

Germ hücreli tümörlerde tümör belirleyiciler: AFP ve HCG ile immünohistokimyasal bir çalışma

Mustafa KÖSEM, Tahir E. PATIROĞLU, Süleyman BALKANLI, Hacı Ali KAHYA, Olgun KONTAŞ, Olcay KANDEMİR, Figen ÖZTÜRK
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Summary

Germ hücreli tümörler (GHT), multipotansiyel primordiyal germ hücrelerinden köken alırlar. Büyük çoğunluğu gonadlar olmak üzere, özellikle orta hattaki doku ve organlarda ortaya çıkarlar. Bu çalışma ile tümör belirleyicilerden alfa fetoprotein (AFP) ve insan koryonik gonadotropinin (HCG) immünohistokimyasal yöntemlerle dokuda tesbiti ve bu belirleyicilerin GHT'lerin sınıflandırılması, ayırıcı tanısı ve histogenezine katkılarını araştırmayı planladık.

Tumor markers in germ cell tumors: An immunohistochemical study with AFP and HCG

Germ cell tumors (GCT) originate from multipotential primordial germ cells. They are found especially in midline tissues and organs, the vast majority being located in the gonads. In this study, the tissue detection of tumor markers alpha fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) by immunohistochemistry was done and their roles in classification, differential diagnosis and histogenesis of GCTs were investigated.

Elliüç olgumuza ait 1-4 arasında değişen bloklar AFP ve HCG ile boyandı. Saf ve mikst GHT'ler birlikte değerlendirildiğinde AFP, endodermal sinüs tümöründe % 92.3, embriyonal karsinomada % 90, disgerminom ve immatür teratomda % 16.6, matür teratomda % 15.3 oranında pozitif boyandı. Klasik ve spermatositik seminom ile koryokarsinom, AFP ile pozitif boyanma göstermediler. HCG ise koryokarsinomda % 100, embriyonal karsinomda % 80, endodermal sinüs tümörü ve klasik seminomda % 7.1 oranında pozitif boyanma gösterirken, spermatositik seminom, disgerminom, matür teratom ve immatür teratomda pozitif boyanma gözlenmedi.

One-to-four specimens belonging to 53 tumors were stained with AFP and HCG. AFP gave positive staining in 92.3 % of endodermal sinus tumors, 90 % of embryonal carcinomas, 16.6 % of dysgerminomas and immature teratomas and 15.3 % of mature teratomas. AFP did not positively stain seminomas of classical and spermatocytic type and choriocarcinomas. HCG stained 100 % of choriocarcinomas, 80 % of embryonal carcinomas and 7.1 % of endodermal sinus tumors and classical seminomas positively. Spermatocytic seminomas, dysgerminomas and mature and immature teratomas were not positively stained with HCG.

Anahtar kelimeler: Germ hücreli tümörler, AFP, HCG

Key words: Germ cell tumors, AFP, HCG

Giriş

Germ hücreli tümörler (GHT), multipotansiyel primordiyal germ hücrelerinden köken alan tümörler olup, büyük bir çoğunlukla testis ve overlerde, çok daha az olarak da orta hattaki doku ve organlarda ortaya çıkarlar⁽¹⁵⁾. GHT'nin mikst formlarının sıklığı, bu formlar arasında her zaman kolayca tesbit edilemeyen geçiş sahalarının varlığı, birbirinden çok farklı prognoza sahip türlerin indifferansiye formları arasında ışık mikroskopu ile ayırıcı tanıya gidilmesinin bazen imkansız olması gibi nedenlerle,

sadece histolojik verilere dayanan tanı yeterli olmamaktadır⁽¹³⁾. Bu nedenle GHT'lerde tümör belirleyicisi olarak çok sayıda antijen denenmiştir^(1,2,6,11,18,25,26). Ancak bunların en yararlılarının alfa fetoprotein (AFP) ve insan koryonik gonadotropin (HCG) olduğu üzerinde durulmaktadır^(29,30).

Bu çalışma ile GHT'lerde AFP ve HCG'nin tümör dokusunda pozitifliği araştırılmış ve bu belirleyiciler yardımıyla indifferansiye olgularda ayırıcı tanıya gidilmesi, mikst GHT'lerin tanımı ve sınıflandırılması ve özellikle son yıllarda yeni görüşler ortaya atılan GHT'lerin histogenezine AFP ve HCG'nin katkılarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Adres: Dr. Mustafa Kösem, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Kayseri

Tablo I. Olguların WHO sınıflamasına göre dağılımı

Tümör tipleri	Olgu sayısı	Oran (%)
Tek histolojik tip		
S	12	22.6
SS	1	1.9
D	6	11.3
EST	9	17
EK	2	3.8
KK	2	3.8
MT	6	11.3
İT	4	7.5
Birden fazla histolojik tip		
TK	4	7.5
T+KK	1	1.9
S+EK	1	1.9
T+EST	2	3.8
T+EK+EST+KK	1	1.9
T+EK+EST	1	1.9
EK+EST+KK+S	1	1.9
Toplam	53	100

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, S: seminom, SS: spermatositik seminom, D: dişgerminom, EST: endodermal sinüs tümörü, EK: embriyonal karsinom, KK: koryokarsinom, MT: matür teratom, İT: immatür teratom, T: teratom.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada kullanılan materyel Ocak 1985-Aralık 1992 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 51 olguya ait 53 biyopsi ve ameliyat spesmeninden oluşmuştur. Formalinde tesbit edilmiş parafin bloklardan hazırlanan hematoksilen-eozinle (H-E) boyanmış kesitler incelenerek bütün olgular yeniden sınıflandı-

rıldı. Değerlendirmede Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflaması esas alındı (Tablo I). Her bir olgu için 1-4 arasında değişen sayıda parafin blok immünohistokimyasal boyama amacıyla ayrıldı. Bu çalışmada immünohistokimyasal yöntem olarak avidin-biotin peroksidaz kompleks yöntemi kullanıldı. Çalışmada AFP ve B-HCG tavşan antikorları kullanıldı (Immunon-Lipshaw). Hazırlanan hematoksilen-eozin ve immünohistokimya preparatları ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular

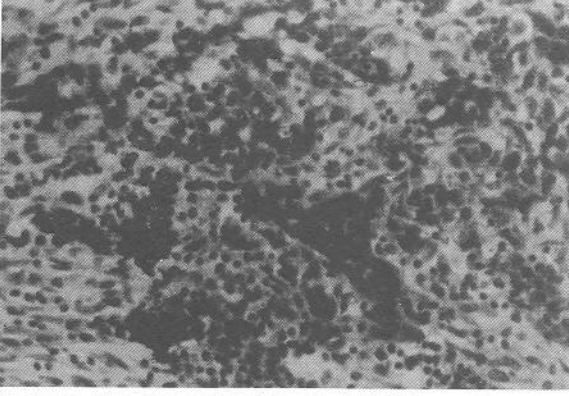
Çalışma kapsamındaki en küçük olgularımız sakrokoksigal teratomu olan birer günlük iki yenidoğandı. En büyük olgumuz ise 52 yaşında sağ testis seminomu idi. Gonadal GHT'ler 6 ay ile 52 yaş, ekstragonadal GHT'ler 1 gün- 32 yaş arasında dağılım gösteriyordu. Elliüç spesmenin 11'i, birden fazla histolojik tip içermektedir. Tüm spesmenlerde parafin kesitlere avidin-biotin peroksidaz metodu uygulanmış ve pozitif boyanma gösteren sahalara kırmızı renkte izlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak AFP ve HCG için pozitif boyanma gösteren olgular Tablo II'de özetlenmiştir.

Pozitif boyanma endodermal sinüs tümöründe (EST) genelde trabeküler ve retiküler kalıp oluşturan tümör hücreleri ile tübül benzeri yapılarda ve intra ve ek-

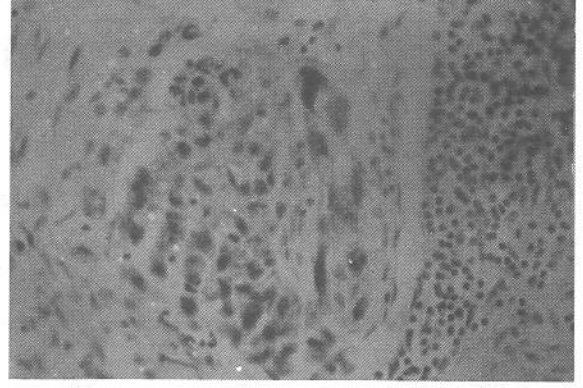
Tablo II. Pozitif boyanma gösteren olguların dağılımı

Histolojik tanı	Sayı	AFP	Oran (%)	HCG	Oran (%)
Tek histolojik tip					
S	12	0	0	1	8.3
SS	1	0	0	0	0
D	6	1	16.6	0	0
EST	9	9	100	1	11.1
EK	2	1	50	2	100
KK	2	0	0	2	100
MT	6	1	16.6	0	0
İT	4	1	25	0	0
Toplam	42	13	30.9	6	14.2
Birden fazla histolojik tip					
TK	4	4	-	2	-
T+KK	1	1	-	1	-
S+EK	1	1	-	0	-
T+EST	2	1	-	0	-
T+EK+EST+KK	1	1	-	1	-
T+EK+EST	1	1	-	1	-
EK+EST+KK+S	1	1	-	1	-
Toplam	11	10	90.9	6	54.5

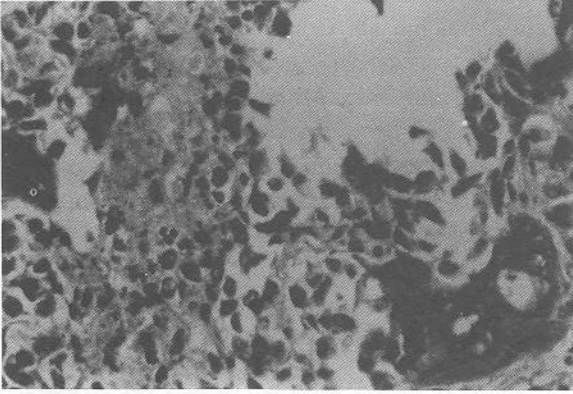
S: seminom, SS: spermatositik seminom, D: dişgerminom, EST: endodermal sinüs tümörü, EK: embriyonal karsinom, KK: koryokarsinom, MT: matür teratom, İT: immatür teratom, TK: teratokarsinom.



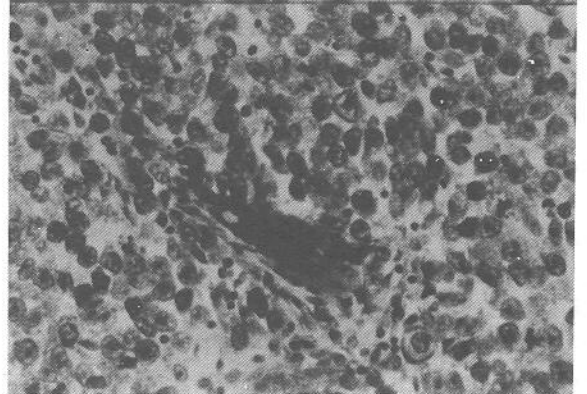
Resim 1. Embriyonel karsinomda trabeküler yapılar oluşturmuş tümör hücrelerinde AFP pozitifliği (Avidin-Biotin Peroksidaz, x200).



Resim 2. Disgerminomda küçük bir odakta tübüler yapı görünümü oluşturmuş bir grup hücrede AFP için pozitif boyanma (Avidin-Biotin Peroksidaz, x200).



Resim 3. Mikst germ hücreli tümör tanısı alan bir olguda embriyonel karsinom odağında HCG için pozitif boyanma gösteren sinsityotrofoblastlar (Avidin-Biotin Peroksidaz, x200).



Resim 4. Seminomda HCG pozitif bir sinsityotrofoblast (Avidin-Biotin Peroksidaz, x200).

ra sitoplazmik hiyalen damlacıklarda gözlenirken, embriyonel karsinom (EK)'da solid sahalar ve tübüler yapıları döşeyen tümör hücrelerinde belirgindi (Resim 1). İmmatür teratomdaki geniş sitoplazmalı iki küçük hücre kümesinde pozitif boyanmanın yanı sıra, matür teratomda kistik bir bez yapısını döşeyen silindirik epitel hücrelerinde pozitif boyanma mevcuttu. Disgerminomda ise çok küçük bir odakta tübüler yapı görünümü oluşturan bir grup hücrede pozitif boyanma dikkati çekti (Resim 2). Onbir mikst GHT'ün altısı HCG açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir (Resim 3). Pozitif boyanma gösteren seminomda pozitif sahaları, dört bloğun birinde tesbit edilen ve bir sahada yoğunlaşan sinsityotrofoblastların pozitif boyanmaları oluşturuyordu (Resim 4). Diğer olgularda da HCG için pozitif boyanma sadece sinsityotrofoblastik dev hücrelere lokalize idi.

Tartışma

GHT'ler gerek histolojik görünümleri, gerek gonadal ve ekstragonadal çeşitli organlarda görülebilmeleri, gerekse dikkate değer sıklıkta birarada bulunabilmeleri ile oldukça ilginç tümörlerdir. GHT'lerin tanısında H-E ile boyanan preparatların ışık mikroskopu ile incelenmesine dayanan bulgular bazen yeterli olmamaktadır. Bu da patologları immünohistokimyasal yöntemlerden yararlanmaya ve çeşitli tümör belirleyicilerini denemeye yöneltmiştir. Özellikle AFP ve HCG'nin dokuda araştırılması, GHT'lerin sınıflandırılması ve histogenezlerinin açıklanmasında yeni ufuklar açmıştır⁽¹⁹⁾.

Çalışmamızda saf EST tanısı alan dokuz olgu (% 100), saf EK tanısı alan bir olgu (% 50), saf matür teratom tanısı alan bir olgu (% 16.6), saf immatür te-

ratom tanısı alan bir olgu (% 25), saf disgerminom tanısı alan bir olgu (% 16.6) ve mikst GHT tanısı alan 10 olgu (% 90.1), AFP için pozitif boyanma gösterdiler. Çalışmamız kapsamına giren tüm saf EST olguları pozitif boyanmış olup, dört mikst GHT'deki EST odağının üçünde görülen pozitif boyanma ile birlikte 13 olgunun 12'sinde (% 92.3), AFP için pozitif boyanma sözkonusudur. Bu bulgular literatürde % 55-100 arasında değişen ve geniş serilerde % 91 olarak bildirilen pozitiflik oranları ile uyumludur (7,16,19,27,28).

İki saf EK olgumuzun birinde AFP için reaktivite gözlenirken, sekiz mikst GHT'deki EK odaklarının tamamında pozitif boyanma vardı. Böylece 10 olguda EK için AFP pozitifliği oranı % 90'dı. Literatürde EK'da AFP pozitifliği % 47-100 arasında değişmektedir ve bulgularımız ile uyumludur (17,19,29,30). Benzer şekilde mikst GHT'lerle birlikte değerlendirildiğinde, altı saf matür teratom ve yedi de mikst GHT'ün matür teratom komponenti olmak üzere toplam 13 olgunun ikisinde (% 15.3) AFP, pozitif boyandı. Dört saf immatür teratom ve iki de mikst GHT komponenti olmak üzere toplam altı immatür teratom olgusunun sadece bir tanesi (% 16.6) AFP için pozitif boyanma gösterdi. Elde ettiğimiz boyanma oranları ve boyanmanın lokalizasyonu % 0-50 arasında değişen pozitiflik bildirilen ve genelde bizden daha az sayıda olgu içeren daha önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (17,19,21,29,30).

Seminom ve koryokarsinom (KK) olgularının hiçbiri AFP için pozitif boyanmazken, seminomun overdeki karşıtı olan disgerminom olgularının birinde küçük bir odakta tübüler dizilim oluşturan tümör hücrelerinde pozitif boyanma dikkati çekti. Seminom ya da disgerminomun AFP üretmediği bilinen bir gerçektir (17,19,29,30). Daha önceki yıllarda özellikle seminom olgularında ölçülen serum AFP miktarındaki nadir yükselmeler ya seminom içinde gizli bir EST veya EK odağına ya da karaciğer hasarına bağlanmıştır (12,14). Bununla birlikte 80'li yılların başında primer tümörün seri kesitlerinde, nonseminomatöz elementleri açıklamaya yeterli olmayan ve hepatik hasar bulgusu taşımayan olgular bildirilmiştir (22).

Raghavan böyle bir olguda tümörü, immünoşüprese bir fareye ksenografik çalışma ile aktarmış ve bu ça-

alışma sonunda böyle olguların seminom ve EST arasında diferansiyasyonun devamlılığını gösteren bir evre olabileceği sonucuna varmıştır (22). Son zamanlardaki bulguların çoğu, Teilum'un testis tümörlerini seminom ve seminom dışı GHT'ler diye iki ana başlığa bölen ve seminomu başka bir tümör için potansiyel taşımayan "end stage" bir tümör olarak değerlendiren görüşlerinin aksine, seminomun nonseminomatöz GHT'lerin gelişiminde daha integre bir rol aldığını düşündürmektedir (24). Bu görüş Friedman tarafından öne sürülmüş olup, seminomun bütün diğer invazif testiküler GHT'lerin bir prekürsörü olarak rol oynadığını varsaymaktadır (8).

Bu görüşü destekleyen bulgular olarak Oosterhuis ve ark'nın kromozom çalışmalarını, saf primer seminomların metastazlarında seminom dışı elementlerin varlığını gösteren Bredael ve ark'nın çalışmalarını, Czaja ve ark'nın immünohistokimyasal olarak da ispatladıkları EST'ne dönüşüm odakları gösteren altı seminom vakasını içeren çalışmalarını ve nonseminomatöz GHT'lerde seminomun sık karışımı gibi patolojik gözlemleri sayabiliriz (3,4,5,20).

Literatürde disgerminomun EST'ye transformasyonu ile ilgili bir makale bulamadık. Ancak seminomda tesbit edilen küçük dönüşüm odakları ile ilgili yayınları dikkate alarak olgumuzun da böyle bir dönüşüm odağı içerdiği ve son yıllarda oldukça destek bulan seminomun bir "end stage" neoplazm olmayıp, diğer GHT'lerin prekürsörü olduğu fikrini kuvvetlendiren ve aynı düşüncenin disgerminom için de geçerli olduğunu düşündüren oldukça değerli bir bulgu olduğu kanısındayız (4,8). Birden fazla histolojik tip içeren mikst GHT'lerde AFP için pozitif boyanma saf GHT'lerde olduğu gibi; EST, EK ve teratom odaklarında toplanmıştı. Teratom+KK tanısı alan olguda AFP, teratom odağında kist boşluğunu döşeyen silindirik epitel hücrelerine, HCG ise KK odağındaki sinsityotroblastlara lokalize idi.

Çalışmamızda spermatositik seminom, disgerminom, matür teratom ve immatür teratomda HCG için reaktive izlenmedi. Literatürde spermatositik seminom, matür teratom ve immatür teratom için benzer sonuçlar bildirilirken, disgerminom için tamamen negatif boyanmanın yanısıra % 3'e varan pozitiflikler bildirilmektedir (17,19,27,29,30).

İki saf EK'nin birinde ve sekiz GHT'nin EK komponentlerinin yedisinde olmak üzere toplam 10 olgunun sekizinde (% 80) HCG pozitifliği. Bu literatürde % 80'i bulan boyanma oranları ile uyum göstermektedir (16,18,29,30). İki saf ve üç de mikst GHT komponenti olmak üzere toplam 5 KK olgusunun tamamı HCG için pozitif boyanma gösterdi. Literatürde de KK için HCG pozitifliği % 100'dür (16,19).

Dokuz saf EST'nin birinde HCG için pozitif boyanma gözlenirken, 5 mikst GHT'nin EST komponentlerinin tamamı negatifti. Böylece toplam 14 EST'nin sadece birinde (% 7.1) HCG pozitifliği. Literatürde EST için HCG pozitifliği genelde bildirilmezken Kurman ve ark.'nın 36 olguluk GHT serisinde yeralan dört EST'den birinde (% 25) HCG için pozitif boyanma tesbit edilmiştir (16,19,27,29,30).

Çalışmamızda 12 saf seminomun biri (% 8.3) pozitif, mikst GHT'lerin komponenti olan iki seminom ise negatif boyanmıştı. Böylece toplam 14 klasik seminomun birinde (% 7.1) pozitif boyanma söz konusu idi. Bu pozitiflik diğer olgularda olduğu gibi sinsityotrofoblastlara lokalize idi. Klasik seminomlarda HCG pozitifliği ve dolayısı ile sinsityotrofoblastik komponentin varlığı, farklı serilerde % 0-23 arasında değişmekte olup genelde % 10 civarındadır (23).

Çalışmamızda seminom için bulunan pozitiflik oranı (% 7.1), bazı serilere göre düşüktür. Aynı durum az da olsa disgerminom için de geçerlidir. Biz bunu yeterli sayıda blok kullanmamış olmamıza bağladık. Daha yüksek pozitiflik bildirilen olgularda ortalama 4-8 blok boyanırken seminom ve disgerminom olgularımızın her birinden ortalama üç blok boyayabildik. Seminom ve disgerminomda sinsityotrofoblastların varlığının prognoza etkisi tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar dev hücrelere sahip seminom olgularının prognozunu dev hücreli olmayanlardan daha kötü bulmalarına rağmen, bunların serileri küçüktür. Ayrıca bu bulguları diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (9,10,13).

Seminom ve disgerminomun bu formunun asıl özelliği seminom ve disgerminom ile KK arasında ayırıcı tanıda güçlükler oluşturmalarıdır (9). Seminomlu hastalarda artmış serum HCG seviyesi gizli bir KK odağına bağlı olabilir. Sinsityotrofoblastik dev hü-

reler seri kesitler ve immünoperoksidaz boyalar ile doğrulanarak primer tümörün saf seminom olduğu ortaya çıkarılmalıdır. GHT'lerin en malign tipi olan KK'nin kesin tanısında HCG için pozitif boyanma göstermeyen sitotrofoblastlarla, bifazik kalıp oluşturmuş HCG için % 100 pozitif boyanma gösteren sinsityotrofoblastların varlığı şarttır.

Sonuç olarak;

1. GHT'lerde AFP, yolk kesesi dokusu tarafından, HCG ise sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmektedir.
2. Seminom ile ilgili çalışmalarda ortaya konan, seminomun diğer GHT'lerin prekürsörü olma özelliğinin çalışmamızdaki AFP pozitif bir odağa sahip disgerminom için de geçerli olabileceğini düşünüyoruz.
3. Serum HCG seviyeleri yüksek olan ve seminom ya da disgerminom tanısı alan olgularda HCG pozitifliği araştırılarak olgunun sinsityotrofoblast içeren bir seminom ya da disgerminom mu olduğu yoksa çok daha kötü bir prognoza sahip bir koryokarsinom odağı mı içerdiği ortaya konulabilir.
4. İndiferansiye (özellikle seminom veya disgerminom ile EST veya EK'nin solid formları arasındaki olgularda) ve metastatik olgularda, AFP pozitifliği ya da negatifliği tanıda yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Altaras MM, Goldberg LG, Mircog CHB: The value of cancer antigen-125 as a tumor marker in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 25:150, 1986
2. Battifora H, Sheibani K, Tubbs RR, et al: Antikeratin antibodies in tumor diagnosis. *Cancer* 54:843, 1984
3. Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* 50:548, 1982
4. Czaja JT, Ulbright TM: Evidence for the transformation of seminoma to yolk sac tumor, with histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol* 97:468, 1992
5. Czernobilsky B: Differentiation patterns in human testicular germ cell tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat and Histopathol* 409:77, 1991
6. Dekker I, Rozeboom T, Delemarre J, et al: Placental-like alkaline phosphatase and DNA flow cytometry in spermatocytic seminoma. *Cancer* 69:993, 1992
7. Eglon DE, Ulbright TM: The differential diagnosis of yolk sac tumor and seminoma. *Am J Clin Pathol* 88:328, 1987
8. Freidman NB: The comparative morphogenesis of extragenital and gonadal teratoid tumors. *Cancer* 4:265, 1950
9. Hedinger C, Hochstetter AR, Egloff B: Seminoma with syncytiotrophoblastic giant cells. *Virchows Arch A Pathol Anat and Histopathol* 383:59, 1979

10. Hochstetter AR, Saremaslani CP: The significance of giant cells in human testicular seminoma. *Virchows Arch A Pathol Anat and Histopathol* 407:309, 1985
11. Jacobsen GK, Jacobsen M: Ferritin as a possible marker protein of carcinoma in situ of the testis. *Lancet* 2:533, 1980
12. Javadpour N: Significance of elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) in seminoma. *Cancer* 45:2166, 1980
13. Javadpour N: Human chorionic gonadotropin in seminoma. *J Urol* 131:407, 1984
14. Javadpour N, Mc Intire KR, Waldmann TA: Human chorionic gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. *Cancer* 42:2768, 1978
15. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63:155, 1985
16. Kurman RJ, Scardino PT, Mc Intire KR, et al: Cellular localization of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in germ cell tumors of the testis using an indirect immunoperoxidase technique. *Cancer* 40:2146, 1977
17. Lachman MF, Kim K, Koo BC: Mediastinal teratoma associated with Klinefelter's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 110:1067, 1986
18. Manivel JC, Jessurun J, Wick MR, Dehner LP: Placental alkaline phosphatase immunoreactivity in testicular germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 11:21, 1987
19. Moriniga S, Ojima M, Sasano N: Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular germ cell tumors. *Cancer* 52:1281, 1983
20. Oosterhuis JW, Castedo SMM Jy, De Jong B, et al: Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. *Lab Invest* 60:14, 1989
21. Perrone T, Steeper TA, Dehner LP: Alpha-fetoprotein localization in pure ovarian teratoma. *Am J Clin Pathol* 88:713, 1987
22. Raghavan D, Heyderman E, Monaghan P: Hypothesis: When is a seminoma not a seminoma? *J Clin Pathol* 34:123, 1981
23. Robbins SL, Kumar V: *Basic Pathology*. 4th Edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1989, s.796
24. Teilum G: Classification of endodermal sinus tumor and so-called "embryonal carcinoma" of ovary. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64:407, 1965
25. Truong LD, Harris L, Mattioli C, et al: Endodermal sinus tumor of the mediastinum. *Cancer* 58:730, 1986
26. Uchida T, Shomida T, Miyata H, et al: Immunoperoxidase study of alkaline phosphatase in testicular tumor. *Cancer* 48:1455, 1981
27. Young RH: Non-surface epithelial ovarian tumors. *Hum Pathol* 22:763, 1991
28. Zirker TA, Silva EG, Morris M, Ordenez NG: Immunohistochemical differentiation of clear-cell carcinoma of the female genital tract and endodermal sinus tumor with the use of alpha-fetoprotein and Leu-M1. *Am J Clin Pathol* 91:511, 1989
29. Zorludemir S, Kıvanç F, Zeren H, Gülmen M: Over germ hücreli tümörlerinde tümör belirleyiciler. *Çukurova Üniv Tıp Fak Derg* 15:544, 1990
30. Zorludemir S, Tuncer İ, Varinli S: Germ hücreli testis tümörlerinde tümör belirleyiciler. *T KI Tıp Bil Araş Derg* 8:75, 1990