

Ekstragonadal germ hücreli tümörler

Extragonadal germ cell tumors

Dr. Levent Mert Günay

Özel Mersin Sistem Cerrahi Tıp Merkezi, Üroloji Kliniği, Mersin

ÖZET

Ekstragonadal germ hücreli tümörler (EGHT) nadir ve özgün tümörlerdir. Konu üzerinde uzmanlaşmış değerlendirme ve tedavi gerektiren onkolojik antitelere. Bu derlemenin amacı EGHT'nin sınıflandırması, tanısı, prognozu ve tedavisi konularında okuyucuyu bilgilendirmektir.

EGHT genellikle vücutta orta hatta oluşur, epifizden koksikse kadar her bölgede görülebilirler. Testis veya overlerde tümör görülmez. Mediasten erişkinlerde EGHT'nin en sık görüldüğü bölgedir. İkinci sırada retroperitondaki kitleler gelir. Tümörlerin %90'dan fazlası erişkinlerde 20-35 yaş arasında görülür. Testiküler GHT'de görülen 12p izokromozomu EGHT'de de görülür. Tedavide ve prognozda tümörün histolojisi önemli rol oynar. Gonadal tümörlerdeki kadar yüksek kür oranlarına ulaşılamayabilir (örneğin mediastinal non-seminomatöz EGHT'de sağ kalım %40-50 arasındadır). Sisleptin tabanlı kemoterapiler, rezidüel kitlelere yönelik cerrahi ve özellikle intrakraniyel tümörlerde radyoterapi kullanılır. Relapslarda yüksek doz kemoterapi ve kurtarma cerrahileri önerilir.

Anahtar kelimeler: ekstra gonadal germ hücreli tümörler, disgerminom, primer mediastinal nonseminomatöz germ hücreli tümörler, retroperitonyal germ hücreli tümörler, teratom

İletişim (✉): mertgunay@yahoo.com

Ekstragonadal germ hücreli tümörler (EGHT) daha çok genç erkeklerde (20-35 yaş) görülen nadir tümörlerdir. Vücudun orta hattında yerleşirler. EGHT'nin yerleştiği sahalarda mediastinum (%50-70), retroperiton (%25-40), epifiz (5%) ve sakrokoksigeal bölgedir (<%5) (1). EGHT için bilinen tek risk faktörü mediastende nonseminomatöz germ hücreli tümörlerle (NSGHT) ilişkili Klinefelter sendromudur (47XXY) (2).

Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte GHT'nin yaklaşık %2-5'i gonad dışından köken alır (3,4). Avrupa'da 27 ülkenin (EU27) nadir kanserlerini inceleyen RARECARE grubunca yapılan bir çalışmada EGHT'nin yıllık insidansı 1,27/100.000 olarak bildirilmiştir.⁴ EGHT testiste tümörün ele gelmemesi veya radyolojik olarak gösterilememesi ile karakterizedir. EGHT insidansı testis tümörlerinde oluşan "burned-out fenomeni" nedeniyle abartılı olarak yanlış hesaplanıyor da olabilir. EGHT olarak tanı konmuş bazı olgularda regrese olmuş primer testis tümörüne bağlı skrotal skar görüldüğü bildirilmiştir (5,6). Özellikle retroperitonda

ABSTRACT

Ekstragonadal germ cell tumors (EGCT) are rare and unique neoplasms of which both diagnosis and management need specialization. This review aims to discuss current EGCT classification, diagnosis, prognosis and treatment.

They are mostly located on the midline structures from pineal gland to sacrococcygeal area. There is no gonadal primary. In adults, EGCT is most frequently located in the mediastinum. Retroperitoneum is the second most frequent location. More than 90% of adult age EGCTs are diagnosed between 20 to 35 years. Isochromosome 12p is the common chromosomal anomaly observed in both EGCT and gonadal GCTs. The histological subtype of the tumor plays an important role in management and prognosis. Treatment modalities may not reach the success seen in gonadal GCTs (for example: survival in mediastinal non-seminomatous EGCTs is 40-50%). Cisplatin-based chemotherapy, surgery for residual masses and radiotherapy for intracranial masses are the main management strategies. High dose chemotherapy and salvage surgery is preferred for the treatment of relapses.

Key words: ekstragonadal germ cell tumors; dysgerminoma, primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors, retroperitoneal germ cell tumors, teratoma

öngörülen EGHT, primer testisküler tümörün spontan nekrozu sonucu sonrası tanı konan retroperitonyal metastazlar olabilir.

Malign EGHT'nin %90'ı erkeklerde görülür. Sakrokoksigeal lezyonlar genelde kadınlarda görülür. Teratomlar (benign EGHT) erkek ve kadınlarda aynı oranda görülür. Yine çocuklarda da benign ve malign lezyonlar kız ve erkeklerde aynı sıklıkta görülür. Çocukluk çağı GHT'lerinin %60'ından fazlası ekstragonadaldır ve EGHT çocukluk çağı kanserlerinin %3'ünü oluşturur (7).

Patofizyoloji

GHT ve teratomların sitogenetik ve patolojik özellikleri dikkate alındığında 5 alttip olarak sınıflandırma yapılabilir (Tip 1: infantlardaki teratoma/yolk-sak tümörler; tip 2: genç erişkinlerdeki seminom ve non-seminom; tip 3: yaşlılardaki spermatositik seminom (testiküler); tip 4: dermoid kist (ovaryen); tip 5: gestasyonel trofoblastik tümörler) (8).

Sadece tip 1 ve tip 2 GHT hem gonadlarda hem de ekstragonadal bölgelerde görülebilir (9). EGHT'nin anatomik dağılımı primordiyal germ hücrelerinin yolk kesesinden (proksimal epiblast) hindgut ve mezenterine oradan da her iki genital çıkıntıya yolculuklarıyla açıklanabilir.

Germ hücrelerinin malign dönüşümleri çok basamaklı genetik değişimlerin sonucudur. Bunlardan biri 12p kromozom kolunun bir veya birden fazla kopyasının oluşmasıdır (10). Hücrelerdeki genomik *imprinting* yani genlerin ekspresyonu parental köklere dayanır. Biparental paternde genomik *imprinting* somatik hücrelerde germ ailesinin erken evrelerinde silinir. Maternal ve paternal *imprinting* oogeneze ve spermatogeneze sırasında yeniden düzenlenir(9). Bütün tip 2 GHT'lerde *imprinting* silinmiştir (11). Tip 1 GHT'lerde ise anatomik bölge ve histolojiden bağımsız olarak kısmen silinmeler görülür. Buradan tip 1 GHT'lerin gelişimsel olarak kökenlerinin tip 2 tümörlerin aksine (primordiyal germ hücrelerinden köken alırlar) embriyonik kök hücrelere daha yakın olduğu anlaşılır. Tip1 GHT'lerin prekürsör hücreleri neoplastik germ hücrelerinden oluşan tümörler oluşturmazlar ve tip 2 hücrelerde görülen totipotens yoktur.

Germ hücreleri ve GHT'ler embriyonel kök hücrelerden köken alır. Ekstragonadal GHT'ler pluripotent embriyonel kök hücrelerden gelişirler, bunun nedeni embriyonun orta hattındaki germ hücre diferansiyasyonu sırasındaki koşullardır. GHT'lerinin öncülleri ekstragonadal bölgelerdeki embriyonel kök hücrelerden de gelişebilir. GHT türevlerinin embriyonik kök hücrelerden mi primitif germ hücrelerinden mi geliştiğini anlamak neredeyse imkansızdır. Tip 2 hücreler tip 1 GHT'lere göre daha sınırlı anatomik bölgelerde görülür. Bu köken aldıkları hücrelerden daha fazla farklılaştıkları şeklinde yorumlanabilir. Bu hücrelerin muhtemelen gonadlar dışında yaşam olasılıkları sınırlıdır. Bölgeye özgü özellikler (Y kromozomundan kodlanan testise özgü protein gibi) ve kök hücre faktörlerinin üretimi, neden tip 2 EGHT'lerin sınırlı anatomik bölgelerde görüldüğünü açıklayabilir (9).

Mediastinal EGHT'ler ile hematolojik malignensiler arasında belirgin ilişki mevcuttur (12). Her ne kadar, neden sadece mediastinal tümörlerde bu ilişkinin olduğu gösterilememişse de genetik çalışmalarda hem GHT hem de hematopoetik bileşenlerin klonal olarak ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (13,14). Yolk-sak tümörleri tipik olarak daha sık ilişkili görülse de diğer bileşenleri içeren

“...fark edildiklerinde lokal-ileri evrede veya metastatiktirler.”

tümörlerde de hematolojik malignensiler görülebilir. Megakaryositik veya monositik farklılaşma görülen akut miyeloid lösemi bu durumların neredeyse yarısında ilişkili hematolojik malignensidir. Diğer hematopoetik ve miyeloproliferatif bozukluklar daha az olarak görülebilir. Genetik olarak mediastinal EGHT ve hematolojik malignensiler arasındaki ilişki sıklıkla 12p kromozomal anomaliyle ilişkilendirilmiştir (13).

Klinik bulgular

Semptomatik olmadan önce EGHT'ler belli bir boyuta ulaşır. Öyle bölgelerde yerleşmişlerdir ki bu büyüme boyunca genellikle hayati fonksiyonları tehdit etmezler. Bu nedenle fark edildiklerinde lokal-ileri evrede veya metastatiktirler. Kitlelerin boyutu ve yerine göre belirtiler değişir. Bunlar aşağıda tek tek incelenecektir. Metastaz genellikle bölgesel lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiklere olur. Bu nadir tümörlerin klinik prezentasyonu ile ilgili en iyi veri Bokemeyer ve arkadaşlarının (11 merkez, 635 hasta) analizinden elde edilmiştir (15).

Mediastinal GHT

Mediastinum EGHTlerin %50-70'nin görüldüğü bölgedir. Histolojik olarak mediastinal EGHT gonadlardaki tümörlere benzer. Matür teratomlar mediastinal EGHT'lerin %60'ını oluşturur. Malign tümörlerde ise %40 seminomatöz, %60 nonseminomatöz tümörlerdir.

Mediastinal GHT'lerin çoğu klinik semptomlarla tanı alır. Dispne (%25), göğüs ağrısı (%23), öksürük (%17), ateş (%13), kilo kaybı (%11), vena kava superior sendromu (%6), halsizlik (%6), ağrı şikayetleri (%5) görülür (15).

İlk başvuruda %40-50 ihtimalle metastazlar bulunur. Seminomatöz tümörler daha çok lenf nodu metastazlarıyla birlikteyken nonseminomatöz tümörlerde sıklıkla akciğer metastazları görülür.

Nonseminomatöz (NS) mediastinal GHT'lerinin %70'inde alfa-fetoprotein (αFP), %40'ında da beta-humankoryonik gonadotropin (β-hCG) yüksekliği görülür.

Fizik muayenede mediastinal GHT'ler sessiz iken bazen havayollarında tıkanıklık ve plevral efüzyon gibi bulgulara rastlanabilir.

Retroperitonyal GHT

Tüm EGHT'lerin %25-40'ı retroperitonda görülür. Semptom verene kadar tümörler belli bir hacme ulaşırlar. Karın (%29) ve sırt ağrısı (%14) sıklıkla rastlanan belirtilerdir. Daha nadiren kilo kaybı (%9), ateş ve gece terlemeleri (%8), venöz tromboz (%9), ele gelen kitle (%10), skrotal ödem ve hidrosel (%5), jinekomasti (%5) görülebilir. Hastaların %50'sinde αFP, %75'inde β-hCG yükselmiştir. Metastaz hastaların %50'sinde görülür. Mediastinal EGHT'lerin aksine birçok bölgeye metastaz görülebilir (%26 vs %48) (15). Fizik muayenede sıklıkla büyük bir abdominal kitle ele gelir.

Intrakraniyel GHT

Genç erişkinlerin ve ergenlerin nadir görülen tümörleridir. Çoğunlukla epifiz ve suprasellar alanlarda yerleşiktirler. Yaş dağılımı ünimodaldır, genellikle erken puberte döneminde sıklık artar. Nongerminomatöz tümörler germinomlara göre daha erken yaşta görülürler.

Germinom en sık görülen intrakraniyel GHT'dir. Histolojik olarak ovaryen disgerminom ve testiküler seminom ile aynıdır. Germinomlar (ya da seminomlar) intrakraniyel GHT'lerin %60-70'inden sorumludurlar ve genellikle suprasellar bölgeye yerleşirler. Embriyonel karsinom, yolk-sak tümörleri ve koryokarsinomlar çoğunlukla epifizde yer alır. Kanada'da yapılan retrospektif bir çalışmada çocuklarda yıllık santral sinir sistemi (SSS) GHT insidansı 1,06/1.000.000 olarak bulunmuştur (germinom için 0,7/1.000.000, nonseminomatöz GHT için 0,3/1.000.000) (16). Germinomların çoğu suprasellar sistemden, nongerminomatöz GHT'lerin çoğu ise epifizden köken alır.

Epifiz tümörleri artmış kafa içi basıncına bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma ile tanılabılır. Entelektüel fonksiyonlarda bozulmalar, yürüme bozuklukları ve düşmeler, sfinkterik bozukluklar ve inkontinans sıklıkla görülür. Daha geç dönemlerde koreik hareketler ve ekstremitelerde spastik zayıflık ile ataksi görülebilir.

Suprasellar tümörlerde puberte prekoks, ön hipofiz disfonksiyonu ve/veya diabetes insipidus, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm görülebilir. Görme

“EGHT’lerde primer testis kanserinin ekarte edilmesi şarttır.”

keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, diplopi, obezite, psikoz ve obsesif-kompulsif belirtiler de bildirilmiştir.

Bu tümörlerde nörolojik ve endokrin değerlendirme gerekir.

Tanısal çalışmalar

Tam fizik muayene şarttır. Testisler muayene edilmeli mutlaka ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Skrotal US’de testiste anormallik görülürse testis kanseri akıldan çıkarılmamalıdır. Testisteki şüpheli kitlelerle orşiektomi ile tedavi edilir, zira primer kanser testiste olabilir ve testis kemoterapiye korunaklı bir alan sayılır. Özellikle retroperitondaki EGHT’lerde testislerde küçük şüpheli alanlar görülebilir. Bu olgulara orşiektomi uygulandığında %76 oranında canlı kanser veya skar dokusu tespit edilmiştir (6).

α FP ve β -hCG birçok EGHT’de artar. α FP yükselmeleri yol-kak tümörlerinde ve embriyonel karsinomlarda görülür, seminomlarda görülmez. Koryokarsinom, embriyonel karsinom ve seminomların bir bölümünde (<%10) β -hCG artar. Laktat dehidrogenaz (LDH) nonspesifik bir belirteçtir, ancak yüksekliği tümör yükü ile ilişkilendirilebilir. Tedavi öncesi tümör belirteçlerinin seviyeleri tespit edilmeli, tedavi süresince ve sonrasında düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Tümör belirteçleri tanı, evreleme ve prognostik açılarından önem taşır. İntrakraniyel GHT’lerde bazen serumda ve serebrospinal sıvıda α FP ve β -hCG yükselmeleri görülebilir.

Hastalığın yayılımı bilgisayarlı tomografi (BT) ile en iyi şekilde tespit edilir. GHT’lerin metastatik özellikleri nedeniyle abdomen, pelvis, toraks ve supraklaviküler alanı içerecek şekilde BT taraması yapılır.

İntrakraniyel EGHT’ler BT veya manyetik rezonans (MR) ile görüntülenebilir. İlk evrelemede (18)floro-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) BT’ye bir üstünlük sağlamaz. Tedavi sonrası yeniden evreleme aşamasında negatif FDG-PET sonucu seminomatöz GHT’lerde fibrotik rezidif kitleleleri öngörebilir. Yine primer tümöründe teratom bileşeni olmayan NSGHT’lerde de

tedavi sonrası fibrotik rezidüel kitle tanısının yardımcı olabilir (17).

Tedaviye başlamadan önce tümörün histolojisi bilinmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya doku biyopsisi yapılabilir. İİAB’nin tanısal değeri gösterilmiştir (18,19). EGHT tiplerinin her birinin ayrı morfolojik karakteri vardır. Bir veya daha çok belirgin çekirdekçikli, büyük ve nonkohezif hücrelerden oluşan seminomatöz tümörler kolaylıkla tanınır. Nonseminomatöz tümörlerden aspirasyon biyopsisi yapıldığında birden çok GHT alttipi birarada görülebilir ve tanıyı zorlaştırabilir. Sitolojik görünüm immünohistokimya ile değerlendirilebilir (18). Genellikle doku biyopsisi gerekir. Tümörün boyutu, yerleşimi, yayılımına bağlı olarak kor, insizyonel veya eksizyonel biyopsi teknikleri kullanılabilir. İntrakraniyel germinomlar için İİAB kullanılabilir. Bu tip tümörlerin görüntüleri diğer tümörlere benzerdir. Modern nöroşirürjide kullanılan navigasyon yöntemleri ile stereotaktik biopsi güvenli hızlı bir tanı sağlar.

Patolojik inceleme sonunda tanı alan alttipilerin gonadal tümörlerden farkı yoktur.

Primer testiküler “burned-out” tümör

EGHT’lerde primer testis kanserinin ekarte edilmesi şarttır. Özellikle retroperitonyal EGHT tanısı öncesi retroperitonun testis tümörü metastazlarının primer sahası olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi kullanımı ile EGHT’lerin ciddi bir oranının testiküler tümörlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır (20). Primer retroperitonyal EGHT’lerin çok nadir ve hatta varolmayan bir antite olduğu ve bunların testiste bulunan hali hazırda canlı veya *burned-out* tümörlerin metastazları olduğu da ileri sürülmüştür. Retrospektif bir çalışmada primer EGHT nedeniyle tedavi edilmiş ve klinik bulgular sonucu orşiektomileri yapılmış 25 hastanın üçünde aktif tümör, dördünde intratübüler germ hücreli neoplazi, onkisinde skar dokusu, üçünde skleroz, birinde hem skleroz hem fibrozis ve ikisinde tek başına fibrozis görülmüştür.⁶ Yine iki farklı grup testiküler *burned-out* tümörün patolojik delillerini beşer hastalık küçük serilerde bildirmişlerdir (5,21).

Özellikle retroperitonyal veya nonseminomatöz EGHT’liler ve primer mediastinal EGHT’li hastalarda metakron testis tümörü riski yüksektir. 645 hastanın verilerinin değerlendirilmesinde tanıdan sonra 10 yıl için

de metakron testis kanseri kümülatif riski %10,3 olarak bildirilmiştir (22).

EGHT’li 68 hastalık Norveç serisinde sistematik bilateral testis biyopsileri alındığında hastaların 21’inde (%31) testiküler karsinoma-in-situ tespit edilmiştir (23). Bu hastaların çoğu retroperitonyal tümürlü hastalarken, 15 mediastinal EGHT hastasının da 3’ünde karsinoma-in-situ görülmüştür. Bu çalışmadaki hastalarda kemoterapi sonrası %7 oranında metakron testis kanseri oluşmuştur.

Spontan histopatolojik kanser regresyonunun mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Melanom, böbrek kanseri, ve meme kanserlerinde de spontan regresyon görülür. Hücre aracılı bağışıklığın (*cell mediated immunity*) bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Testiküler tümör regresyonunda bağışıklık aracılı gözetimin (*immune mediated surveillance*) de rolü olabilir de bu henüz delillendirilememiştir. Her EGHT’nin, özellikle de retroperitonyal EGHT’lerin primer testiküler *burned-out* tümörün metastazı olma olasılığı akıldan çıkarılmamalı, şüpheli testiküler durumlarda orşiektomi yapılmalıdır.

Tedavi

Tedavi planlaması EGHT’nin yerleşimi, histolojik tipi, yaygınlığı ve risk değerlendirmesine göre yapılır.

Mediastinal GHT’de tedavi

Bokemeyer ve arkadaşlarının Avrupa ve ABD verilerini değerlendirdiği çok merkezli çalışmada sisplatin tabanlı tedavi ile ekstragonadal mediastinal seminomda %88 oranında hastaliksız sağkalım gösterilmiştir (24). Primer retroperitonyal hastalıkla mediastinal seminom arasında sağkalım farkı yoktur. Primer radyoterapi ile hastalık rekürsünde artış tespit edilmiştir. Dört kür sisplatin, etoposid ve bleomisin (BEP) kemoterapisi mediastinal seminom için standart tedavidir. Büyük kitlelerin varlığında radyoterapi sonradan kullanılabilir.

Nonseminomatöz mediastinal GHTler için 4 kür BEP ilk seçilecek kemoterapidir. Tümör belirteçlerinin normale inmemesi halinde ikinci veya kurtarma kemoterapilerine başvurulabilir. Kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin varlığında cerrahi seçenek önerilir. Histopatolojik olarak canlı tümör içeren rezidif lezyonlarda adjuvan kemoterapi verilir. Primer mediastinal nonseminomatöz tümörlerin değerlendirildiği çok merkezli

*“Gerek seminomlarda,
gerekse nonseminomlarda
retroperitonyal EGHT’nin
tedavisinde ilk seçenek BEP
kemoterapisidir.”*

bir çalışmaya 287 hasta dahil edilmiş ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım %44 olarak hesaplanmıştır (15). Fizzazi ve arkadaşlarının tek merkezli çalışmasında mediastinal EGHT’li 29 hastanın 11 (%39)’inde metastaz görülmüştür (25). Kemoterapi ve sonrasında uygulanan cerrahilerle 19 (%66) hastada tam remisyona bildirilmiştir. Ancak 89 aylık takip sonunda 10 hastada hastaliksız sağkalım devam etmiştir. Alman araştırmacılar ilk seçenek olarak VIP (etoposid, ifosfamid, sisp-latin) kemoterapisi uyguladıkları bir grupta %64 iki yıllık hastaliksız sağkalım bildirmişlerdir (26). Bu grupta tedaviye bağlı yan etkilerin fazlalığı dikkat çekmiştir. Kemoterapi sonrası rezidif kitlelere uygulanan cerrahi sonrasında mediastinal nonseminomatöz kanserlerin %57’sinde canlı tümör hücreleri görülmüştür (27). Bokemeyer ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası cerrahiye giden 143 hastasında ise %35 oranında canlı hücre görülmüştür (15).

İndiana Üniversitesi’nden bildirilen 158 hastalık seride primer mediastinal EGHT’lerde postkemoterapi cerrahi sonrasında canlı germ hücreli veya germ hücreli olmayan kanser varlığının ve tümör belirteçlerinin yüksek kalmasının sağkalım için bağımsız değişkenler olduğu görülmüştür (28). Postkemoterapi cerrahi ile rezidüel lezyonlarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım Kang ve arkadaşlarının çalışmasında %60’a kadar çıkmıştır (27). Birinci kemoterapi sonrası relaps veya kemoterapi sırasında progresyon durumlarında prognoz kötüleşmektedir. Yüksek doz kemoterapi (beraberinde otolog kemik iliği nakli olsun ya da olmasın) ile kurtarma tedavisi sonrasında sağkalım %11-14 arasındadır (29,30).

*“Sakrokoksigeal EGHT’ler
çoğunlukla yenidoğan, infant
ve çocukluk döneminde
görülen tümörlerdir.”*

MD Anderson Cancer Center 1998-2005 yılları arasında kemoterapi ve cerrahi ile tedavi edilmiş 34 primer mediastinal EGHT hastasında ortalama 56,5 ay takipte %54 sağkalım elde edilmiştir (31). Bu çalışmada progresyonsuz sağkalıma negatif etki eden üç faktör üzerinde durulmuştur: yolk-sak tümörü haricindeki histopatoloji, β -hCG>1000 mIU/ml, mediasten dışında hastalık varlığı. Bir den fazla risk faktörü olan hastaların relaps ve ölüm riskleri daha yüksek bulunmuştur (31).

Çocuklarda mediastinal EGHT tedavisi erişkinlerden farklı değildir. Kemoterapi ve rezidif tümörlere agresif cerrahi yaklaşımla Billmire ve arkadaşları 36 mediastinal EGHT’li çocukta 4-yıllık sağkalımın %70’e ulaştığını bildirmişlerdir (32). Bu seride onbeş yaşından büyük erkek çocuklarda tümör progresyonu sonrası ölüm oranları artmaktadır.

Retroperitonyal EGHT’de tedavi

Gerek seminomlarda, gerekse nonseminomlarda retroperitonyal EGHT’nin tedavisinde ilk seçenek BEP kemoterapisidir. Elli iki retroperitonyal seminomatöz EGHT’nin kemoterapiyle 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %77 olarak bildirilmiştir (17). Bu rakam primer mediastinal EGHT’lerde elde edilenden biraz düşüktür. Küçük kitleli seminomlarda radyoterapinin de bir seçenek olabileceği bildirilmişse de, tek başına radyoterapinin başarısı kemoterapiye göre düşüktür (24).

Nonseminomatöz tümörlerde 5 yıllık toplam sağkalım oranları retroperitonyal EGHT’de primer mediastinal EGHT’de olduğundan düşüktür (%45 vs %62). Hastaliksız sağkalım ise bu iki lokalizasyondaki tümörlerde birbirine yakındır (%44 vs %45) (15). NSGHT’lere uygulanan kemoterapi sonrası geride kalan rezidif kitleler çıkarılmalıdır. Bokemeyer serisinde postkemoterapi cerrahi uygulanan 101 rezidüel kitlenin %25’inde retroperitonda canlı tümör %16’sında matür teratom görülmüştür (15).

Sakrokoksigeal EGHT’de tedavi

Sakrokoksigeal EGHT’ler çoğunlukla yenidoğan, infant ve çocukluk döneminde görülen tümörlerdir. Yenidoğan döneminde en sık görülen solid tümör sakrokoksigeal teratomdur. Malign tümörlere de rastlanabilir. Dikkatli bir yaklaşım gerektirirler zira bu tümörler yenidoğanda %10-20 olasılıkla, 2 aylıktan büyüklerde ise %67 olasılıkla malign dönüşüm gösterebilir. Ele gelen sakrokoksigeal kitlenin diğer organlarla ilişkisi ve olası metastazları radyolojik olarak

görüntülenmelidir. Retrospektif bir analizde 79 sakrokoksigeal GHT’nin 62(%78)’i benign olarak değerlendirilirken 17(%22)’sinde malign yolk-sak elemanları tespit edilmiştir. Ortalama tanı yaşı malign hastalarda benign hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.³³ Teratomlarda sağkalım %90 seviyesindedir (34). Sakral veya abdominosakral cerrahi tedavinin en önemli bileşenidir. Metastaz yapmamış malign kitlelerde cerrahi tek başına yeterli sağaltımı sağlayabilir (7,34). Benign teratomların tekrarlama olasılığı yüksek olduğundan yıllarca yakın takip gerekir. Modern kemoterapilerle malign lezyonlarda da başarı yükselmiştir (7).

İntrakraniyel GHT’de tedavi

SSS’deki GHT’lerin tedavisi teknolojiyle birlikte gelişmektedir. Germinomlarda radyoterapi sonrası relapsız uzun dönem sağkalım %90’lardadır. Ancak radyoterapi nörolojik hasara yol açabilir. Bu nedenle radyasyon dozunu azaltmak amaçlı kemoterapi + radyoterapi protokolleri üzerinde çalışılmıştır. Ancak kemoterapinin geç yan etkileri de sorun yaratabilmektedir. Kombine tedavi minimal endokrinopati ve minimal nörokognitif disfonksiyonla halen kabul gören bir yaklaşımdır (7).

Germinomlarda 5 yıllık sağkalım %96, matür teratomlarda %100, immatür teratomlarda %67 ve β -hCG salgılayan germinomlarda %38 olarak bildirilmiştir. En düşük sağkalım oranları embriyonel karsinom, koryokarsinom ve yolk-sak tümörlerindedir (35).

İntrakraniyel germinomlarda primer bölgeye 50 Gy dozlarında radyoterapi uygulamasıyla >%90 sağkalım elde edilmiştir (37). Rogers ve arkadaşlarının derlemesinde 25 yıllık sonuçlar incelenmiş ve sadece radyoterapi ile tedavi edilmesi planlanan germinomlarda azaltılmış dozda radyoterapi + boost tedavisinin kraniyospinal radyoterapinin yerine geçmesi gerektiği vurgulanmıştır (37).

Japonya’da cerrahi ablasyon sonrası histolojik değerlendirme yapıp radyoterapi ± kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda germinom ve teratomlarda 10 yıllık sağkalım %93 seviyesine kadar yükselmiştir. Ancak sade malign GHT (embriyonel karsinom, yolk-sak tümörü, koryokarsinom) hastalarında 3 yıllık sağkalım oranı %27’dir (38). Sade germinomlarda etoposid-sisplatin, diğer GHT’lerde ifosfamid-sisplatin-etoposid ve takiben ilgili alana düşük doz radyoterapi verilmesiyle %93 beş yıllık sağkalım bildirilmiştir (39). Dördüncü yıl sonunda çocuklarda zeka sorunu görülmemiştir.

İntrakraniyel nongerminomatöz GHT'lerde optimum tedavi konusu halen tartışmalıdır. Nongerminomatöz tümörlerde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleri olarak sunulabilmektedir. Yoğun sisplatin ve siklofosamid tabanlı kombinasyon tedavisi monoterapi olarak hastaların üçte birinde etkilidir (40). Radyoterapiyi de içeren kurtarma tedavileri rekürren hastalıkta %75 5 yıllık sağkalım sağlayabilmektedir. Bir diğer seçenek de rezidüel tümörün tam eksizyonu öncesi uygulanan kombine kemoradyoterapiyi içeren adjuvan tedavidir (41). Neoadjuvan tedavi sonrası 11 hastanın 9'u tam remisyondayken, rezidüel kitlelerin eksizyonunun yapılmasını takiben 8 yıllık takipte dokuz hastadan sadece biri kaybedilmiştir.

EGHT'lerde Cerrahi

Bugün halen kemoterapi sonrası rezidüel kitlenin histolojik yapısını öngörmemizi sağlayacak görüntüleme yöntemi mevcut

“Teratomların sadece cerrahiyle de tedavi edilebileceği unutulmamalı ve cerrahi primer tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır.”

değildir. Bu nedenle radyolojik olarak gösterilebilen tüm rezidif kitlelere cerrahi önerilmektedir. Nonseminomatöz tümörlerde rezidüel kitlelerin çıkarılması standart tedavidir (7). Kitlenin çıkarılmasının yanında etkilenmiş olabilecek tüm vazgeçilebilir organlar da çıkarılmalıdır. Mediastinal GHT'lere genelde ortahat sternotomiyle ve bazen de torakotomiyle yaklaşılr. Rezeksiyona perikard ve timus sıklıkla dahil edilir. Aortik tutulum olduğunda aort protezi kullanılabilir. Rezidif retroperitoneyal tümörlerde ise orta hattan

laparotomi insizyonu yapılır. Primer testisküler kanserler gibi tedavi edilirler (7).

Epifiz tümörleri için oksipital transtentoryal veya supraserebellar infratentoryal yaklaşım kullanılır.

Teratomların sadece cerrahiyle de tedavi edilebileceği unutulmamalı ve cerrahi primer tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır(7).

Sonuç

EGHT'ler özgün tümörlerdir. Gonadal germ hücreli tümörlere göre daha agresif bir seyirleri vardır. Özellikle yüksek tümör yükü, kemoterapi dirençleri, cerrahinin zorluğu ve hematolojik malignansilerle ilişkileri nedeniyle mediastendeki nonseminomatöz GHT'ler en kötü prognoza sahip olanlardır (42). Sisplatin bazlı kemoterapi ve cerrahi, tedavide önemli rol oynar. Nadir bir hastalık olması nedeniyle EGHT konusundaki klinik araştırma birikimi henüz yeterli seviyede değildir.

Kaynaklar

- Goss, P. E., Schwertfeger, L., Blackstein, M. E. et al: Extragenadal germ cell tumors. A 14-year Toronto experience. *Cancer* 1994;73(7):1971-9.
- Hasle, H., Mellempgaard, A., Nielsen, J. et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995;71(2):416-20.
- Stang, A., Trabert, B., Wentzensen, N. et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl* 2012;35(4):616-25.
- Trama, A., Mallone, S., Nicolai, N. et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(2):159-69.
- Comiter, C. V., Renshaw, A. A., Benson, C. B. et al. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996;156(1):85-8.
- Scholz, M., Zehender, M., Thalmann, G. N. et al. Extragenadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13(1):121-4.
- Roeleveld, T. A., Horenblas, S.: Extra-Gonadal Germ Cell Tumors. In: *Cancer of Testis*. Edited by M. P. Laguna: Springer-Verlag London Limited, 2010 pp.245-52.
- Oosterhuis, J. W., Looijenga, L. H.: Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005;5(3):210-22.
- Oosterhuis, J. W., Stoop, H., Honecker, F. et al. Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. *Int J Androl* 2007;30(4):256-63; discussion 263-4.
- Bosl, G. J., Ilson, D. H., Rodriguez, E. et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(5):349-55.
- Szabo, P. E., Mann, J. R.: Biallelic expression of imprinted genes in the mouse germ line: implications for erasure, establishment, and mechanisms of genomic imprinting. *Genes Dev* 1995;9(15):1857-68.
- Hartmann, J. T., Nichols, C. R., Droz, J. P. et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1995;9(15):1857-68.
- Downie, P. A., Vogelzang, N. J., Moldwin, R. L. et al. Establishment of a leukemia cell line with i(12p) from a patient with a mediastinal germ cell tumor and acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res* 1994;54(18):4999-5004.
- Ladanyi, M., Samaniego, F., Reuter, V. E. et al. Cytogenetic and immunohistochemical evidence for the germ cell origin of a subset of acute leukemias associated with mediastinal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(3):221-7.
- Bokemeyer, C., Nichols, C. R., Droz, J. P. et al. Extragenadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1864-73.
- Keene, D., Johnston, D., Strother, D. et al. Epidemiological survey of central nervous system germ cell tumors in Canadian children. *J Neurooncol* 2007;82(3):289-95.
- Spermon, J. R., De Geus-Oei, L. F., Kiemeny, L. A. et al. The role of (18) fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int* 2002;89(6):549-56.
- Chao, T. Y., Nieh, S., Huang, S. H. et al. Cytology of fine needle aspirates of primary extragonadal germ cell tumors. *Acta Cytol* 1997;41(2):497-503.
- Ustun, M., Heilo, A., Fossa, S. et al. Ultrasound-guided fine needle cytology of retroperitoneal masses in patients with malignant germ cell tumours: diagnosis and therapeutic impact. *Eur Urol* 2002;42(3):221-8; discussion 228.
- Saltzman, B., Pitts, W. R., Vaughan, E. D., Jr. Extragenadal retroperitoneal germ cell tumors without apparent testicular involvement. A search for the source. *Urology* 1986;27(6):504-7.
- Fabre, E., Jira, H., Izard, V. et al. 'Burned-out' primary testicular cancer. *BJU Int* 2004;94(1):74-8.
- Hartmann, J. T., Fossa, S. D., Nichols, C. R. et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(22):1733-8.
- Fossa, S. D., Aass, N., Heilo, A. et al. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol* 2003;14(9):1412-8.
- Bokemeyer, C., Droz, J. P., Horwich, A. et al. Extragenadal seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001;91(7):1394-401.
- Fizazi, K., Culine, S., Droz, J. P. et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: results of modern therapy including cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;16(2):725-32.
- Bokemeyer, C., Schleucher, N., Metzner, B. et al. First-line sequential high-dose VIP chemotherapy with autologous transplantation for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumours: a prospective trial. *Br J Cancer* 2003;89(1):29-35.

27. Kang, C. H., Kim, Y. T., Jheon, S. H. et al. Surgical treatment of malignant mediastinal nonseminomatous germ cell tumor. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):379-84.
28. Kesler, K. A., Rieger, K. M., Hammoud, Z. T. et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):371-8.
29. Hartmann, J. T., Einhorn, L., Nichols, C. R. et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1641-8.
30. De Giorgi, U., Demirer, T., Wandt, H. et al. Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. *Ann Oncol* 2005;16(1):146-51.
31. Rodney, A. J., Tannir, N. M., Siefker-Radtke, A. O. et al. Survival outcomes for men with mediastinal germ-cell tumors: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Urol Oncol* 2012;30(6):879-85.
32. Billmire, D., Vinocur, C., Rescorla, F. et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001;36(1):18-24.
33. Sebire, N. J., Fowler, D., Ramsay, A. D. Sacrococcygeal tumors in infancy and childhood; a retrospective histopathological review of 85 cases. *Fetal Pediatr Pathol* 2004;23(5-6):295-303.
34. Rescorla, F. J., Sawin, R. S., Coran, A. G. et al. Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998;33(2):171-6.
35. Brandes, A. A., Pasetto, L. M., Monfardini, S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000;26(4):233-42.
36. Maity, A., Shu, H. K., Janss, A. et al. Craniospinal radiation in the treatment of biopsy-proven intracranial germinomas: twenty-five years' experience in a single center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(4):1165-70.
37. Rogers, S. J., Mosleh-Shirazi, M. A., Saran, F. H. Radiotherapy of localised intracranial germinoma: time to sever historical ties? *Lancet Oncol* 2005;6(7):509-19.
38. Matsutani, M., Sano, K., Takakura, K. et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86(3):446-55.
39. Aoyama, H., Shirato, H., Ikeda, J. et al. Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002;20(3):857-65.
40. Kellie, S. J., Boyce, H., Dunkel, I. J. et al. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004;22(5):846-53.
41. Kochi, M., Itoyama, Y., Shiraishi, S. et al. Successful treatment of intracranial nongerminomatous malignant germ cell tumors by administering neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy before excision of residual tumors. *J Neurosurg* 2003;99(1):106-14.
42. Albany, C., Einhorn, L. H. Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol* 2013;25(3):261-5.