

# OVERİN SERTOLİ LEYDIG HÜCRELİ TÜMÖRLERİ\*

Dr. Seyran YİĞİT \*\*, Dr. Türkan REZANKO \*\*\*, Dr. Aydın İŞİSAĞ \*\*\*\*,

**ÖZET:** Seks kord-stromal over tümörlerinden olan Sertoli-Leydig hücreli tümörler oldukça nadirdir. Klinik bulguları ve değişik histolojik varyantları dolayısıyla primer ve metastatik pek çok over tümörü ile karışabilir. Bu çalışmada 1995-96 döneminde İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü'nde incelenen 3 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör olgusunun klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal özellikleri sunulmuştur.

**ANAHTAR KELİMELE:** Seks kord-stromal tümörler-Sertoli Leydig hücreli tümör.

**SUMMARY:** OVARIAN SERTOLI-LEYDIG CELLS TUMORS: Sertoli Leydig cell tumor (SLCT), which is an ovarian tumor of sex cord-stromal type is very uncommon. As these neoplasms exhibit a wide range of morphological appearances, it is usually difficult to differentiate SLCT from primary and metastatic ovarian tumors. In this study 3 cases of SLCTs sent to Pathology Department of İzmir State Hospital were presented clinical, pathological and immunohistochemical findings of these cases are discussed by the help of associated literature.

**KEY WORDS:** Sex cord-stromal tumor-Sertoli Leydig cell tumor

## GİRİŞ

Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler (SLHT), overin seks kord-stromal tümörlerindendir (1,2,3,4). Tüm over tümörleri içinde %0.5'den az sıklıkta olup, bazı kaynaklarda bu oran % 0.2 ve altında olarak bildirilmiştir (3,5,6).

SLHT'ler ortalama 25 yaş civarında görülür, % 10 kadarı 50 yaş üzerinde görülür ki, bunlar genelde iyi differansiyel SLHT'dir (1,3,7). Menapoz sonrası virilizasyon ya da kanama ile seyreden olgular da bildirilmiştir (1,2,3). Klinik olarak en tipik bulgu olan virilizasyon, ancak % 50 oranında mevcuttur (1,3,8,9). Hemen daima tek taraflı olup, % 1,5-2 oranında bilateral olabilir (1,3,6,10). WHO sınıflamasına göre 6 histolojik subtipi vardır. İyi diferansiye, orta derece diferansiye, kötü diferansiye, heterolog elemanlı, retiform ve miks tip SLHT (11). Heterolog elemanlar (gastrik ya da intestinal tipte bezler, kıkırdak, çizgili kas gibi mezenkimal elemanlar) en sık orta derece diferansiye SLHT'lerde görülür (1,7). Retiform tip SLHT'ler ise daha erken yaşta (ortalama 15) görülmeleri ve androjenik bulguların daha nadir oluşu dolayısıyla klinikte önemlidir, bu tip en sık orta derece ve kötü diferansiye SLHT'lerde izlenir (7,8,9).

Ayrıcı tanıda primer ve metastatik pek çok over tümörü düşünülmelidir (1,2,4). Genç kadında androjenik bulguların eşlik ettiği tek taraflı adneksial kitle her zaman SLHT'ü akla getirilmelidir (1).

Prognoz, evre, histolojik subtip ve rüptür varlığı ya da yokluğuna bağlı olarak değişebilir (1,3,5,7). İyi diferansiye SLHT'ler benign kabul edilir (3,5). Rüptür, retiform komponent ve rabdomyoblastik heterolog elemanların varlığı kötü prognoz bulgusudur (1,5,7,10).

## OLGULAR

İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 1995-96 döneminde

SLHT tanısı alan 3 olgu klinik, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirildi.

\*XII. Ulusal Patoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

\*\* İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

\*\*\* İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

\*\*\*\* Manisa Celal Bayar Üniversitesi Patoloji Bölümü Yardımcı Doçenti

**OLGU 1:** 21 yaşında, adet miktarında azalma, kılınma ve ses kalınlaşması şikayetleri ile başvuran hastanın yapılan USG'de 80x56 mm boyutlarda solid ve papiller yapılar içeren kistik komponentli adneksiyal kitle saptanması üzerine sol ooferektomi uygulandı. Operasyondan 4 ay sonra 13-15 haftalık gebelik ve batında nüks tümöral kitleler izlendi. Bunun üzerine TAH ve sağ salpingo-ooferektomi ile birlikte nüks tümöral kitleler çıkarıldı.

**OLGU 2:** 19 yaşında; sekonder amenore, ses kalınlaşması ve kılınma nedeniyle incelenen hastanın USG'de adneksiyal kitle saptanması üzerine TAH-BSO ve omentektomi yapıldı. İlk operasyonda 6 ay sonraki nüks saptanması üzerine sağ hemikolektomi, ileum ve transvers kolon rezeksiyonu uygulandı.

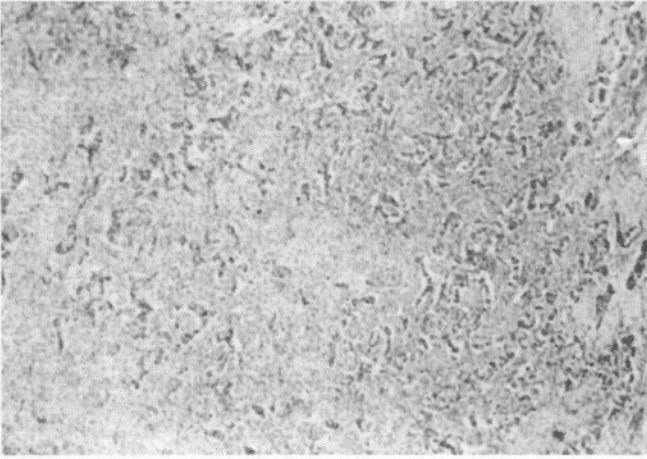
**OLGU 3:** 15 yaşında, kasık ağrısı, adet miktarı ve sıklığında artma şikayeti ile başvuran hastada USG'de sol over kaynaklı 155x111x100 mm boyutlarında, multilokule kistik kitle saptanması üzerine sol salpingo-ooferektomi uygulandı.

Virilizasyon bulguları olan ilk iki olguda plazma androjen düzeyleri hakkında bilgi edilemedi.

Makroskobik bulgular. Her üç olguda da benzer olup, tümör çapları 12-19 cm arasında değişmekte idi. Tümör dış yüzleri düzgün olmakla birlikte, birinci olguda ilk operasyonda kapsülde 1 cm'lik rüptür alanı mevcuttu. Tümörlerin kesit yüzleri solid ve kistik alanlar içermekte olup; solid alanlar çoğu yerde sarı renkli idi. Kistik mesafelerden ilk olguda müsinöz, diğerlerinde serohemorajik materyal boşaldı.

Mikroskobik bulgular ise, her üç olguda, sellüler alanlar arasında ödemli bağ dokusu ya da hücreden fakir fibröz doku alanları yer almaktaydı. Bu, tümörün tipik lobüller büyüme paternini oluşturmaktaydı. Sellüler lobüller, küçük yuvarlak ya da oval nüveli, hücre sınırları ve sitoplazmaları tam seçilemeyen immatür Sertoli hücrelerinden meydana gelmiş olup; bu hücreler tabakalar ya da trabeküler tarzda dizilim göstermekteydi (Resim 1). İlk iki olguda bu hücreler arasında yer alan stromada geniş eozinofilik sitoplazmalı Leydig hücreleri izlendi (Resim 2). Özellikle birinci olguda bu bulgulara ek olarak tubuler yapılar dikkati çekmekteydi.

İlk olguda ödemli stroma için dilate, ince duvarlı demerler ve orta derecede pleomorfizm gösteren iğsi hücrelerden oluşmuş geniş tümöral alanlar izlendi. Tümörün yalnızca mezenkimal komponent içeren bloklarına S-100, desmin, düz kas aktin anti-

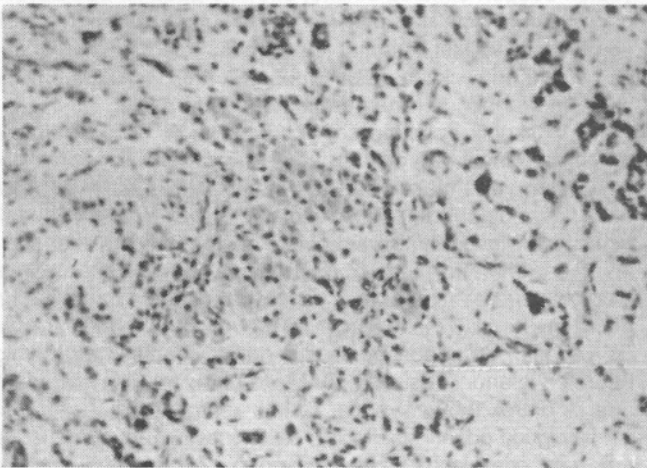


**Resim 1.** Sertoli hücrelerinin meydana getirdiği trabeküllerin dizilimi (HE x 110)

korları uygulandı. Fokal olarak aktif pozitifliği izlendi (Resim 3). Olgu heterolog komponentli (leiomyosarkom) orta derece diferansiyel SLHT olarak değerlendirildi. Hastanın ikinci operasyonundan gönderilen örneklerindeki histopatolojik görünüm yalnızca yukarıda belirtilen mezankimal tümör alanlarını içermekte idi.

İkinci olguda da uzun demetler yapmış eozinofilik sitoplazmalı pleomorfik nüveli içsi hücrelerden oluşmuş mezankimal tümör ve tümör dokusunda 10 büyük büyütme alanında 3 veya daha fazla mitoz izlendi. İmmünohistokimyasal olarak yapılan S-100, desmin myoglobin boyalarında, yalnızca myoglobin hücre sitoplazmalarını belirgin olarak pozitif boyadı (Resim 4). Nüks tümör dokusu da ilk olguda olduğu gibi sadece mezankimal komponentten oluşmakta idi. Ayrı tanaf tuba serozasında tümör implantı ve karşı taraf overde metastaz izlendi. Olgu heterolog komponentli (rabdomiyosarkom) orta derece diferansiyel SLHT olarak değerlendirildi.

Üçüncü olguda lobuler büyüme paterni belirgindi ve immatür Sertoli hücrelerinin arasında büyük lipid vakuollü Leydig hücre yuvaları izlendi (Resim 5). Tubuler yapılar mevcut değildi. Olgu orta derece diferansiyel BLHT olarak yorumlandı.



**Resim 2.** Koyu nüveli Sertoli hücrelerinin arasında geniş eozinofilik sitoplazmalı Leydig hücreleri (HE x 110)

**Takip ve tedavi:** İlk olguya TAH-BSO'yu takiben ancak iki kür Vinblastin, Bleomycin, Sisplatin kombinasyonu uygulanmış olup, hastanın ateşi yükselmesi üzerine tedavi kesildi. Hasta itice operasyondan 2 ay sonra ex oldu.

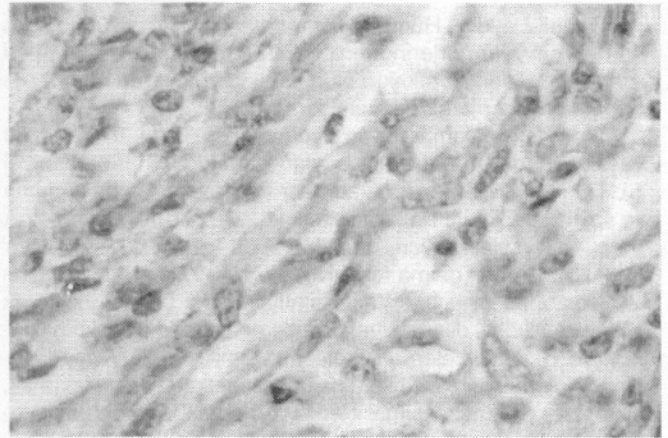
TAH-BSO ve omentektomi uygulanan ikinci olguya 6 kür Siklofosfamid, Vinkristin, Adriamisin, Dekarbazin kombinasyonu uygulandı ve hasta 9 ayda olup halen takip edilmektedir.

Son olguya sadece ooferektomi yapılmış olup, operasyondan 3 ay sonraki kontrolünde nüks saptanmadı.

## TARTIŞMA

Overin SLHT'leri erkek yönünde diferansiyasyon gösteren seks kord ve stromal elemanlardan meydana gelmiştir. Ortalama 25 yaş civarında görülmekle birlikte bizim olgularımızda yaş ortalaması 17,6 idi (1,3,7). İyi diferansiyel olanları daha ileri yaşta (ort. 41 yaş); retiform olanların ise daha erken yaşta (ort. 15 yaş) görüldüğü bildirilmiştir (1,2,3,5,7).

Klinik olarak en tipik bulgusu virilizasyon olmakla birlikte, olguların ancak % 50'sinde androjenik etki görülür (1,3,8,9).



**Resim 3.** İlk olgunun heterolog komponentindeki sitoplazmik düz kas aktin pozitifliği (DAB x 440)

Özellikle pür SLHT'ler östrojenik ya da hormonal inaktif olarak (1,2,3,8,9). SLHT'lerin gebelik ile birlikteliği, yanısıra postmenopozal dönemde virilizasyon veya kanama ile seyreden olgular da belirtilmiştir (1,3,8,9).

Pek çok seride androjen aktivite yönünde subtipler arasında belirgin farklılık bulunmamış; ancak bazı kaynaklarda retiform (SLHT'lerin daha az androjenik olduğu vurgulanmıştır (1,8,9). Östrojenik SLHT'ler, daha çok düzensiz menstruasyon, ve menometroraji ile seyreder (1). Bu tümörün östrojen sekresyonu ya da ürettiği androjenin periferde östrojene dönüşümünün sonucudur (1). Üçüncü olgumuz bu şekilde yorumlanabilir. Androjenik SLHT'lerde plazma testesteron ve androstenedion düzeyleri yüksektir (2,3,5,6).

Alfafetoprotein (AFP) düzeyleri de yüksektir; ama hiçbir zaman yolk sac tümörlerdeki seviyeye ulaşmaz (7).

SLHT'ler hemen daima unilateral olup, %1.5-2) oranında bilateralite bildirilmiştir (1,3,6,10).

Makroskobik olarak SLHT'lerin çapları çok değişken olup, mikroskobik boyuttan dev boyutlara (35 cm) kadar ulaşabilir; solid ve kistik alanlar içerir (1,7).



Mikroskopik olarak iyi diferansiye SLHT'ler yaklaşık % 11 oranında görülür (3,8). Sertoli hücrelerinin oluşturduğu tubular diferansiyasyon alanları tipiktir (1,2,9). Stromal alanda az sayıda Leydig hücreleri ve bu hücrelerin sitoplazmalarında nadiren Reinke kristalleri izlenebilir (9). Orta derece diferansiye olanlar immatür Sertoli hücrelerinin oluşturduğu ince ya da kalın şeritler, solid hücre tabakaları, sarkomatoid alanlar ve tubuler yapılar içerebilir; bu yapıları ayıran geniş, ödemli stroma küçük büyümeye orta derece diferansiyasyon için tipik olan lobüle görünümü verir (1,2,9). Bizim olgularımız da literatürle uyumlu olarak orta derece diferansiye SLHT özelliklerini taşımakta idi. Kötü diferansiye tümörler belirgin atipi ve mitoz ile adeta bir sarkomu anımsatır (1,9). Retiform patern ise uzamış, dallanan tubuler yapılardan oluşur, bazen bunlar kistik hal alır ve papiller alanlar içerir (1).

Heterolog elemanlar en sık orta derece tümörlerde görülür (1,3,7). İki tip heterolog eleman tariflenmiştir:

- 1- Gastrointestinal tiple karakterize endodermal elemanlar (en sık bu tip görülür)
- 2- Çizgili kas, düz kas, sarkomatöz zeminde kıkırdak adaları gibi mezenkimal elemanlar (7,8,9).

Olgularımızdan birinin heterolog komponenti leiomyosarkom, diğerinin ki rabdomyosarkom olarak değerlendirildi.

SLHT'lerin ayırıcı tanısı tümörün diferansiyasyon derecesine heterolog ve retiform komponent içerip içermemesine göre değişir (1).

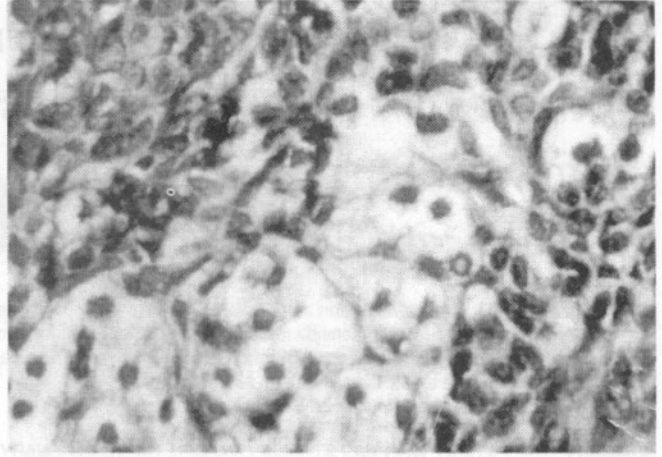
İyi ve orta derece diferansiye tümörler en sık iyi diferansiye endometrioid karsinom, tubuler Krukenberg, insuler tip karsinoid ile karışır (1,2,3). Skuamöz metaplazi ve luminal mukus varlığı iyi diferansiye endometrioid karsinom lehinedir (2).

Orta ve kötü diferansiye SLHT granuloza hücreli tümörler (GHT) ile karışabilir (1). Heterolog ve retiform komponentlerin GHT'lerde olmaması ve GHT'lerin daha çok östrojenik olup, her yaşta görülebilmeleri ayırmada yardımcıdır (1,11). Gebelik ve postmenopozal dönemde hem SLHT hem de GHT'lerde inter-sellüler ödem görülebilir, bu da ayırıcı tanıda zorluk yaratır (1,8).

Heterolog komponentli SLHT'lerin teratom, primer over sarkomu ve malign müllerian mikst tümör (MMMT) ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1,2).

Retiform SLHT'ler ayırıcı tanıda karışıklığı en fazla yol açan tip olup, sırasıyla en sık yolk sac tümör, papiller seröz kistadenokarsinom, MMMT ile karışır ve bunlar ekarte edilmedikçe retiform SLHT tanısı konmamalıdır (1,5,7,8,9).

Prognoz, klinik evre ve diferansiyasyon derecesine bağlı



Resim 5. Lipid vakuolü Leydig hücre toplulukları (HE x 440).

olup, kötü prognostik faktörler şöyle sıralanmaktadır (1,4,5,7,8,11):

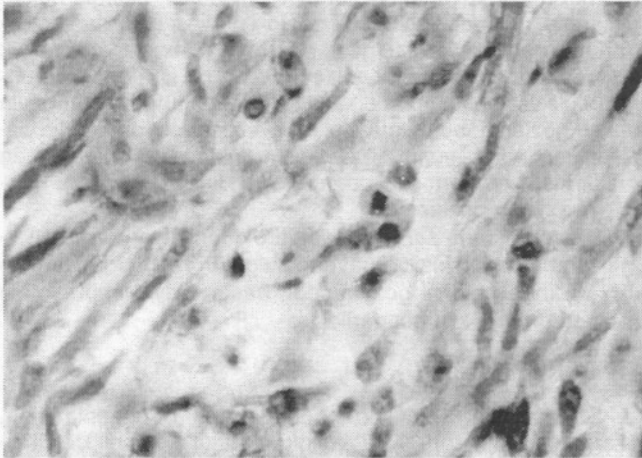
- Rüptür varlığı,
- Mezenkimal tipte heterolog komponent (özellikle rabdomyosarkom)
- % 5'in üzerinde retiform alanlar
- On büyük büyümeye alanında 15'den fazla mitoz görülmesi
- Tümör boyutu (orta derece diferansiye evre Iai tümörlerde) Pür SLHT'ler benign kabul edilmektedir (2).
- Rekürrensler tipik olarak erken dönemde (ilk bir yıl içinde) görülür ve metastazlar ise genelde pelvis ve abdomende sınırlıdır (1).
- Rüptür ve mezenkimal eleman içeren ilk olgumuz hızlı seyretmiş olup tanı konduktan 6 ay sonra ölmüştür. Diğer iki olgu halen takiptedir.

Tedavi; yaş, evre, diferansiyasyon derecesi ve rüptür varlığına göre değişir (1). İleri yaş hastalarda TAH-BSO ilk seçenektir, genç ve iyi diferansiye olgularda unilateral salpingo-ooforektomi yeterlidir (1,2,3).

Rekürrens, rüptür ve metastaz varlığında cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi gerektiği bildirilmektedir (4).

#### KAYNAKLAR

1. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig tumors. A clinico-pathological analysis of 207 cases. Am J Surg Pathol 1985;9:543-69.
2. Roth LM, Anderson CM. Sertoli-Leydig cell tumors: A clinicopathologic study of 34 cases. Cancer 1981;48:187-197.
3. Hansen TP, Seronsen B. Sertoli-Leydig tumour of the ovary-a rare cause of virilization after menopause. APMIS 1993;101:663-666.
4. Young RH, Prat J, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors with heterologous elements. Cancer 1982;50:2448-2456.
5. Talermin A. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor (Androblastoma) with retiform pattern. Cancer 1987;60:3056-3064.
6. Larsen GW, et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary: A rare cause of amenorrhea. Obstet Gynecol 1992;79:831-3.
7. Young RH. Ovarian tumors other than those of surface epithelial-stromal type. Human Pathology 1991;22:8:763-775.
8. Young RH. Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary: Review with emphasis on historical aspects and unusual variants. Int J Gynecol Pathol 1993;12:141-147.
9. Roth LM, et al. Retiform differentiation in ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Cancer 1985;55:1093-1098.
10. Dicker D, et al. Bilateral Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element: Report of an unusual case and review of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Biol. 1986;22:175-181.
11. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraneoplastic, and paraneoplastic manifestations. In: Kurman RJ editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 4 th Edition New York Springer Verlag 1994:783-847.



Resim 4. İkinci olgunun heterolog komponenti ve bu komponentte myoglobin pozitifliği (DAB x 440).