

# ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ

## NİLGÜN YARIŞ\*

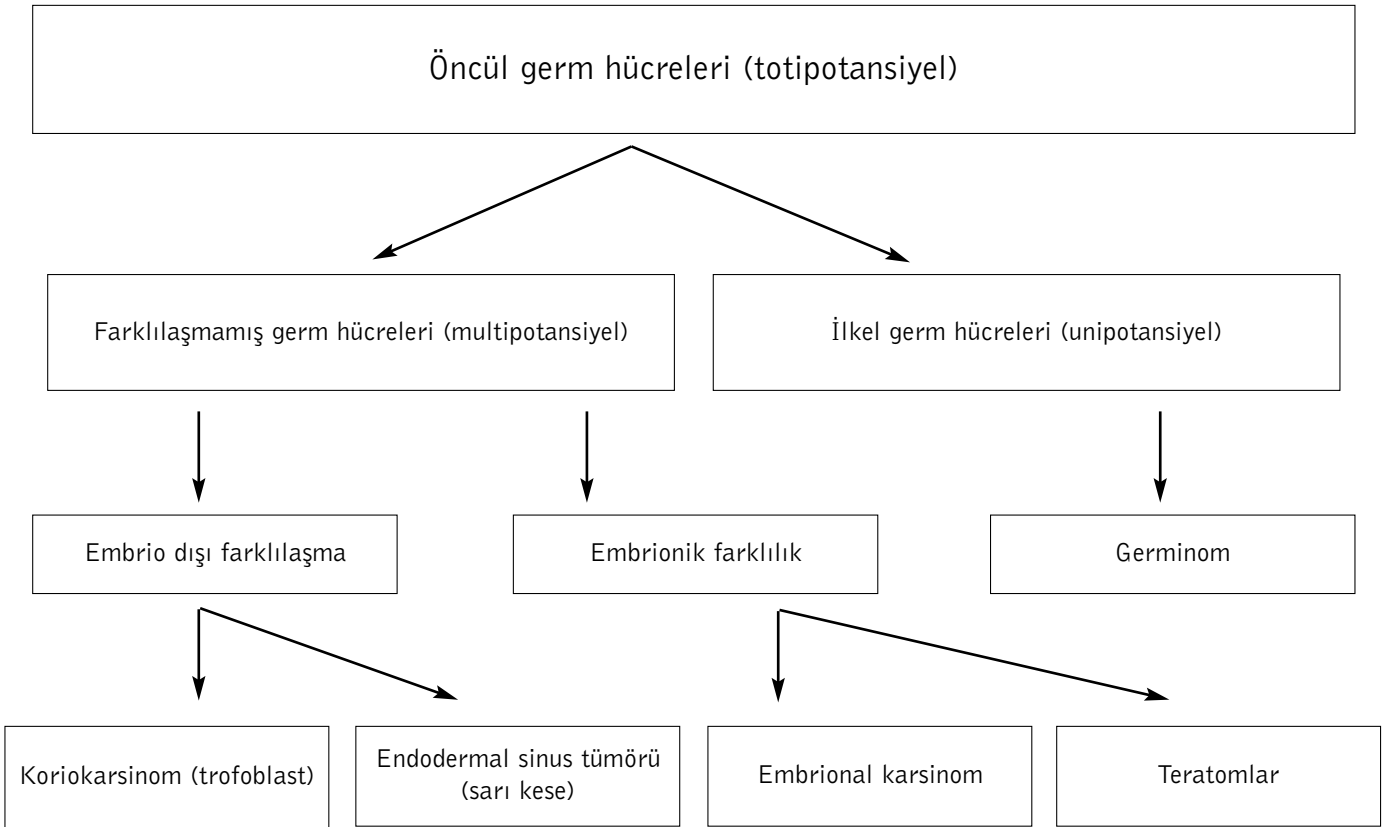
### EPİDEMİYOLOJİ- ETİYOLOJİ-GENETİK

Germ hücreli tümörler (GHT) çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık üç yaş altı ve 12 yaş üstünde görülür. Kız erkek oranı genel olarak eşit olmakla beraber yaşa, tümörün lokalizasyonuna ve histolojik tipine göre değişkenlik gösterir.

Germ hücreli tümörler öncül (primordial) germ hücrelerinden köken alır. Öncül germ hücreleri çeşitli embrionik ve embrio dışı (stromal) yapılara farklılaşma kapasitesine sahip ("totipotent") hücreler olup, normalde sperm ve ovumu oluşturmaya yönelmiştir. Öncül germ hücreleri ilk kez embrionun 4. haftasında sarı kesede ortaya çıkar ve arka barsak çevresinden dolaşarak ileride gonadları oluşturacak olan genital kabartıya göç eder. Bu hareket germ hücreleri üzerindeki c-kit reseptörü ve onun bağlayıcısı kök hücre faktörü ("steel faktör") sayesinde gerçekleşir. Genital kabartıya göç eden germ hücrelerinin malign trans-

formasyonu ile gonadal germ hücreli tümörler oluşur. C-kit ekspresyonundaki yetersizlik gibi nedenlerle germ hücreleri hedefine ulaşamaz ve göç yolunda kalabilir, veya göç normalden farklı bir yönde gerçekleşebilir. Hedefine ulaşmayan veya anormal bölgelere göç eden germ hücre kalıntılarında gonad dışı bölgelerde (mediasten, abdomen, pelvis, pineal bölge) germ hücreli tümörlerin meydana geldiği kabul edilmektedir.

Tümörün köken aldığı öncül germ hücrelerinin gelişim evresine göre ve embrionik-embrio dışı dokulara farklılaşma kapasitesine göre farklı germ hücreli tümörler oluşur. (Şekil 1). Embrionik farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden embrional karsinom ve teratomlar, embrio dışı yapılara farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden koriokarsinom ve endodermal sinüs tümörü, farklılaşma kapasitesine sahip olmayan ilkel germ hücrelerinden ise germinomlar meydana gelir.



ŞEKİL 1. Germ Hücreli Tümörlerin Histogenezisi

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bölümü

Erkek yalancı hermafroditizmi, androjen cevapsızlığı sendromu, 5· redüktaz eksikliği gibi interseks hastalıklarında ilerleyen yaşla birlikte gonadal GHT gelişme riski artmaktadır. Örneğin androjen cevapsızlığı sendromunda risk 20 ve 30 yaşlarında sırasıyla %3.5 ve %22'dir Bu nedenle bu çocuklarda gonadektomi önerilmektedir. Gonadal disgenezilerde de %10-%50 oranında gonadablastom ve germinom gelişim riski olduğundan erken dönemde gonadektomi önerilmektedir. Disgenetik gonada sahip olan kızlarda tanı adolesan yaşa kadar gecikebilmektedir. Bu nedenle gonadoblastom ve disgerminom tanısı alan çocukların gonadal disgenezi yönünden incelenmesi önerilmektedir. Klinefelter sendromunda (47 XXY) gonad dışı germ hücreli tümör gelişim riski artmıştır. Mediastinal germ hücreli tümörlü hastaların yarıya yakınında Klinefelter sendromu rapor edilmektedir. GHT'li erkeklerin %10'unun 47XXY olduğu görülmüştür. Bu oran normal populasyonda %0.16'dır. İnmemiş testislerde de normalden 30-50 kat fazla testiküler GHT (seminom, embrional karsinom) gelişim riski vardır. Testisteki unilateral GHT'lerin %10'u bilateral GHT'lerin %45'i inmemiş testisle ilişkilidir. İntraabdominal testislerde bu risk daha da yüksektir. İnmemiş testisin 18 aydan önce indirilmesinin riski azalttığı bildirilmiştir.

Adolesanda görülen gonadal (testis ve over) GHT'lerinin çoğu aneuploid olup %75-80'inde izokromozom 12p tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra 13. kromozom kaybı (%25-40), 21.kromozomda (%40-45) ve 1.kromozomda artış (%30-35) bildirilmiştir. Küçük çocuklardaki malign GHT'lerin çoğu diploid veya tetraploiddir. Bunların %80-100'ünde 1p36 delesyonu belirlenmiştir. Bazı vakalarda 6q24 ve 1p kaybı, kazanılmış 20q ve 1q bildirilmiştir. Ekstragonadal GHT'lerden intrakranial teratomlarda X kromozom kopya sayısında artış, pineal germinomların bazılarında i(12p) tanımlanmıştır. Mediastinal GHT'lerin çoğu diploid veya teraploiddir. Malign mediastinal GHTleri(12p) dahil adolesan testiküler germ hücreli tümörlerde bildirilen diğer kromozomal değişiklikler görülebilmektedir.

## PATOLOJİ

Çocukluk çağı germ hücreli tümörler/lerinin patolojik

Tablo I. Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümörleri

<b>I. Teratomlar:</b>
A. Matür Teratom
B. İnmatür Teratom
C. Malign Teratom
<b>II. Germinom / Disgerminom/ Seminom</b>
<b>III. Embrional karsinom</b>
<b>IV. Endodermal sinus tümörü</b>
<b>V. Koriokarsinom</b>
<b>VI. Gonadoblastom</b>
<b>VII. Poliembrioma</b>
<b>VIII: Mikst Germ Hücreli Tümörler</b>

sınıflamasında yaygın olarak Dehner ve arkadaşları tarafından 1983'de önerilen sistem kullanılmaktadır. Bu sınıflama 1993'de Ablin ve Isaacs tarafından daha da sadeleştirilmiştir (Tablo I).

## TERATOM

Teratom over ve ekstragonadal bölgelerde en sık görülen GHT'dir. Yaklaşık 1/3'ü sakrokoksigeal bölgede görülür. Üç germ yaprağına (endoderm, ektoderm, mezoderm) ait dokuları içeren bir tümördür. Tümör dokusunda cilt ve ekleri, yağ dokusu, beyin, kemik, kıkırdak, diş, intestinal epitel, intestinal bez yapıları izlenebilir. Bazı dokular ise sadece belli bölgelere özgün olarak görülür. Örneğin hematopoetik, pankreatik ve pitüter dokular mediastinal teratomlarda görülebilirken diğer bölgelerde oldukça nadirdir. Tümördeki komponentler biyolojik olarak aktif olup enzim, hormon aktivitesi gösterebilir. Gonadal teratomlar kapsüllü olup gonad dışındakilerde kapsül aşikar değildir. Teratomlar makroskopik olarak solid ve kistik alanlar içerebilir. Tümör tamamen matür dokuları içeriyorsa "matür teratom", beraberinde özellikle nöroepitelium omak üzere inmatür dokular da varsa "inmatür teratom" şeklinde ifade edilmektedir. İnmatür teratomlar, inmatür dokunun miktarına göre 1'den 3'e kadar derecelendirilir. Histopatolojik incelemede küçük büyütme (x40) ile inmatür elementler ve nöroepitel en fazla 1 alanda izlenir ise 1.seviye, 2-3 alanda izlenir ise 2. seviye, 4 ve daha fazla alanda izlenir ise 3. seviye kabul edilmektedir. Bu derecelendirmenin özellikle over kökenli teratomlarda prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Over teratomlarında peritonda ve/veya lenf nodlarında matür glial elementlerden oluşan nodüller bulunabilir. Bu durum "gliomatozis peritonii" olarak adlandırılır. Tümörün evresini ve prognozu etkilemez

Teratomlarda öncelikle endodermal sinus tümörü olmak üzere malign germ hücre elementleri bulunabilir. Bu takdirde "malign teratom" olarak adlandırılmaktadır. Tanıda serumdaki tümör belirleyicilerinin yüksek olması faydalı olabilir. Dört yaş üstündeki teratomların %50'de malign komponentlerin mevcut olduğu saptanmıştır. Bazen endodermal sinus tümörü komponenti çok küçük olabildiğinden ve -fetoprotein (AFP) ile boyanmayabildiğinden kolaylıkla gözden kaçabilmektedir.

## GERMİNOM

Overler ve santral sinir sisteminde en sık görülen GHT'dür. Testiste ve nadiren mediastende de görülür. Overdeki disgerminom, testisteki seminom olarak adlandırılır. Seminom asıl olarak genç erişkin yaşta görülmekle birlikte özellikle inmemiş testisle birlikte çocuklarda da görülebilmektedir. Germinom kapsüllü bir tümördür. Fibroz doku bantlarıyla ayrılmış kümeler halinde tümör hücreleri ve değişken miktarda lenfositler izlenir. Tümör içinde dev hücre içeren granuloimler görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak plesental alkalen fosfataz (PLAP) ve c-Kit ile kuvvetle pozitif boyanır. Tümörde insan korionik

gonadotropininin , altünitesi (,HCG) ile (+) boyanan sınıtyotrofoblast benzeri dev hücreler bulunabilir, ancak bu prognozu değiştirmez. Tümörde sitotrofoblastların bulunduğu embrional karsinom adacıklarına rastlanabilir. Bu durumda prognoz daha kötüdür.

### ENDODERMAL SİNÜS TÜMÖRÜ

Küçük çocukta en sık görülen malign GHT'dir. Gonadal ve gonad dışı yerleşimli olabilir. Adelosanda gonad dışı bölgelerde saf olarak bulunması nadirdir, ancak mikst tipin komponenti olarak bulunabilir. Dört patolojik tipi olup psödopapiller tip ve retiküler tip çocukta en sık görülenleridir. Küçük, undiferansiye embrional hücreler ve yıldız şeklinde mezodermal hücrelerden oluşan bir tümördür. Santral yerleşimli küçük kan damarları ve onu kuşatan iki sıra tümör hücrelerinden oluşan "Schuller-Duval" cisimcikleri tipiktir. Yassı hücrelerle kaplı küçük kaviteler oluşturan kistik yapılar bulunabilir. Tümör hücrelerinin sitoplazmasında ve hücre dışında, PAS(+) eozinofilik globüllerde AFP pozitifliği saptanabilir. Serum AFP düzeyi genellikle yüksektir. Fakat AFP seviyesi ile prognoz arasında ilişki yoktur.

### EMBRİONAL KARSİNOMA

Çocuklarda nadiren saf formda görülür. Genellikle mikst germ hücreli tümörün komponenti olarak bulunur. Vaküollü, pembe, zengin sitoplazmalı poligonol hücreler az miktardaki stroma içinde tabakalar, tübüller ve papiller yapılar oluşturur. Değişik miktarlarda santral nekroz izlenir. Diğer germ hücreli tümörlerden farklı olarak immunohistokimyasal olarak CD30 ile pozitif boyanır. Hastaların %60'ında ,-HCG yüksektir. PLAP pozitifliği de saptanabilir.

### KORİOKARSİNOMA

Mikst germ hücreli tümör komponenti olarak bulunması dışında nadirdir. Yenidoğan döneminde saptanan koriokarsinom hemen daima maternal veya plental trofoblastik primer tümörün metastazına bağlıdır. Oldukça hemorajik bir tümördür. Mikroskopik olarak sitotrofoblastik ve sınıtyotrofoblastik hücrelerin görülmesi tanının doğrulanması için gereklidir. Sınıtyotrofoblastik elemanlar ,-HCG ile(+) boyanır.

### GONADOBLASTOMA

Bening bir tümördür. Fenotipik olarak dişi görünümü fakat Y kromozomunun en azından bir kısmını taşıyan disgenetik gonadlı çocuklarda görülür. Hem germ hücrelerinde hem de seks kordonu hücrelerinde proliferasyon izlenir. Tümörde kalsifikasyonlar görülebilmektedir. Germ hücreleri PLAP ile pozitif boyanır. Gonadoblastomlardan sıklıkla disgerminom gelişmektedir.

### MİKST MALIGN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER:

GHT'lerin %10-40'ının mikst histolojili olduğu belirlenmiştir. Tümörde çeşitli benign ve malign elementler bir

arada bulunur. İçerdiği komponente göre serumda AFP, ,-HCG, PLAP pozitifliği saptanabilir. En hakim komponente göre isimlendirilmesi de önerilmektedir.

### KLİNİK

Klinik ve biyolojik özellikler patolojinin yanı sıra tümörün lokalizasyonuna, evresine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişmektedir. Kız/erkek oranı genel olarak 1.1/1'dir. GHT'ler gonadlarda (testis, over), ekstragonadal bölgelerde (sakrokoksigeal bölge, mediasten, pelvis, pineal bölge, vb..) görülebilmektedir. En sık sakrokoksigeal bölgede (%42), ikinci olarak da overlerde(%24) lokalizedir. Vakaların %9'u testiste, %7'i mediastende, %4'ü retroperitonda, %6'ı santral sinir sisteminde ve %8'i diğer gonad dışı bölgelerde görülür. Yaş dağılımı tümörün patolojisine göre farklılık göstermektedir. Median yaş germinom için 12, koriokarsinom için 11, embrional karsinom için 8, endodermal sinus tümörü için 2 yaş, teratomlar için 5 aydır. Tümörün lokalizasyonuna göre de görülme yaşı değişmektedir. Sakrokoksigeal teratomlar en sık yenidoğan döneminde görülürken overian teratomlar 6-14 yaşlarda tanı almaktadır. Endodermal sinus tümörü testiste 2 yaş altında görülürken, overlerde 14-18 yaşlarda daha sık tanı almaktadır. GHT'ler en sık lenf nodları (bölgesel, paraaortik, prerenal ve supradiagfragmatik) ve peritoneal yüzey olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir.

Tümör hücreleri tarafından salınan fetal proteinler ve enzimler GHT'lerde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. AFP sarı kese tarafından salgılanan bir protein olup doku-daki veya kandaki pozitifliği endodermal sinus tümörü varlığına işaret etmektedir. ,-HCG ise sınıtyotrofoblastlar tarafından salınmakta ve koriokarsinom, embrional karsinom, germinomlarda pozitiflik saptanabilmektedir. Alkalen fosfatazın plental izoenzimi olan PLAP germinomlar için özgün bir belirteçdir. Embrional karsinomda da pozitif olabildiği bildirilmiştir. Laktik dehidrogenaz (LDH) özgün olmayarak tümör kütleline orantılı bir şekilde yüksek bulunabilirken LDH izoenzim-1 disgerminomlarda sıklıkla pozitifdir.

### GONADLAR

#### Over

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'i overlerde yerleşir. Bunların 2/3'ü germ hücreli tümörlerdir. Diğerleri stromal ve epiteliyal orjinlidir. Overdeki germ hücreli tümörlerin yaklaşık yarısı benign natürdedir. Teratom overde en sık görülen GHT olup (%40) bunların 3/4 'ü matür, 1/4 'ü inmatür teratomlardır. Overin inmatür teratomlarında derecelendirmenin prognostik önemi olduğu rapor edilmiştir. Olguların %25'ini disgerminomlar, %16'sını endodermal sinus tümörü, %11'i mikst GHTler ve %6'sını embrional karsinom oluşturmaktadır. Overian GHT'lerin görülme sıklığı yaşla artmakla beraber median yaş disgerminom için 16, endodermal sinus tümörü için 18, teratomlar için 10-15 yaş, embrional karsinom için 14, mikst GHT için 16,

Tablo II. Çocukluk Çağı Over Tümörlerinde Evreleme

Evre I.	Tümör yumurtalığa(lara) sınırlı, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi yok, tümör belirteçleri yarı ömrüne uygun zamanda normale dönmüş
Evre II.	Mikroskopik rezidü veya lenf bezinde tümör tutulumu ( 2cm) var, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi yok, tümör belirteçleri normal veya yüksek
Evre III.	Makroskopik rezidü veya sadece biopsi, lenf bezinde tümör tutulumu (>2cm) var, komşu organlara (omentum, barsaklar, mesane) yayılım, karın içi yıkama sıvısında tümör hücresi var, tümör belirteçleri normal veya yüksek
Evre IV.	Uzak organlara yayılım

Tablo III. Çocukluk Çağı Testis Tümörlerinde Evreleme

Evre I.	Tümör testise sınırlı, yüksek inguinal orşiektomi veya ekim olmaksızın trans skrotal orşiektomi ile total eksizyon yapılmış. Testis dışında klinik, radyolojik, patolojik olarak tumor gösterilememiş. Tümör belirteçleri yarı ömrüne uygun zamanda normale dönmüş (tümör belirleyiciler (-) ise ipsilateral lenf nodlarının diseksiyonu ile (-) olduğu gösterilmeli).
Evre II.	Aşkar tümör ekimi ile birlikte transskrotal orşiektomi. Cerrahi sonrası skrotumda veya spermatik kordda (proksimal uçtan 5 cm) mikroskopik rezidü varlığı veya retroperitoneal lenf bezinde tümör tutulumu (2cm), tümör belirteçleri uygun yarı ömür süresi geçtiği halde yüksek
Evre III.	Retroperitoneal lenf bezinde tümör tutulumu (>2cm), abdominal organlarda veya abdomen dışında tutulum yok
Evre IV.	Uzak organlara yayılım

gonadoblastom için 8-10 olarak bildirilmiştir. Karın ağrısı en sık rastlanan (%80) başvuru yakınmasıdır. Ağrı genellikle kronik olup hastaların 1/3'ü akut karın bulgularıyla gelir. Bunların çoğu over torsiyonu ile birlikte. Diğer bulgular arasında kitle, ateş, konstipasyon, amonere ve vajinal kanama sayılabilir. Puberte prekoks genellikle stromal tümörlere eşlik eder ancak endodermal sinus tümörü, embrional karsinom ve mikst GHT'lerde de rapor edilmiştir. Teratomların %10'u, disgerminomların %20'si bilateraldir. Çizgi gonad ve Y kromozomu taşıyan fenotipik olarak kızıl olgularda bilateral disgerminom daha sıktır. Overin GHT'leri hızlı büyür ve yaygın intrapelvik, intraabdominal yayılım gösterir. Sıklıkla bölgesel ve retroperitoneal lenf nodlarına, peritoneal yüzeye metastaz yapar. Evrelemede POG/CCG sistemi kullanılır (Tablo II).

## TESTİS

Erkek çocuklardaki solid tümörlerin %2'si testis tümörleridir. Çocukluk çağı testis tümörlerinin %75'i germ hücreli tümörlerdir. Bunların %25'i endodermal sinus tümörü, %25'i teratomlar, %20'i embrional karsinoma, %13'ü teratokarsinom ve kalan %16' sıda koriokarsinom, Mikst GHT ve seminomlardır. Saf seminom 20 yaş üstündeki erkeklerde en sık görülen GHT iken, 20 yaş altında nadirdir. Seks kromozom anomalisi ve inmemiş testisi olan çocuklarda daha erken yaşta görülebilmektedir. Median yaş endodermal sinus tümörü için 2, teratomlar için 3, gonadoblastom için 5-10 iken teratokarsinom, mikst GHT için geç adölesan dönemdir. Adölesan dönemde tanı alan GHT'ler erişkinlerde görülenlere benzer özelliklere sahiptir. Ancak prepubertal olanlar görülme sıklığı, klinik, histopatolojik bulgular ve prognoz açısından farklıdır. Testisin GHT'lerinde hassas olmayan skrotal kitle en

önemli bulgudur. Hastaların %20'inde reaktif hidrosel, %21'inde eşlik eden inguinal herni saptanır. Testiküler teratomların %15'inde kötü diferansiye veya inmatür elementler bulunabilir. Prepubertal çocuklarda inmatür elementlerin varlığının prognostik önemi yoktur, ancak postpubertal teratomların hepsi malign kabul edilmelidir. Vakaların %90'ı lokalize, %10'u metastatik hastalığa sahiptir. En sık retroperitoneal, mediastinal lenf nodlarına metastaz yapar. Evrelemede POG/CCG sistemi kullanılır (Tablo III).

## GONAD DIŞI BÖLGELER

Erişkindeki GHT'lerin sadece %5-10'u ekstragonadal yerleşimli iken çocukluk çağında 2/3'ü gonad dışı yerleşimlidir. Sırasıyla en sık sakrokoksigeal bölge, mediasten, santral sinir sistemi, retroperitoneal bölge, uterus, vajen, baş-boyun bölgesinde görülür. Gonad dışı GHT 'lerin evrelemede POG/COG sistemi kullanılır (Tablo IV).

## Sakrokoksigeal Bölge

Bu bölgede en sık teratomlar görülmektedir. Sakrokoksigeal bölgede görülen tek malign GHT endodermal sinüs tümörüdür. Sakrokoksigeal teratomlar çocukluk çağının en sık saptanan GHT'leridir. 35.000 canlı doğumda bir görülür. Tüm germ hücreli tümörlerin %40'ını, gonad dışı GHT'lerin %78'ini oluşturur. Hastaların %18'inde başta kas iskelet sistemi ve santral sinir sistemi olmak üzere doğumsal anomaliler görülmektedir. Olguların %75'i kızdır. Sakrokoksigeal teratomların anatomik lokalizasyona göre 4 tipi tanımlanmıştır. (Tablo V). Olguların %90'ında egzofitik komponent bulunduğundan çoğu (%80'i) ilk ayda tanı alır. Eğer eksternal komponent 5 cm'den büyüğe prenatal tanı da mümkün olabilmekte-

TABLO IV . GONAD DIŞI GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE EVRELEME

Evre I.	Tam rezeksiyon (sakrokoksigeal bölgede koksiks dahil), cerrahi sınırlar negatif, tümör belirteçleri pozitif veya negatif, lenf nodu tutulumu yok
Evre II.	Mikroskopik rezidü, lenf nodları negatif, tümör belirteçleri pozitif veya negatif
Evre III.	Makroskopik rezidü veya sadece biopsi, lenfnodları pozitif veya negatif, tümör belirteçleri pozitif veya negatif
Evre IV.	Uzak organlara yayılım

TABLO V. SAKROKOKSİGEAL TERATOMLARDA ANATOMİK SINIFLAMA

Tip I.	Tümör asıl olarak eksternal yerleşimli, presakral komponenti minimal (%47)
Tip II.	Tümör birbirine yakın oranlarda eksternal ve presakral komponente sahip (%34)
Tip III.	Tümör asıl olarak presakral yerleşimli, eksternal komponenti minimal (%9)
Tip IV.	Tümör eksternal komponent olmaksızın asıl olarak presakral yerleşimli (%10)

dir. Yenidoğanda tanı alan teratomların büyük çoğunluğu matürdür. Eksternal komponenti olmayan pelvik teratomlar süt çocukluğundan sonra 4 yaşa kadar, genellikle kitle, mesane ve rektum basısına bağlı semptomlar ile başvurur. Bunlarda malignite oranı yüksektir. Genel olarak sakrokoksigeal teratomların %17'si malign elementler taşır. İki aydan büyük bebeklerde malignite oranı %50-60'a yükselmektedir. Olguların %5'inde tanı anında uzak metastaz söz konusudur. Malignite riski anatomik tipe, yaşa, cinse bağlıdır, ancak boyutla ilişkisi yoktur. Tip-I'in %8'i, tip-IV'ün %38'i maligndir. En sık görülen malign komponent endodermal sinus tümörü ve embrional karsinomdur. Sakrokoksigeal inmatür teratomlarda derecelendirmenin prognoz üzerindeki değeri kesin olarak gösterilememiştir.

### MEDİASTEN

Çocukluk çağı mediastinal kitlelerinin %20'i GHT'lerdir. Torasik GHT'ler ön mediatende lokalizedir. Adölesanlar genellikle asemptomatik iken infant ve oyun çocuğunda hava yolu basısına bağlı öksürük, dispne, ortopne, ve vena kava superior sendromu gibi ciddi olabilen solunum semptomları görülebilir. Histolojik olarak en sık matür ve inmatür teratomlar görülür. Bunun dışında endodermal sinüs tümörü, germinom bildirilmiştir. Mediastinal teratomlarda bazen rabdomyosarkom, anjiosarkom gibi undiferansiye sarkom odağı bulunabilir. Bu odaklar oldukça malign olup teratom komponentinden hızlı büyümeye meyillidir. Endodermal sinus tümörü komponenti olan mediastinal GHT'lerle birlikte hematopoetik maligniteler rapor edilmiştir. İlginç olarak bunların kişinin kendi kemik iliğinden değil tümördeki öncül hücrelerden geliştiği gösterilmiştir. Bu durum malign germ hücrelerinin ikincil malignite kaynağı olabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

### SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

Primer intrakranial GHT'lerin %62'si pineal, %31'i suprasellar bölgede ve %7'si diğer alanlarda görülür. Hastalar görme bozukluğu, diabetes insipidus, hipopituitarizm, parinaud sendromu, anoreksi ve puberte prekoks bulguları ile başvurabilir. Histolojik olarak 2/3'ü germinom-

lar, kalanı endodermal sinüs tümörü, koriokarsinom, teratokarsinomdur. Medüllospinalise ekim metastazı, akciğer, karaciğer ve kemiklere metastaz görülebilmektedir.

### TEDAVİ

Teratom gibi benign tümörlerin tedavisinde sadece cerrahi eksizyon yeterlidir. Sakrokoksigeal bölgede koksiksin de eksizyonu gereklidir. Koksiks eksize edilmez ise nüks oranı %37'e yükselmektedir. Matür lezyonlarda sağ kalım oranları %95'e ulaşmaktadır. Bu hastaların dikkatli monitorizasyonu gerekir. Çünkü rezidü dokunun nüksü malign transformasyon gösterebilir veya patolojik olarak fark edilmeyen malign odaklar nedeniyle nüks görülebilir.

İnmatür teratomlarda tedavi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda II. seviye inmatür over teratomlarında cerrahi sonrasında %70 oranında nüks izlenmesi; sadece cerrahi ile yaşam oranlarının I. seviyede %93 iken, II.seviyede %55 ve III. seviyede %33'e düşmesi nedeniyle ilave olarak kemoterapi (KT) önerilmektedir. Buna karşın CCG/POG tarafından gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada 44 inmatür over teratomunda cerrahi sonrası 4 yıllık olaysız yaşam %98 bulunmuş ve sadece bir hastada nüks görülmüştür. Bu hastanın patolojisi tekrar değerlendirildiğinde endodermal sinüs tümörü komponenti varlığı saptanmıştır. Bu nedenle ileri seviye inmatür teratomlarda daha önce bildirilen düşük yaşam oranlarının patolojik inceleme sırasında malign komponentin atlanmış olmasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır.

Overin malign GHT'lerinin tedavisinde ilk aşamada unilaterale salpingooferektomi, yapılmaktadır. İleri evrelerde tümörün cerrahi olarak küçültülmesi, omentektomi ve retroperitoneal lenf nodu örneklemesi önerilmektedir. Gerekirse diğer overden biyopsi alınmalıdır. Tüm vakalarda periton yıkama suyunda sitolojik inceleme yapılmalıdır. Disgerminomda evre I hastalıkta cerrahi sonrası ilave tedavi gerekmez. Daha ileri evrelerde KT önerilmektedir. Germinomlar oldukça radyosensitif olmakla birlikte yan etkileri nedeniyle günümüzde dirençli veya nüks tümörlerde tercih edilmektedir. Endodermal sinüs tümörü ve embrional karsinomda evre I hastalarda sadece cerrahi sonrasında %85 oranında nüks görüldüğünden tüm evrelerde KT uygulanması gerekmektedir. Başlangıçta tümör tamamen çıkarıla-

mamışsa 3-4 kür KT sonrasında gerekirse ikincil cerrahi uygulanması önerilmektedir.

Testisin endodermal sinüs tümöründe ilk aşamada radikal inguinal orşiektomi ve spermatik kordun yüksek ligasyonu uygulanır. Tomografi ile retroperitoneal lenf nodlarının %80-85 oranında saptanabilmesi, AFP ile (hastaların %90'ında pozitifdir) izlemin mümkün olması nedeniyle günümüzde prepubertal hastalar için retroperitoneal lenf nodu eksizyonu uygulanmamaktadır. Ancak tanı anında AFP değeri normal veya bilinmiyorsa önerilmektedir. Olguların %85'inde hastalık lokalizedir (evre I) ve cerrahi sonrası yaşam oranları %90'a ulaşmaktadır. Bu nedenle evre I hastalıkta sadece cerrahi eksizyon, ve AFP ve radyoloji ile takip önerilmektedir. Relapsların %70'i retroperitoneal lenf nodlarında görülür. Saptanabilir rezidu, relaps, metastaz olmaksızın AFP'de sebat eden yükseklik durumunda retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu yapılmalıdır. Evre II-III-IV vakalarda cerrahi sonrasında KT önerilmektedir. Kemoterapiyi takiben sebat eden retroperitoneal kitle mevcutsa retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu önerilmektedir.

Sakrokoksigeal malign teratomlarda ve endodermal sinüs tümöründe tedavi başarısı koksiksle birlikte tümörün tam eksizyonuna bağlıdır. Daha sonra kemoterapi uygulanmalıdır. Büyük pelvik komponent nedeniyle total eksizyon mümkün olmadığında kemoterapi sonrası ikincil cerrahi önerilmektedir.

Mediastinal malign GHT'de eksizyon ve takiben kemoterapi önerilmektedir. Eğer vital yapılar riske giriyorsa sadece biopsi veya tümör küçültücü operasyon yapılır. Bu vakalarda kemoterapiden sonra ikincil cerrahi uygulanabilir. Germinomlarda kemoterapi cevabı yetersiz ise radyoterapi de tedaviye eklenebilir. Bu bölgede prognoz daha kötü olmakla beraber olaysız yaşam %57-%88'e kadar çıkmaktadır. Santral sinir sistemi GHT'lerinde eksizyon tedavide ilk basamaktır. Germinomlarda ilave olarak radyoterapi yeterlidir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, yan etkilerini azaltmak amacıyla radyoterapi doz ve alanını sınırlandırılması ve sisplatin, karboplatinin içeren protokollerin ilave edilmesi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Diğer malign GHT'lerde tek başına radyoterapi ile kür şansı düşüktür. Bu nedenle tedaviye mutlaka kemoterapi eklenmelidir.

Germ hücreli tümörlerde sisplatin (P), karboplatin(J), vinblastin(V), etoposid,(E) bleomisin (B) gibi kemoterapötik

ajanların efektif olduğu belirlenmiştir. Cerrahi eksizyon sonrası bu ilaçları içeren PVB, PEB, PVBD, JEB protokollerin kullanımı ile Evre I-II'de %95-100'lere evre III-IV'de %94-96'lere varan genel yaşam oranları bildirilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ Cell Tumors In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practise of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 2006; 1116-1138.
2. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and non-gonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res* 2001;61:7268-7276.
3. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:169-175.
4. Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Human Pathol* 1983; 14:493-511.
5. Göbel U, Schneider G, Calaminus G, et al. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 2000;11:263-271.
6. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumor. *Semin Surg Oncol* 1999;16:144-158.
7. Ueno T, Tanaka YO, Nagata M, et al. Spectrum of germ cell tumors: from head to toe. *Radiograph* 2004;24:387-404.
8. Cushing B, Giller R, Ablin A, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescent: a report of Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:353-358.
9. Göbel U, Schneider G, Calaminus G, et al. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ-cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol* 2001; 19:1943-1950.
10. Grady RW. Current management of prepubertal yolk sac tumors of the testis. *Urol Clin North Am* 2000;27:503-508.