

Mediyastinal Tümör Belirteçleri

Atalay Şahin, Tahir Şewal Eren

Bir kitlenin biyolojik aktivitesinin sonucu açığa çıkan tümör belirteçleri (TB) kan veya dokuda bulunan ve kitlenin tanısı veya seyri ile ilgili bilgi sağlayan moleküllerdir. Bunlar genelde hormon, enzim, intraseluler protein veya hücre membran antijenleri olabilirler ve bunlar serum, plazma, idrar veya diğer vücut sıvılarında tespit edilebilir ölçülebilirler. Tümörlerin ortaya çıkardığı TB'nin, malign dokuyu normal dokudan veya bir maligniteyi diğerinden ayıran, tedaviye yanıtı belirleyen, ya da bir tümör tipi içerisindeki farklı davranış seyirlerini gösteren çeşitli özellikleri vardır. Her olguda tanı koymaya yeterli olmayabilirler.

TB, DNA, RNA, protein, hücre veya doku düzeyinde tayin edilebilir. Tümör dokusunun varlığını gösteren ve dokuya ait biyolojik bir özellik olan tümör belirteçlerinin, hücre proliferasyonu ve hücre diferansiyasyonu ilişkisinden dolayı özellikle kanser tanısı ile takip ve tedavi gören hastalarda, tanıyı doğrulamak, tedaviye cevabı değerlendirmek, relapsları saptamak ve erken evre tümör taramalarında yararlanılan moleküllerdir. TB gen ürünlerinin ekspresyonu olabileceği gibi normal gen ürünlerinin değişen miktarı da olabilirler. Kromozomal DNA daki değişiklikler olabilen TB, yapısal ve fonksiyonel hücresel özellikler şeklinde de olabilirler. TB serum, idrar ve dokuda immünolojik veya sitogenetik metodlarla çalışılmaktadır. Kanser için ideal belirteç pozitifliği sadece kanser hastasında saptanan, böylece kanserin evresi ve tedaviye yanıtı ile ilişkili moleküle işaret eder. Özellikle asemptomatik olgularda belirteç taraması önerilmemektedir. İdeal olarak bir TB %100 spesifik ve %100 sensitif olmalıdır. Ancak günümüzde bu tanıma uygun optimal bir tümör belirteci saptanmamıştır. Ayrıca, tümör yükünün derecesini göstermeli, prognostik değeri olmalı, kolay üretilebilir ve ölçülebilir olmalıdır. Bu şartlara en yakın TB Bence-Jones proteini olup, multiple myelomlu hastaların

bazılarının idrarında bulunmaktadır (1-3). Diğerleri ise insan koryonik gonadotropin (HCG), alfa feto protein (AFP), katekolamin ve yıkım ürünleri, kromogranin ile parathormon (PTH)'dur (**Tablo 1**). Mediyasten çok farklı tümöral veya kistik oluşumlar bulunduran anatomik bir bölge olduğundan klinik olarak üst ve ön mediyaşten, orta mediyaşten (viseral bölge) ve posterior mediyaşten (paravertebral sulcus) olarak dört ayrı bölge olarak değerlendirilebilir. Değişik patalojileri bulundurduğu için özellikle ön mediyaştenin, TB açısından farklı bir yeri vardır (1,3).

ÜST-ÖN MEDİYAŞTENDEKİ TÜMÖRLERİN BELİRTEÇLERİ

Timoma ve Timik Karsinoma

Timusa ait lezyonlar çoğunlukla anterior mediyaşten yerleşimlidir. Timus tarafından üretilen timosin, timik humoral faktör ve timopoietin gibi birkaç hormon tümör belirteci olarak kullanılmamaktadır (1,3). Histolojik olarak timik lezyonlar timoma, timik karsinomlar ve nöroendokrin orijinli tümörlerdir (4). Timoma %95 oranıyla ön mediyaştenin en sık görülen primer tümördür. Timomaların %40'ı sistemik ve otoimmün hastalıklar ile birlikte olup, hastaların 1/3'ünde myastenia gravis olmasına rağmen, myastenia gravis bulunan hastaların %10-15'inde timoma görülmektedir. Olguların %90'ında asetilkolin reseptör antikolarına rastlanır ancak serumda tespit edilmeleri timoma ile uyumlu olmayabilir. Timoma ve timik karsinomlar için serum TB mevcut değildir (1,3,4).

Tablo 1. Serum ve idrarda mediyaştenal tümör belirteçleri.

Yerleşim	Tümör	Belirteç
Anterior kompartman	Yolk sac tumor	AFP, LDH
	Embriyonal karsinoma	AFP, LDH, TRA, CD 30, HCG
	Koryokarsinoma	HCG, LDH
	Seminoma	PLAP, LDH, NSE, HCG
	Timoma	-
	Timik Karsinom	-
	Timik Karsinoid	ACTH, kromogranin, NSE
Viseral ve posterior kompartman	Timik küçük hücreli karsinom	Bombesin, NCAM, NSE
	Paratiroid adenom	PTH, kromogranin
	Feokromasitoma, nöroblastoma ve ganglioneuroblastoma	İdrar ve plazma, katekolaminler ve kromogranin, NSE

Malign Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler benign ve malign karakter gösteren tümörlerdir. Çoğunluğu ön mediyaisten yerleşimlidir. %80 oranında benign tümörler olup, malign olanlar nadir görülür. Malign germ hücreli tümörlere %95 oranında erkeklerde rastlanır. Benign tümörler her iki cinste eşit oranda görülür. Benign olarak en sık teratom görünürken, malign olarak en sık seminom, bunun ardından embriyonel karsinom, malign teratom, koryokarsinom, endodermal sinüs tümörü görülmektedir. Malign germ hücreli tümörlerin yaklaşık aynı yaşlarda görülmesine rağmen erkeklerde kadınlardan altı kat daha fazla görülmektedir.

Tümör belirteçleri:

- AFP: Alfa fetoprotein (yolk salk tümör veya mikst tümörler),
- PLAP: Plasental alkalen fosfataz (seminom, yolk salk tümör ve embriyonel karsinom),
- B-HCG: Beta Human chorionic gonadotropin (koryokarsinom).

Bu üç tümör belirteci germ hücreli tümörler için en önemli belirleyiciler olarak belirtilmektedir (1,2,5,7). Özellikle yolk salk tümörlerinden salınan AFP ve koryokarsinomdan salgılanan beta-HCG en önemli iki belirteç olarak belirtilmektedir. Beta-HCG'nin embriyonel karsinomlu hastaların %80'inde, saf seminomlu hastaların ise %10 ile %25'inde de görülebilmektedir (7). Diğer serum belirteçleri ise laktik asit dehidrogenaz (LDH) ve CD 30 dur (1,2,5,7).

Alfa Feto Protein (AFP)

AFP tek zincirli onkofetal bir glikoproteindir. Bilinen karsinoembriyonik proteinlerden biridir. Karaciğer, yolk kesesi ve fetusun gastrointestinal sisteminden sentezlenir. Bir yaşında AFP seviyesi erişkin seviyelerine düşer. AFP seviyesi özellikle karaciğer hücre rejenerasyonu olan hepatoselüler karsinom gibi karaciğer neoplazmlarında %80 oranında, germ hücreli tümörlerde %60 oranında yükselir. Üst sınırı 25 µg/L'dir. AFP saf seminomlarda, koryokarsinomlarda veya embriyonel karsinomda görülmez. Bu tümörlerin varlığında, AFP saptanması yolk salk tümör varlığını gösterir (1,2,5). Yolk kesesi tümöründe ve embriyonel karsinomda AFP tesbit edilmesi üzerine tümör belirteci olarak çeşitli araştırmacılar tarafından önemi farkedildi, evreleme ve prognozdaki önemi anlamlı bulundu (1,5.). Non seminomatöz germ hücreli tümörlerde kemoterapi sonrası 1000 ng/mL üzerine çıkan AFP düzeylerinin kötü prognostik faktör olduğu tesbit edildi (8). Malign germ hücreli tümörlü olgularda kemoterapi sonrası TB normal seviyeye gelmesi olumlu prognostik faktör olmaktadır (9). Tedavi sonrası yolk kesesi tümörleri ve embriyonel karsinomların aktivitelerinin takibinde AFP'in yararlı olduğu görülmüştür.

Anterior mediyastinal kitlesi bulunan erişkin erkeklerde AFP seviyelerini ölçmek önemlidir. Teratom tanısı biyopsi ile konur, ancak serumda AFP yüksekliği kötü diferansiye embriyonal karsinom ve yolk salk tümörü varlığını gösterir. AFP patoloğlar için malign germ hücreli tümörlerin tiplendirilmesine faydalı olduğu kadar, klinisyenler için de hastanın prognozunu değerlendirmek açısından oldukça kullanışlıdır (1,3,5,7,9).

Beta Human Chorionic Gonadotropin (Beta-HCG)

Glikoprotein olan HCG, alfa ve beta olmak üzere iki farklı polipeptid zincirden oluşur. Alfa zincirindeki alfa polipeptid zincir folikul stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve tiroid stimulan hormon (TSH) ile aynıyken beta zinciri insan koryonik gonadotropin (HCG) için özgüdür (1,5). Beta-HCG normal plasentanin sinsityotrofoblastları tarafından üretilmektedir. Fonksiyonları gebeliğin ilk birkaç haftası korpus luteumun devamlılığını sağlamak, fetal plasental steroidogenezin başlamasını uyarmak ve fetal testisten testosteron salımını uyarmak. B-HCG normal erkeklerde bulunmaz. Eğer varsa malignite lehinedir. Serum hormon seviyesi gebelik ve trofoblastik hastalık varlığını tayin etmede kullanılır (1). Serum seviyesi subklinik tümör varlığını veya rekürrensi göstermesi yanında hastanın aldığı tedaviye yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (1-3). Saf ve koryokarsinomlu ya da koryokarsinomu bulunduran mikst tip germ hücreli tümöre sahip olguların takiplerinde, hastalık ilerlediğinde serum seviyelerinde HCG artışı izlenmiştir. Özellikle ön mediyastinal kitlesi bulunan ve malign germ hücreli tümör düşünülen olgularda serum beta-HCG seviyesinin tespiti, tümörün koryokarsinomu içerip içermediğini değerlendirmesinde önemlidir (1,5,10).

Plasental Alkalen Fosfataz (PLAP)

Alkalen fosfataz, karaciğer, kemik, plasenta ve barsaklardan salgılanan dört izoenzimli bir gruptur. Bu fosfataz enzimleri, düşük özgüllüğü olan hidrolazlar olup, fosfat transferinde katalizör görevi görmektedir. Alkalen fosfatazın bir izoenzimi hamileliğin 12. haftasında plasental sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmektedir, aynı zamanda seminomlar dahil bazı malign tümörler tarafından da aynı izoenzim salgılanmaktadır (1,3,5). Yapılan çalışmalar sonucu PLAP'ın seminomlu hastalarda kullanışlı bir serum tümör belirteci olduğu belirlenmiş aynı zamanda tedavi sonrası takip amacıyla kullanılabileceği belirtilmiştir. Sigara içen hastalarda PLAP yüksekliği seminomlu olgularda PLAP'ın takibinde tek başına anlamlı ve yeterli bir tümör belirteci olamayacağı gösterilmiştir. PLAP, LDH ile kombine edildiğinde sensitivitesi artmaktadır. Çalışmaların sonunda seminomlu hastalarda HCG, LDH, ve PLAP'ın beraber kullanılması gerektiği gösterilmiştir (11,12).

Laktik Asit Dehidrogenaz (LDH)

Dört izoenzimden oluşan laktik asit dehidrogenaz, laktik asitin pürivik asite oksidasyonunu katalizleyen enzimdir. Malign germ hücre tümörlü hastaların %80'inde LDH seviyeleri yükselmiştir. Bu artış tümör spesifik değildir. Her tip malign germ hücreli tümörde yükseklebilmektedir. Artış tümör miktarıyla, büyümesi ve hücre çoğalması ile doğru orantılıdır. Malign germ hücreli tümör progresyonunu göstermede faydalıdır (1,3,5,7).

CD 30

CD 30, anaplastik lenfoma ve Hodgkin lenfoma için tanısallı belirteç olarak tanımlanmıştır. Embriyonal karsinomlu bazı hastalarda CD30 antijeni saptanmıştır. Bu antijen diğer başka testiküler germ hücreli hastaların çoğunda rastlanmamıştır. Bundan dolayı, embriyonal karsinomlu hastaların takibinde CD 30'dan faydalanılacağı bildirilmiştir. Fakat rutin olarak kullanılmamaktadır (1,13). Embriyonal karsinomlu hastaların %88'inde, embriyonal karsinom bileşeni içeren mikst tip germ hücre tümörlerinin ise %83'ünde bu antijene rastlamışlar. Seminomatöz, yolk kesesi tümörü ya da teratomlarda bu antijen görülmemiştir. CD 30 embriyonal karsinomda kullanılabilir bir immunohistokimyasal TB olarak gösterilmiştir (14). Germ hücreli tümörlerde en önemli TB; AFP, HCG ve LDH'dir. PLAP seminomların %80'inde artan oranda görüldüğü için ayrıca önerilmektedir. İlk üç tümör belirteci önemli olarak değerlendirilmelidir çünkü metastatik germ hücreli tümörlerin tedavi öncesi düzeylerine göre iyi, orta ve kötü prognoz olarak sınıflamaya olanak sağlar, tedavi sonrası tedaviye olan yanıt belirteçle değerlendirilmektedir (1,3,5).

Teratokarsinom Musin Benzeri Antijen

Embriyonal karsinom veya embriyonal karsinom komponentli germ hücre tümörlerinde yeni bulunan bir TB'dir. Embriyonal karsinom hücre yüzeyindeki bir antijen olan glikoproteini tanıyan bir antikordur. AFP'den daha fazla yükselir. Germ hücre tümörlerinde TB olarak kemoterapi sonrası normal değerlere dönmediğinden faydalı bulunmamıştır.

Mediyastinal Nöroendokrin Tümörler

Mediyastende nöral krest kökenli hücrelerden oluşan tümöral yapılardır. Normalde kan ve idrarda normal sınırlarda bulunan aktif bileşenler, bu tip tümörler tarafından aşırı miktarda salınmaktadır. Nöroendokrin tümörlerde spesifik ve non spesifik olabilen çeşitli TB vardır. Nöroendokrin tümörler; nöral tümörler (nöroblastom, gangliyo-nöroblastom ve paraganglioma), nöroendokrin tümör (paratiroid tümörler ve timik karsinoidler) ve endokrin tümörler (tiroid lezyonları) olarak tasnif edilirler. Bu tümörlerden kaynaklanan spesifik serum TB, hormonları olduğu gibi dokunun nöral ya da nöroendokrin farklılaşmasından kaynaklanan nonspesifik belirteçleri (kromogranin ve nöron spesifik enolaz) bulunmaktadır (1,3,15).

Timik Karsinoid Tümörler

İyi diferansiye nöroendokrin karsinoma ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinoma tanımlamaları ile tipik, atipik karsinoidler ve büyük hücreli karsinoma, küçük hücreli karsinoma tasnifi son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre yapılmıştır. Timik karsinoidler nadir tümörlerdir ve çoğunlukla atipik karsinoid olarak karşımıza çıkarlar. Bu tümörlerin ön mediastinal tümörlerin %5'inden azını oluşturup çoğunluğunun agresif seyrettiğini bildirilmiştir. Mediastinal nöroendokrin tümörler araştırıldığında timik karsinomların ektopik hormon ürettikleri ve ACTH saldıkları, multipl endokrin neoplazi tip I ile ilişkili oldukları, genel olarak agresif seyrettikleri açıklanmıştır (16). Karsinoid tümörlerin ayrıca, gastrin, kalsitonin, ACTH, antiüretik hormon ve diğer peptidleri ürettikleri bilinmektedir. Serotonin genellikle gastrointestinal sistem ya da overlerden salgılanmaktadır. Akciğer karsinoidlerinden ya da timus karsinoidlerinden salgılanması nadirdir. Bu yüzden serotonin serum TB olarak kullanılmamaktadır (17).

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Bu tümörlerin %30 ile %35'inde fazla miktarda salgılanan ACTH, en çok kullanılan TB'dir (18).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Glikoliz içinde kullanılan bir enzim olan nöron spesifik enolazın, bazı tiroid ve prostat karsinomlarında, nöroblastomada, küçük hücreli akciğer karsinomunda, karsinoidlerde ve feokromasitomada bulunduğu bildirilmiştir (1,3). NSE'in serumda TB olarak kullanımı araştırılmış ve ince barsak karsinoidlerinin %46'sında serum NSE seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir, timik karsinoidlerin hiçbirinde yükselme saptanmamıştır. Artmış NSE seviyesinin tümörün büyüklüğü dışında kötü diferensiyasyonu da gösterdiği bildirmiştir (19). Artmış NSE seviyesi küçük hücreli akciğer kanserli olguların %60-80'inde bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanserinin tedavi ve relapsının takibinde kullanılabilir. Üst limiti 12 mg/L'dir (1).

Kromogranin

Asidik bir protein olan kromogranin, A, B ve C olarak üç yapıda incelenir. Kromogranin, nöron ve nöroendokrin hücrelerin salgı granüllerinden uyarılmaları sonucu salgılanır ve adrenal medulla ve diğer endokrin dokularda bulunur. Serum kromogranin seviyesinin nöroendokrin tümör takibinde önemli bir serum TB olduğu bildirilmiştir. Spesifik olarak bildirilmesine rağmen sensitivitesi düşük olarak değerlendirilmiştir. Nöroendokrin tümürlü hastaların %50'sinde kromogranin A seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. Özellikle gastrinoma, feokromositoma ve karsinoid tümörde hastalarda yükselmiştir (20). Feokromasitomalı ve karsinoid gibi nöroendokrin tümürlü hastaların

izleminde ve tanısında kromogranin A'nın, NSE'dan daha uygun olduğu bildirilmiştir. Bunların dışında nöroendokrin tümör belirteci olarak düşünülen sinaptofizin, Bombesin ve Leu-7'nin kromogranin ve NSE'in kullanıldığı gibi nöroendokrin TB olarak kullanıldığı görülmüştür.

Paratiroid Adenomları

Paratiroid bezi serum kalsiyum düzeyini düzenleyen paratiroid hormonunu (PTH) salgılar. Artmış serum kalsiyum seviyesi artmış hormon seviyesini veya başka hastalıkları göstermektedir. Primer PTH yükselmesi adenomlarda, hiperplazilerde, paratiroid kistlerinde veya paratiroid kanserlerinde görülebilir. Sekonder artışı ise neoplasmlarda, tirotoksikozisde, tiazid diüretikleri, lityum, vitamin A ve D kullanımı sarkoidozisde görülebilmektedir. Paratiroid dokusu kromogranin içerdiğinden serum kromogranin seviyesi hiperparatiroidizm yapan durumların tümünde artmış olacaktır (1).

POSTERİOR MEDİYASTEN KAYNAKLI TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Nörojenik Mediyastinal Tümörler

Serum ve idrarda katekolamin (epinefrin ve norepinefrin) ve katekolamin metabolitlerinin (dopamin, vanilmandelik asid (VMA) ve homovalinic asid (HVA) seviyelerini arttırmaktadırlar. Nöroblastomalı olgularda en sık görülen anormal laboratuvar bulgusu artmış VMA seviyesidir. Bazı nöroblastomalı olgularda ise enzim eksikliği nedeniyle dopamin, norepinefrine dönüştürülemez, sonucunda serum ve idrarda artmış HVA görülebilmektedir (1,21). Serum ferritin seviyesi ayrıca nöroblastoma ve ganglionöroblastoma için TB dir. Seviyesinin yüksek olarak bulunmasının prognozla kötü olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,22). Mediyastinal feokromasitomalar nadir olarak görünür. Serum ve idrarda katekolamin ve metabolitlerinin seviyeleri artmıştır. Feokromasitoma yüksek oranda katekolamin üretmektedir. Bunlar serum ve idrarda ölçülebilen; epinefrin, norepinefrin, dopamin, metanefrin, normetanefrin, VMA ve HVA'dır. Çeşitli çalışmalar feokromasitomalarda kromogranin A seviyesinin yükseldiğini bildirmişlerdir. Çalışmaların bir kısmı renal yetmezlikli hastalarda Kromogranin A'nın düşük diagnostik spesiviteye sahip, fakat feokromasitoma tanısı için uygun olduğunu bildirmişlerdir (1,3). Çalışmalar feokromasitoma tanısında kromogranin A ile beraber bakılan plazma katekolamin seviyelerinin düşük sensitiviteye fakat mükemmele yakın spesiviteye sahip olduğunu göstermiştir (1,23).

Mediyastinal tümörlerde TB veya artmış hormon seviyeleri bulunabilir. Özellikle mediyastinal kitle görünümü olan olgular yaş ve cinsiyet ayrımı yapıldıktan sonra, tümörün yerleşim yerine göre çeşitli serum belirteçlerine bakılmalıdır. Serum tümör belirteci üreten mediyastinal tümörler, germ hücreli tümörler, nöroendokrin ve paratiroid tü-

mörleridir. Germ hücreli tümörler sıkça ön mediyasten yerleşimlidir ve çoğunlukla miks yapıdadırlar. Ön mediyasten yerleşimli kitlesi bulunan erişkin erkeklerde özellikle AFP, B-HCG ve PLAP seviyelerine bakılmalıdır. Yolk salk tümörleri için AFP seviyesinde artış görülmektedir. Koryokarsinoma için serum belirteci B-HCG'dir. PLAP, seminoma ile ilgili tümör belirteçidir. Timomalar için spesifik bir serum belirteci yoktur. Yine de myastenia gravis için antiasetilkolin reseptörlerine bakılır. Timik karsinoidler için ACTH bakılmalıdır. Küçük hücreli karsinomlarda kromogranin ve NSE serum seviyelerinde artış olabilir. Paratiroid tümörlerinde artmış PTH seviyesine ek olarak, kromogranin ve NSE seviyelerinde artış saptanır. Posterior mediyastende feokromasitomalar, nöroblastomalar ve ganglionöroblastomalar yerleşir. Bu tümörler non spesifik tümör belirteçlerinde artışa ve serum ve idrar katekolaminlerinde artışa neden olurlar.

KAYNAKLAR

1. Robinson PG. *Mediyastinal Tumor Markers. General Thoracic Surgery Seventh edition Volume 2 Lippincott William&Wilkins, ed: TW Shields 2009; 168: 2131-46.*
2. Ayyıldız O, Kızılay E, Müftüoğlu E. *Tümör markırları ve Klinik Kullanım Alanları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1999;19(2):114-22.*
3. Kaynak K. *Mediyastenin Primer Tümörleri Göğüs Cerrahisi Cilt II Ed.Ökten İ, Güngör A, Ankara: Sim Matbaacılık; 2003; 2: 1173-82.*
4. Tunçözgür B, Elbeyli L. *Timusun Cerrahi Hastalıkları ve Myastenia Gravis Göğüs Cerrahisi Cilt II Ed. Ökten İ, Güngör A. Ankara: Sim Matbaacılık; 2003: P1183-92.*
5. Kaynak K, Demir A. *Mediyastinal Germ Hücreli Tümörler. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(47):27-31.*
6. Moran CA, Suster S. *Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer 1997;80(4):681-90.*
7. Klein EA. *Tumor markers in testis cancer. Urol Clin North Am; 1993;20(1):67-73*
8. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, Sharma M, et al. *Primary mediyastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of post chemotherapy pathology on long-term survival after surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999 Oct;118(4):692-700.*
9. Wright CD, Kesler KA, Nichols CR, Mahomed Y, et al. *Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Results of a multimodality approach. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:210-7.*
10. Moran CA, Suster S. *Primary mediyastinal choriocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. Am J Surg Pathol. 1997;21:1210-14.*
11. Nielsen OS, Munro AJ, Duncan W, Sturgeon J, et al. *Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma. Eur J Cancer 1990; 26: 10: 1049-54.*
12. Koshida K, Fujibayashi T, Yamamoto H, Hirano K. *Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. Br J Urol 1996;77:138-42.*

13. Latza U, Foss HD, Dürkop H, Eitelbach F, et al. CD30 antigen in embriyonal carcinoma and embriyogenesis and release of the soluble molecule. *Am J Pathol* 1995; 146: 2: 463-71.
14. Ferreiro JA. Ber-H2 expression in testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 1994 May;25(5):522-4.
15. Hoffman OA, Gillespie DJ, Aughenbaugh GL, Brown LR. Primary mediastinal neoplasms (other than thymoma). *Mayo Clin Proc.* 1993; 68(9):880-91.
16. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol.* 1991;8:35-51.
17. Wick MR, Scheithauer BW. Thymic carcinoid. A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. *Cancer* 1984 ;53(3):475-84.
18. Moran CA, Suster S. Thymic neuroendocrine carcinomas with combined features ranging from well-differentiated (carcinoid) to small cell carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol.* 2000 Mar;113(3):345-50.
19. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Rogers J, et al. Neuronspecific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer* 1998; 78(8):102-7.
20. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2622-8.
21. Demir A, Bozkurt K. Mediastinal Nörojenik Tümörler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(47):32-8.
22. Matthay KK. Neuroblastoma: biology and therapy. *Oncology* 1997; 11(12):1857-66.
23. Canale MP, Bravo EL. Diagnostic specificity of serum chromogranin-A for pheochromocytoma in patients with renal dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78: 1139-44.

