

Mediyastinal Benign Germ Hücreli Tümörler

Ahmet Demirkaya, Şebnem Batur

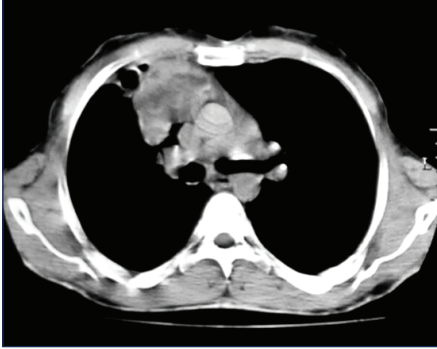
Germ hücreli tümörler genellikle gonadlarda ortaya çıkan, primordial germ hücrelerinden köken alan nadir tümörlerdir. Ekstragonadal olarak en çok mediyasten, retroperiton, pineal gland ve presakral bölgede görülürler (**Resim 1**) (1).

Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin histogenezi tam olarak anlaşılacakla birlikte bazı hipotezler öne sürülmektedir. Bunlardan biri embriyonel dönemde primordial germ hücrelerinin migrasyonunu tamamlayamamasına bağlı olarak ekstragonadal germ hücreli tümörler ortaya çıkmaktadır. Bir diğer hipotez ise testisteki germ hücreleri ters migrasyon ile mediyastene yerleşmesidir. Bu iki hipotezi de kanıtlayacak yeterli veri henüz yoktur (2).

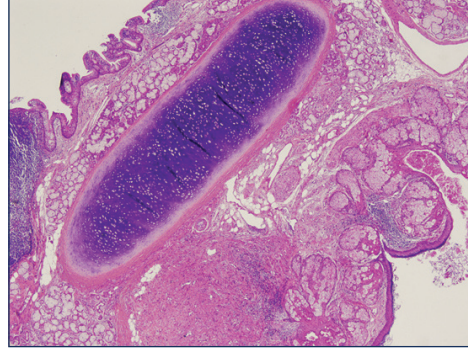
Germ hücreli tümörler iki veya üç germinal tabakadan (ektoderm, endoderm ve mezoderm) gelişen çeşitli tipte matür ve/veya immatür somatik dokular içeren tümörlerdir. Kısaca tanımlayacak olursak; matür teratomlar, sadece matür dokulardan oluşan tümörlerdir (**Resim 2**). Dermoid kist: Ağırlıklı olarak keratinize yassı epitelle döşeli bir ya da daha fazla kistle karakterli ve deri ekleri ile ilişkili bir çeşididir. Struma ovarii benzeri monodermal teratom mediyastende tanımlanmamıştır.

İmmatür teratomlar matür dokulara ek olarak immatür, embriyonik veya fetal dokular içerirler. Matür ve çoğu immatür mediyastinal teratomlar benign tümörlerdir. Teratomatöz komponent; seminom, embriyonal karsinom, yolk kesesi tümörü veya koryokarsinomla ilişkili farklılaşmış somatik dokuları tanımlamak için kullanılan terimdir. Mikst germ hücreli tümörlerin teratomatoz komponenti sıklıkla immatürdür (3).

Teratom ile somatik tip malignite birlikteliği veya somatik malign transformasyon; bir veya daha fazla komponenti non germ hücreli malign tümör (sarkom veya karsinom vb.) olan teratomları tanımlamak için kullanılır (3-9).



Resim 1. Ön mediyastende çevre akciğer dokusu ile ilişkili, kistik komponentler içeren benign germ hücreli tümör.



Resim 2. Skuamoz epitelle döşeli, cidarında deri adneksi içeren kistik alanlar, matur kıkırdak dokusu, respiratuar epitel içeren matur teratom (H&EX400).

KLİNİK

Mediyastinal teratomlar tüm mediyastinal tümörlerin %7-9.3'ünü ve mediyastinal germ hücreli tümörlerin %50-70'ini oluştururlar. Teratomların mediyastinal bölgede görülme oranı erişkinlerde %27, çocuklarda ise %4-13'tür. Matür teratomlar, genel olarak her iki cinste eşit görülebilmekle birlikte hafif bir kadın üstünlüğü vardır (E:K=1:1.4). İmmatür teratomlar neredeyse sadece erkeklerde görülür. Erişkinde ortalama görülme yaşı 28'dir (18-60 yaş arası). Matür teratom çocuklarda ilk yılda en sık görülen mediyastinal tümördür. İmmatür teratomlar da (%40'tan fazlası) yaşamın ilk yılında ileri yaşlara göre daha sık görülürler (3,10-12).

Klinik olarak özellikle erişkinlerde mediyastinal matür teratomların %30-60'ı asemptomatiktir. Matür teratomlar genellikle asemptomatiktir, bununla birlikte tümörün büyüyerek çevre doku ve organlara yaptığı bası ve sonucunda obstrüksiyonlara bağlı olarak da semptomlar gelişebilir. En sık göğüs, sırt veya omuz ağrısı, dispne, öksürük ve ateş kronik pnömoniyle ilişkili olarak görülebilir. Vena kava superior sendromu, Horner sendromu veya pnömotoraks nadir görülen semptomlardandır. Ekzokrin pankreas varlığına bağlı olarak rüptür gelişimi diğer bölgelere göre çok daha sıktır, plevral efüzyon veya kardiyak tamponada neden olabilir ve ciddi komplikasyonlar oluşturabilir. Çevre dokularda oluşturduğu erozyon ve fistülizasyon gelişmesi durumunda ki bu durum komşu bronşa erozyona nadiren de olsa bronşa erozyona neden olabilir ve hasta öksürerek saç ve yağ parçaları çıkarabilir. Endokrin pankreatik komponent hiperinsulinizm ve hipoglisemiye neden olabilir. Hidrops fetalis, konjenital intra ve ekstraparikardiyal mediyastinal teratomun komplikasyonudur (2,3,13-15).

Matür teratomların %80'den fazlası anterior mediyastende, %3-8'i posterior mediyastende, %2'si orta mediyastende görülür. %13-15'i multipl mediyastinal kompart-

manları tutar. Teratomlar torasik kaviteye uzanarak atelettaziye neden olabilir. Nadir olarak mediyasten ve overde senkron tümör bildirilmiştir (3,16,18,19).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ ve TANI

Hastalar genellikle asemptomatik oldukları için tesadüfen ya da başka bir nedenle çekilen akciğer grafilerinde, ön mediyastende kitle tespit edilmektedir. Kitle genellikle düzgün sınırlı olup, büyük boyutlardadır. Matür teratomların %26'sında kalsifikasyon bulunabilir (20). Hastaların bir kısmında akciğer grafisinde dış ya da kemik formu görülebilir, bu görünüm tanı için oldukça önemlidir. Ayırıcı tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR lezyonun lokalizasyonu ve çevre yapılarla olan ilişkisi ile kitlenin sıvı, yumuşak doku ve yağ dokusu hakkında önemli bilgiler verir. Lezyon yağ, sebace materyal ya da kistik element dansitesinde olabilir (20).

Anterior mediyastinal kitlesi olan tüm hastalarda alfa fetoprotein (AFP) ve beta human korionik gonadotropin (β -HCG) bakılması gereklidir. Bu tumor belirteçleri kitlenin benign ve malign ayırımında bize yol gösterbilir. Yüksek değerler malignite açısından anlamlıdır.

Histopatoloji

Makroskopik olarak matür mediyastinal teratomlar ortalama 10 cm çaplı (3-25 cm) genellikle kistik-enkapsüle kitlelerdir. Çevre akciğere veya büyük damarlara yapışıklık gösterebilirler. Kesit yüzeyi alacalı görünümde olup, saç, peynirimsi sebaceöz materyal, yağ, kıkırdak ve nadiren dış ya da kemik içeren kistik boşluklar görülür. İmmatür teratomlar sıklıkla çok büyük (40 cm'nin üzerinde) ve soliddir. Yumuşak ya da et kıvamında olabileceği gibi daha sert fibrotik ya da kıkırdak yoğunluğunda olabilir. Hemoraji ve nekroz alanları görülebilir (3,10,11,16).

Mikroskopik incelemede, matür teratomlar iki ya da üç germ tabakasından gelişen matür dokularla karakterizedir. Deri ve deri ekleri kisti döşer. Bronşial, nöral, gastrointestinal, düz kas ve yağ doku komponentleri oldukça sıktır (> %80). Çizgili kas, kemik ve kıkırdak daha az sıklıkta görülür. Tükürük bezi, prostat, karaciğer ve melanositler ise çok daha azdır. Pankreatik doku mediyastinal teratomlar için tipik olup, %60'ın üzerinde vakada görülür. Diğer bölgelerdeki teratomlarda çok nadirdir ya da yoktur. Regresiv değişiklikler yanı sıra, kistik yapıların rüptüre olması gibi durumlarda granülo-matöz inflamasyon eslik edebilir.

İmmatür teratomlar çeşitli germinal tabakalardan gelişmiş embriyonik ya da fetal dokulardan oluşmaktadır: İmmatür glanduler yapılar, fetal akciğer, immatür kıkırdak ve kemik, rabdomyoblastlar, blastem benzeri stromal hücreler. En sık görülen immatür komponentler nöroektodermal dokulardır. Pür immatür teratom tanımı morfolojik malign komponent olarak algılanmamalıdır (2,3,10,11,21,22).

İmmünohistokimya

İmmatür komponentin natürünü belirlemek (rhabdomyoblastlar, desmin ve myogenin ile, nöral komponentler S100 ve NSE ile, immatür kıkırdak S100 ile) ve diğler germ hücreli veya somatik maligniteleri ekarte etmek amacıyla kullanılır. Pür teratomlar PLAP, beta-hCG ve CD30 negatiftir. AFP genellikle negatif olmakla birlikte karaciğler hücreleri ve immatür nöroepitel AFP eksprese edebilir (3-6).

İmmatür teratomlar, diğler organlarda Gonzales-Crussi Grade sistemine göre derecelendirmekte ve buna göre tedavi planlanmaktadır. Histopatolojik incelemede immatür elemanlar x 40 büyütmede, en fazla fokal 1 alanda varsa Grade 1, 1-4 alan arası ise Grade 2, > 4 alan ise Grade 3 olarak derecelendirilmektedir. Mediyastende gradelendirme ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte çocuklarda Gonzales-Crussi'ye göre gradelendirme yapmanın prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir. Bununla beraber teratomda immatür alanlar arttıkça yolk sac tümör komponenti çıkma olasılığının arttığı ve adolesan erkeklerde immatür teratomlarda malignite şüphesinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Patoloji raporunda immatür komponentin oranı yüzde olarak bildirilmelidir (3,23).

Malign germ hücreli tümörlerin aksine matür ve immatür teratomlarda tekrarlayan genetik değışiklikler ve kayıplar gösterilmemiş. Matür teratomlar klasik ve çok nadir olarak mozaik Klinefelter sendromu ile ilişkili olabilir.

TEDAVİ

Mediyastinal matür teratomların tedavisi cerrahidir. Tümörünün tamamının eksizyonu genellikle yeterlidir. Adjuvan kemoterapi ya da radyoterapinin tedavide yeri yoktur (20,24). Benign teratomlarda çevredeki tehlikeli yapılar nedeniyle tamamının eksize edilemediğı durumlarda ise bası semptomlarının ve diğler komplikasyonların önüne geçebilmek için için subtotal rezeksiyon da yapılabilir. Lezyonun lokalizasyonuna göre değışmekle birlikte genellikle median sternotomi uygun olan yöntemdir, ancak lezyon lateral yerleşimli veya posteriora ise torakotomi daha uygun seçenek olabilir. Küçük ve enkapsüle tümörlerde video yardımcı torakoskopik rezeksiyonlar da tercih edilmektedir. Minimal invaziv girişimler hem komplikasyonu hem de hastanede kalış süresini azaltmakta, hızlı bir iyileşme sağlamakta ayrıca da hasta memnuniyetini arttırmaktadır. Son yıllarda robotik cerrahi, hızla gelişim sağlaması sonrası cerrahi rezeksiyonda VATS ile birlikte yerini almıştır (25).

Matür teratomlar benign tümörlerdir. İmmatür teratomda prognoz yaşa bağılıdır. Çocuklarda pür immatür teratomun prognozu çok iyidir. Rekürrens ya da metastaz riski yoktur. Eşlik eden malign germ hücreli tümör komponenti sıklıkla tümörden çok sayıda örnekleme yapıldığında ortaya çıkmaktadır ve bu komponent genellikle yolk sac tümördür. Bunlarda %25 oranında rekürrens görülmektedir. Erişkinde pür immatür teratomla ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte pulmoner metastazlar bildirilmiş, metastatik tümörde germ hücreli tümör ve/veya somatik tip malignite görülmüştür (2,3,10,11).

KAYNAKLAR

1. Albany C, Einhorn LH. Extragonadal germ cell tümörs: clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol*. 2013 May;25(3):261-5.
2. Malagón HD, Montiel DP. Mediastinal germ cell tumours, *Diagnostic Histopathol* 2010 ; 16(5):228-36.
3. Travis WD, Brambilla E, Muller Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics. Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon France: IARC Press; 2004.
4. Dechaphunkul A, Bigras G, Sawyer M. Response to 5-Fluorouracil-based chemotherapy in a patient with metastatic colonic-type adenocarcinoma arising in a primary mediastinal teratoma. *Case Rep Oncol Med*. 2012;2012:729278.
5. Ryu YJ, Yoo SH, Jung MJ, Jang S, Cho KJ. Embryonal rhabdomyosarcoma arising from a mediastinal teratoma: an unusual case report. *J Korean Med Sci*. 2013 Mar;28(3):476-9.
6. Kim JY, Lee CH, Park WY, Kim JY, Kim AR, Shin N, Park DY, Huh GY. Adenocarcinoma with sarcomatous dedifferentiation arising from mature cystic teratoma of the anterior mediastinum. *Pathol Res Pract*. 2012 Dec 15;208(12):741-5.
7. Muramatsu T, Nishii T, Ohmori K, Shiono M. Mature cystic teratoma with malignant transformation to adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jun;91(6):1971-3.
8. Schaefer IM, Zardo P, Freermann S, Marx A, Ströbel P, Fischer S. Neuroendocrine carcinoma in a mediastinal teratoma as a rare variant of somatic-type malignancy. *Virchows Arch*. 2013 Aug 25. [Epub ahead of print]
9. Malagón HD, Valdez AM, Moran CA, Suster S. Germ cell tümörs with sarcomatous components: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 46 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007 Sep;31(9):1356-62.
10. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tümörs in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution. *Cancer*. 2003 Jan 15;97(2):367-76.
11. Cesar A, Moran MD. Primary germ cell tumors of the mediastinum. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathological classification and clinical staging. *Cancer* 80 (4): 681-90
12. Codrich D, Lembo MA, Schleef J. Thoracoscopic removal of a bulky cystic mediastinal mature teratoma in a 4-year-old child: report of one case and few surgical tricks. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Aug;22(4):318-20.
13. Badar F, Yasmeen S, Afroz N, Khan N, Azfar SF. Benign mediastinal teratoma with intrapulmonary and bronchial rupture presenting with recurrent hemoptysis. *Iran J Radiol*. 2013 Jun;10(2):86-9.
14. Serraj M, Lakranbi M, Ghalimi J, Ouadnoui Y, Smahi M. Mediastinal mature teratoma with complex rupture into the lung, bronchus and skin: a case report. *World J Surg Oncol*. 2013 Jun 1;11:125.
15. Yang CJ, Cheng YJ, Kang WY, Huang MS, Hwang JJ. A case of dermoid cyst ruptured into the lung. *Respirology*. 2007 Nov;12(6):931-3.

16. Patel U, Hsiao E, Ahmad AH, Schroeder C, Gilkeson RC. AIRP best cases in radiologic-pathologic correlation: mediastinal mature cystic teratoma. *Radiographics*. 2013 May;33(3):797-801.
17. Tauro LF, Shetty P, Kamath A, Shetty A. Double whammy - mediastinal and ovarian teratoma: a rare clinical co-existence. *J Thorac Dis*. 2012 Aug;4(4):434-6.
18. Allen MS. Presentation and management of benign mediastinal teratomas. *Chest Surg Clin N Am*. 2002 Nov;12(4):659-64.
19. Balci AE, Ayan E, Ozalp K, Duran M, Vuraloglu S. Dev Mediastinal Teratom. *Toraks Dergisi* 2006, 7(2): 135-137.
20. Cameron D. Wright. *Germ Cell Tumors of The Mediastinum*. In Pearson FG, Cooper JD, Deslauries J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson CA, Urschel HC, ed. *Thoracic Surgery*. 2 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2002;1711-19.
21. Ayan E, Balci AE, Ozalp K, Duran M, Vuraloglu S, Cekirdekci A. Mediastinal Kitleler: 27 olgunun degerlendirilmesi. *Turk Gogus Kalp Damar Cer Derg* 2005; 13: 127-130.
22. Cansever L, Kocaturk, Aydogmus U, Urer N, Yilmazbayhan D, Bedirhan MA. Matür kistik teratom, ektopik mediastinal pancreas: Olgu sunumu. *Turk Gogus Kalp Dama* 2010 18 (1): 71-3.
23. Harms D, Zahn S, Göbel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Padiatr*. 2006 Nov-Dec;218(6):296-302.
24. Saabye J, Elbirk A, Andersen K. Teratomas of the mediastinum. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;21:271-2. Saabye J, Elbirk A, Andersen K. Teratomas of the mediastinum. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;21:271-2.
25. Annemarie Weissenbacher, Johannes Bodner. *Robotic Surgery of the Mediastinum Thorac Surg Clin* 20 (2010) 331-339.