and immunohistochemical analysis with histogenetic considerations. *Ultrastruct Pathol* 1992;16:363-377.
18. Saitoh A, Tsutsumi Y, Osamura RY, et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary. Immunohistochemical and electron-microscopic demonstration of smooth-muscle differentiation. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:372-376.