

Mediyastenin Nonseminomatöz Germ Hücreli Tümörleri

Ayşe Gül Ergönül

Mediyastenin germ hücreli tümörleri genellikle 20-40 yaş arası genç erkeklerde görülen nadir tümörlerdir. Nadiren çocuklarda da görülebilir. Histolojik sub-tipleri yolk sac tümörü, embriyonel karsinoma veya koriokarsinomadır. Mikst germ hücreli tümörler ise teratom ve/veya seminomlara ait birden fazla component içerebilirler. Seminomaya göre farklı özellikleri vardır. Daha agresif tümörlerdir ve tanı konulduğunda genellikle yayılmış durumdadır.

Etyoloji ve Patogenez

Mediyastinal nonseminomatöz germ hücreli tümörler ilk kez 1934 yılında *Kantrowitz* tarafından tanımlanmıştır (1). Daha sonraki yıllarda *Schlumberger* bu tümörlerin embriyogenez boyunca blastula ya da morula safhasındaki multipotansiyel hücrelerin kalıntılarında kaynaklandığı teoremini öne sürdü (2). Takip eden yıllarda *Fine ve ark.ları* ise ekstragonadal malign germ hücreli tümörlerin, skrotumun gelişimi esnasındaki migrasyonunda yetersizlik olmasıyla yolk sac ya da ürogenital çıkıntıdaki endodermden kaynaklanan primitif germ hücrelerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir (3). Fakat bu iki hipotez de ispatlanamamış ve günümüzde halen bu tümörlerin nasıl köken aldığı belirsizliğini sürdürmektedir. Bununla birlikte bu tümörlerin aslında metastatik lezyonlar olduğu, testislerde tespit edilemeyen çok küçük primer odaklar, karsinoma in situ alanları ya da fibröz skarlar olduğu görüşünü savunanlar da vardır. Ancak yapılan otopsi çalışmalarında bu konuda da yeterli kanıt elde edilememiştir (4,5). Nonseminoma tümörleri ile kromozomal anomalilerden *Kleinfelter* sendromunun beraber görüldüğü bildirilmektedir. *Nichols ve ark.ları* mediyastinal malign germ hücreli tümörü olan olgularda %22 oranında *Kleinfelter* sendromu saptandığını ve *Kleinfelter* sendromu olanlarda mediyastinal germ hücreli tümörlerin daha genç yaşlarda ortaya

çıktığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada testiküler germ hücreli tümör insidansında herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (6). Ayrıca, malign histiyositozis, megakaryositik lösemi ve sistemik mast hücre hastalığı gibi hematolojik malignensiler ve myelodisplastik sendrom, idiyopatik trombositopeni gibi hematolojik hastalıkların beraberliğinin de sık olduğu bildirilmektedir.

İnsidans

Mediyasteninin malign germ hücreli tümörleri tüm germ hücreli tümörlerin yaklaşık %1-5'ini oluşturur (7). Ancak bu mediyasten tümörlerinin bir çoğuna tanı konulamadığı ya da kötü diferansiye karsinom tanısı aldığı göz önüne alındığında sıklığının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Bu tümörler büyük oranda erkeklerde görülmekle birlikte, kadınlarda da bildirilen olgular olmuştur (8). Histolojik spektrum ve biyolojik davranış açısından ise kadın erkek arasında fark yoktur. *Moran ve Suster'*ın 229 olguluk geniş retrospektif serisinde non-seminomatöz germ hücreli tümör alt tipleri, %41 teratokarsinom, %35 endodermal sinüs tümörü (yolk sac), %7 koryokarsinoma ve 56 embriyonel karsinoma olarak bulunmuştur. Olguların %11'i mikst histopatolojik tipte bulunmuş olup, 45 teratokarsinom olgusunun 26'sında (%58) sarkom ya da epitelyal karsinoma gibi non-germ komponentlere de rastlanmıştır (9).

KLİNİK

Malign nonseminomatöz germ hücreli tümörler seminomalara göre çok daha hızlı büyüyen tümörlerdir. Tanı konulduğunda bir çok olgudaki semptomlar bası veya invazyona bağlıdır. Ayrıca, kilo kaybı, halsizlik, ateş de görülebilir. *Logothetis ve ark.ları* yaptıkları çalışmada hastaların %85-95'inde tanı konulduğunda metastaz yapmış olduğunu ve semptomların da metastazlara bağlı olduğunu belirtmişlerdir (10). En sık metastaz yaptıkları yerler akciğerler, plevra, supraklaviküler ve retroperitoneal lenf nodları ve karaciğerdir. Bunun dışında beyin, kemik ve böbreğe de metastaz yaptığı görülmektedir. B-HCG ve AFP serum seviyelerinin 500 mg/mL üzerinde olması nonseminomalar için tanı koydurucudur, hatta biyopsi yapmadan tedaviye başlanması önerilmektedir. B-HCG yüksekliği bazı erkek hastalarda jinekomastiye de sebep olabilir. Nonseminomatöz tümörlerin %90'ında B-HCG ya da AFP seviyeleri yüksekken, endodermal sinüs tümöründe sadece AFP, koryokarsinomalarda sadece B-HCG yükselir. Serum LDH seviyeleri de %80-90 olguda yüksektir.

Göğüs röntgenogramında genellikle büyük anterior mediyastinal kitle şeklinde görülür ancak tümörün tipi açısından röntgenogram yeterli değildir. *Levitt ve ark.ları* bilgisayarlı tomografide mediyastinal seminomaların homojen görünümüne karşın non-seminomatöz tümörlerin genellikle nonhomojen ve birçok odakta nekroz ve kanama gösteren kitleler şeklinde görüldüklerini belirtmişlerdir (11).

Tanı genellikle biyopsi ile konulmaktadır, ancak serum markerları yüksek olan hastalarda radyoloji ile beraber değerlendirilip direk tedavi başlanabilir.

Nonseminomatöz germ hücreli tümörler çeşitli hematolojik malignitelerle beraber görülebilir. Hematolojik tanılar akut nonlenfositik lösemi, akut lenfositik lösemi, eritrolösemi, myelodisplastik sendrom ve malign histiyositozu içerir. Hematolojik maligniteler, nonseminomatöz germ hücreli tümör tanısı alındıktan sonra ortalama 24 ay içinde ortaya çıkar. Nadiren eş zamanlı tanı konan olgular da vardır (12).

TEDAVİ

Hemen hemen tüm olgular anrezektabldır. Radyoterapi duyarlılığı düşüktür ancak kemoterapiye duyarlıdır. Multimodal kemoterapi rejimleri başarılı sonuçlar vermektedir (13). Kombine tedaviler de kullanılmaktadır. Günümüzde özellikle rekürren olgularda kemoterapi sonrası kemik iliği veya kök hücre nakli tedavileri de denemektedir (14). Bu tedaviler cerrahi engellemez. *Dartevelle* ve *ark.ları* 1991 yılındaki yayınlarında kemoterapi sonrası uyguladığı cerrahi rezeksiyonla %36 gibi uzun dönem sağkalımdan bahsetmektedir (15). Yakın dönemde de agresif kemoterapi rejimleri sonrası sağ kalan hastalarda uygulanan cerrahi rezeksiyonlar sonrası yüksek uzun dönem sonuçlar bildirilmektedir (16). Uygulanan küratif cerrahi sonrası serum markerları da düşmektedir ve tedavinin etkinliği de değerlendirilebilir (17).

Sonuçta tanı konulduktan sonra yüksek doz cisplatin bazlı rejimler içeren kemoterapi tedavileri sonrası cerrahi rezeksiyon ile en iyi sonuçlar alınmakla birlikte, bu tümörlerin agresif, metastaz yapan ve fatal seyreden tümörler olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kantrowitz AR: *Extragenital chorioepithelioma in a male. Am J Pathol* 10:531, 1934.
2. Schlumberger HG: *Teratoma of anterior mediastinum in group of military age: study of 16 cases and review of theories of genesis. Arch Pathol* 41:398, 1946.
3. Fine F, Smith RW Jr, Pachter MR: *Primary extragenital choriocarcinoma in the male subject. Case report and review of the literature. Am J Med* 32:776, 1962.
4. Lynch MJG, Blewitt GL: *Choriocarcinoma arising in the male mediastinum. Thorax* 8:157, 1953.
5. Luna MA, Valenzuela-Tamariz J: *Germ-cell tumours of the mediastinum, postmortem findings. Am J Clin Pathol* 65:450, 1976.
6. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. *Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ-cell neoplasm. J Clin Oncol* 5:1290, 1987.
7. Collins DH, Pugh RCB: *Classification and frequency of testicular tumours. Br J Urol* 36:1, 1964.
8. Moriconi WJ, et al: *Primary mediastinal germinomas in females: a case report and review of the literature. J Surg Oncol* 29:176, 1985.

9. Moran CA, Suster S: *Primary germ cell tumors of the mediastinum.: Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. Cancer* 80:681, 1997.
10. Logothetis CJ, et al: *Chemotherapy of extragonadal germ cell tumors. J Clin Oncol* 3:316, 1985.
11. Levitt RG, Husband JE, Glazer HS: *CT of primary germ-cell tumors of the mediastinum. AJR Am J Roengenol* 142(1):73-8, 1984.
12. Nichols CR, et al: *Hematologic neoplasia associated with primary mediastinal germ cell tumors. N Eng J Med* 322:1425, 1990.
13. Yonemori K, Kouno T, Ando M, et al: *Influence of suboptimal treatment in patients with mediastinal primary nonseminomatous germ cell tumors. Oncology* 78 (1):34-9, 2010.
14. Suleiman Y, Siddiqui BK, Brames MJ, et al: *Salvage therapy with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplant in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Biol Blood Marrow Transplant.* 19(1):161-3, 2013.
15. Darteville PG: *Replacement of the superior vena cava with PTFE grafts combined with resection of mediastinal pulmonary malignant tumors. J Thorac Cardiovasc Surg* 94:361, 1987.
16. Fukui N, Kohno Y, Ishioka JI, et al: *Treatment outcome of patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: The Saitama Cancer Center experience. Int J Clin Oncol.*
17. De Latour B, Fadel E, Mercier O, et al: *Surgical outcomes in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors and elevated post-chemotherapy serum tumour markers. Eur J Cardiothorac Surg* 42(1):66-71, 2012.