

MEDIASTENİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE MULTİMODAL TEDAVİ

Cabir YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: yukselcabir@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2011.21

Testis ya da over kaynaklı primer tümör olmaksızın ortaya çıkan germ hücreli tümörler (GHT) ekstraponadal germ hücreli tümörler olarak adlandırılırlar. Bu tümörler tipik olarak orta hat yerleşimlidirler ve erişkinlerde en sık anterior mediastinal olmak üzere, retroperitoneal, pineal ve sakral yerleşimli olabilir. Bebek ve çocuklarda ise en sık sakrokoksigeal ve intrakranial yerleşimlidir. Mullen ve arkadaşları (1986) yetişkinlerdeki anterior mediastinal tümörlerin yaklaşık %15'ini GHT'lerin oluşturduğunu bildirmişlerdir (1, 2).

Mediastinal GHT'ler histolojik olarak gonadal germ hücrelerin tüm varyantlarını içerebilirler (Tablo 1). Tüm mediastinal GHT'lerin yaklaşık 2/3'ünü teratomlar oluşturur.

ETİYOLOJİ VE HİSTOGENEZİS

Ekstraponadal GHT'lerin etiyolojisi ve histogenezisi tam olarak anlaşılamamıştır. Olguların bir kısmında Klinefelter sendromunun eşlik ettiği bildirilmiştir (3-5).

Ekstraponadal GHT'lerin histogenezisi ile ilgili 2 hipotez öne sürülmektedir ancak her ikisinin de doğruluğu ya da yanlışlığını ispatlayacak yeterli veri yoktur. Birinci hipoteze göre embriyonel dönemde primordial germ hücrelerinin migrasyonunu tamamlamamasına bağlı olarak ekstraponadal GHT'ler ortaya çıkmaktadır. Bu durum muhtemelen primordial germ hücrelerin kendisi ya da mikroçevrelerindeki anormallik nedeniyle olmaktadır (6). İkinci hipoteze göre ise testisteki germ hücreler ters migrasyon ile mediastene yerleşmektedir (7). Bu hipotez ekstraponadal GHT'ler ve testiküler GHT'lerin orjin aldığı hücrelerin genellikle ortak olması ile desteklenmektedir (8, 9). Ancak ikinci hipotez mediastinal nonseminomatöz GHT'ler ile testis ya da retroperitoneal GHT'lerinin karşılaştırılmasında görülen biyolojik farklılığı açıklayamamaktadır.

KLİNİK

Mediastinal GHT'lerde klinik prezentasyon tümörün histolojisine göre değişmektedir. Benign teratomlar genellikle asemptomatik olup insidental olarak saptanırlar. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı gibi semptomlar kitlenin bası etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Nadiren vena kava basısına bağlı olarak vena kava superior sendromu görülebilir. Fizik muayene genellikle normaldir (1).

Mediastinal seminomlar ise genellikle öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve superior vena kava sendromu gibi semptomlar ile prezente olurlar. Bu şikayetlere ateş ve kilo kaybı sıklıkla eşlik eder (1).

Nonseminomatöz GHT'lerde ise neredeyse tüm hastalarda öksürük, nefes darlığı, ateş, kilo kaybı, hemoptizi, vena kava superior sendromu gibi şikayetler mevcuttur. Genellikle genç olan bu hastalar düşkün görünümündedir. Fizik muayenede servikal adenopati, superior vena kava sendromu bulguları ve plevral efüzyon bulguları saptanabilir (1).

TANI

Mediastinal GHT tanısı konulmadan önce primer testiküler tümör tanısı mutlaka ekarte edilmelidir. Bunun için testis muayenesi yeterli olmayıp tüm hastalara ultrasonografi yapılmalıdır. Primer mediastinal GHT'ler genellikle anterior mediasten yerleşimli iken testiküler germ hücreli tümörler nadiren anterior mediastene metastaz yaparlar (1, 10).

Gonadal GHT'ler gibi ekstraponadal GHT'lerde tipik olarak serum alfa fetoprotein (AFP) ve beta-HCG artışı vardır. Ekstraponadal GHT olgularının %85'inde bunlardan biri ya da her ikisinde artış vardır (11).

Tablo 1. Mediastinal Germ Hücreli Tümörlerin Klasifikasyonu

1- Teratom
a. Matür Teratom: İyi diferansiye matür elementler içerir
b. İmmatür Teratom: İmmatür mezenkimal ya da nöroepitelial elementler içerir
c. Teratokarsinom: Diğer germ hücreli tümörler ile birlikte (seminom, embriyonel karsinom, yolk sac tümör)
d. Non-germ hücreli epitelial tümörler ile birlikte (squamos karsinom, adenokarsinom)
e. Non-germ hücreli mezenkimal tümörlerle birlikte (ramdomyosarkom vs.)
2- Seminom
3- Nonseminom
a. Embriyonel karsinom
b. Yolk Sac tümör
c. Koriokarsinom
d. Miks tümör
e. Teratokarsinom

Mediastinal nonseminomatöz GHT'ler, gonadal ve retroperitoneal nonseminomatöz GHT'lerle karşılaştırıldığında serum AFP düzeyinde artış benzerdir ancak mediastinal nonseminomatöz GHT'lerde beta-HCG artışı daha azdır. Bu durum Bokemeyer ve arkadaşları tarafından 635 hastalık bir seride gösterilmiştir. Bu çalışmada mediastinal nonseminomatöz GHT'lü hastaların %74'ünde AFP düzeyinde artışı (median 2548 ng/mL) görülürken bunun aksine retroperitoneal nonseminomatöz GHT'lü hastaların %51'inde AFP artışı (median 25 ng/mL) görülmüştür. Serum beta-HCG düzeyi ise mediastinal nonseminomatöz GHT'lü hastaların %38'inde artmış bulunurken (median 5mIU/ML) retroperitoneal nonseminomatöz GHT'lü hastaların %74'ünde artmış olarak bulunmuştur (median 335 mIU/mL) (12).

AFP düzeyindeki artış pür seminom tanısını ekarte ettirmekle birlikte ekstragonadal seminomlu hastaların %50'sinden fazlasında serum beta-HCG düzeyinde küçük bir artış vardır (12).

Kesin tanı ve tedavi için biyopsi gereklidir. Hastaların büyük bir kısmı germ hücre ya da teratoma ait açık delillere sahip iken küçük bir kısmı tipik germ hücre görünümü olmaksızın kötü diferansiye tümöre sahiptirler.

Ekstragonadal nonseminomatöz GHT'lerde ayırıcı tanıda histolojik olarak kötü diferansiye kanser ve neoplazmlar özellikle genç erkeklerde primeri belli olmayan orta hat hastalıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Ekstragonadal GHT'lerde sisplatin içeren kemoterapiler ile kür sağlanabildiğinden tanısız değerlendirilmede serum tümör markerlarının (AFP, beta-HCG) ölçülmesi ve biyopsi materyalinde immün-histokimyasal değerlendirme ve 12p kromozom dalı anomalisinin sitogenetik çalışmalar ile analiz edilmesi önerilmektedir (13, 14).

Predominant tümörün retroperitonda olması, tümörün iki ya da daha az bölgede metastaz göstermesi, sigara öyküsü olmaması ve genç yaş gibi faktörler GHT'lerin kemoterapiye yanıtının daha iyi olacağını göstermektedir (15).

Gonadal ve ekstragonadal GHT'lü hastalarda sitogenetik analizde 12. Kromozomun kısa kolunda izokromozom (12p) görülebilmektedir ancak bu bulgu GHT'ler için patognomonik değildir (16).

Bu bulgunun varlığı özellikle primeri belli olmayan kötü diferansiye orta hat tümörlerinden ayırıcı tanıda yardımcıdır. Orta hat tümörlü hastaların bir kısmında da (%25-30) izokromozom görülebilir ve bu grup hastalarda genellikle sisplatin bazlı kemoterapilere hassastırlar (14, 16).

Diğer malignitelerle birliktelik

Özellikle teratomatöz elementler içeren mediastinal nonseminomatöz GHT'ler sarkom ve karsinoma transformları olabilirler ve bunlar kemoterapi ve radyoterapiye oldukça rezistanstır (17). Mediastinal nonseminomatöz GHT'lü hastalar lösemi, myelodisplazi, malign mastositoz ve malign histiositoz gibi bazı hematojen hastalıklar ile de birliktelik gösterebilir. Amerika ve Avrupa'daki toplam 11 merkezden yayınlanan 287 mediastinal nonseminomatöz GHT'lü hasta serisinde hematolojik hastalık gelişme riskinin genel popülasyona göre 250 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hematolojik hastalığın başlama süresinin median 6 ay olduğu ve hiçbir hastanın 2 yıldan fazla yaşamadığı belirtilmiştir (18).

MATÜR TERATOMLAR

Matür teratomlar embriyonik hücre tabakaları olan ektoderm, endoderm ve mezodermin en az ikisini içerir

(19). Matür Teratomlarda tümör markerlarında (AFP, beta HCG) artış görülmez. Matür teratomlar ve diğer germ hücreli tümör elementleri içeren miks tümörler mediastinal nonseminomatöz GHT'ler gibi tedavi edilmelidirler.

Erkeklerde ekstragonadal teratomlar ve testiküler teratomlar farklı klinik antitelendir. Testisin matür teratomları benign kabul edilmezler, diğer testiküler GHT'lerden daha az da olsa metastaz potansiyelleri olduğu düşünülür ve tedavileri diğer testiküler nonseminomatöz GHT'lere benzer. Mediasteninin matür teratomları ise malignite potansiyelleri olsa da genellikle benign seyirlidir. Çoğunlukla yavaş büyürler bu nedenle diğer mediastinal GHT'ler gibi genellikle asemptomatik iken insidental olarak saptanırlar.

Klinik: Matür teratomlar genellikle asemptomatik olmakla birlikte tümörün çevre organlara yaptığı bası ve obstrüksiyonlara bağlı olarak göğüs ağrısı, öksürük, dispne, bronş obstrüksiyonu ve postobstrüktif pnömoni gibi semptom ve bulgular görülebilir. Komşu bronşta erozyon nadiren olabilir ve bu durumda hasta saç ve yağ parçaları ekspektore edebilir. Perikardda, çevre vasküler yapılarda erozyon olması, ciltte fistüle neden olması nadir ama ciddi komplikasyonlarıdır (20, 21).

Görüntüleme Yöntemleri: Semptom nedeniyle ya da insidental olarak çekilen akciğer grafisi anterior mediastinal kitleyi gösterebilir. Kitle genellikle düzgün sınırlı olup büyük boyutlardadır. Matür teratomların %26'sında kalsifikasyon da bulunabilir (20). Hastaların bir kısmında akciğer grafisinde dış ya da kemik formu görülebilir ki bu görüntü tanı için oldukça değerlidir. BT ve MR lezyonun lokalizasyonu ve çevre yapılarla olan ilişkisi hakkında önemli bilgiler verir. Lezyon yağ, sebese materyal ya da kistik element dansitesinde olabilir (1).

Tedavi: Mediastinal matür teratomların tedavisi cerrahi eksizyondur ve bu tedavi genellikle küratiftir (1). Adjuvan kemoterapi ya da radyoterapinin yeri yoktur (22). Benign teratomlarda çevredeki tehlikeli yapılar nedeniyle total eksizyon yapılamıyor ise bası semptomları için subtotal rezeksiyon da yapılabilir. Lezyonun lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte genellikle median sternotomi uygun yöntemdir ancak lezyon lateral yerleşimli ise torakotomi daha uygun olabilir. Küçük ve enkapsüle tümörlerde video yardımcı torakoskopik rezeksiyonlar da tercih edilebilir (1).

İMMATÜR TERATOMLAR

Mediastinal teratomlar tümüyle matürden immatüre kadar farklı hücrelerden köken alabilirler. İmmatür teratomlar nadiren immatüriteyi tanımlamak için yeterince

anamlı kriterlere sahip olurlar. İmmatür teratomlar her 3 germinal tabakadan oluşmuş matür elementlerle karakterize olup bu elementler bir araya gelerek immatür dokuyu oluştururlar. Makroskopik olarak immatür teratomlar hemoroji ve nekroz alanları içeren kistik yapılardan oluşur.

Tedavi: İmmatür mediastinal teratomların optimal tedavisi kesin değildir. Radikal rezeksiyon endikasyonu vardır fakat 4 kür bleomisin, etaposid ve sisplatin içeren kemoterapi sıklıkla başarılıdır. Ancak bu hastalığın nadir olması ve randomize çalışmaların yetersiz olması nedeniyle faydalı olan bu kemoterapinin cerrahiye göre zamanlaması tam olarak değerlendirilememiştir (1).

Yetişkinlerdeki immatür mediastinal teratomlar kötü prognozlu olsa da preoperatif kemoterapi ve agresif cerrahi rezeksiyon ile uzun süreli sağkalımlar bildirilmiştir (23). Diğer GHT'lerin elementlerini içeren immatür teratomlar, diğer mediastinal nonseminomatöz GHT'ler gibi tedavi edilmelidirler. Eğer malign dejenerasyon ortaya çıkar ise rezeksiyon bir tedavi seçeneği olabilir. Rezeksiyonun mümkün olduğu hastalarda sonuçlar diğer teratomlu hastalara benzer. Eğer tümör unrezektabl ise ya da metastaz var ise genellikle şifa şansı yoktur. Eğer transformasyon tek hücre tipinde ise hücre tipine göre bir kemoterapinin sonucunda da iyi bir yanıt alınabilir ve seçilmiş hastalarda uzun süreli sağkalıma ulaşılabilir (24).

Çocuklarda immatür mediastinal teratomların seyri matür teratomlara benzer ve mümkün ise komplet rezeksiyon yapılmalıdır.

MEDIASTİNAL SEMİNOM

Mediastinal Seminomlar malign mediastinal GHT'lerin yaklaşık 1/3'ünü, mediastinal kitlelerin ise %2-4'ünü oluştururlar ve ağırlıklı olarak 20-40 yaşlarındaki erkeklerde ortaya çıkar (25).

Testiküler seminomlu hastalarda retroperitoneal lenf nodu tutulumu olmaksızın mediastinal metastaz çok nadir olsa da mediastinal seminomlu hastalara mutlaka dikkatli testiküler palpasyon ve ultrasonografi yapılarak testiküler seminom tanısı ekarte edilmelidir. İncelemeler sonrasında testiküler seminoma ait şüpheli bulgu olsa da genellikle orşiektomi önerilmektedir (10).

GHT'lerin seminom olarak sınıflandırılması için (ya da kadınlarda disgerminom) GHT'lere ait başka bir histolojik element göstermemesi gereklidir. Seminom ve diğer tümör tiplerini mikst olarak içeren tümörler mikst GHT'ler olarak adlandırılır ve nonseminomatöz GHT'ler gibi tedavi edilirler.

Klinik: Primer mediastinal seminomlar tipik olarak yavaş büyürler ve zamanla çok büyük boyutlara ulaşarak rahatsızlığa neden olabilirler. Yaklaşık %75'i tanısında semptomatiktir. En sık görülen semptomlar göğüs ağrısı, dispne, öksürük, kilo kaybı, vena kava superior sendromu, ateş, bulantı gibi atipik şikayetlerdir. Bokemeyer ve arkadaşlarının yapmış olduğu 52 mediastinal seminomlu hasta içeren seride bu semptomlar sırasıyla %39, %29, %22, %19, %12, %6 ve %6 oranında görülmüştür (12).

Serum beta-HCG düzeyindeki hafif artış hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür (12). Seminomlar AFP üretmezler ve serum AFP düzeyinde artış pür seminom tanısı ile uyuşmaz hatta patolojik tanı pür seminom olsa bile bu durum nonseminomatöz elementlerin varlığına işaret eder (1).

Mediastinal seminomların büyük bir kısmının tanısında metastazı vardır. Bu metastaz sıklıkla lenf nodlarına olup daha az olarak akciğer, kemik ve/veya karaciğere de olabilir (12). Ekstramediastinal yayılımın saptanması (nonpulmoner visseral metastaz) kötü prognoz göstergesi olduğundan önemlidir. BT görüntülemesi primer tümör, retroperitoneal lenf nodu ve karaciğer metastazlarının gösterilmesi için değerli bir yöntemdir (1).

Tedavi: Mediastinal seminomlar nadir görüldüklerinden tedavi yöntemleri de tartışmalıdır. Seminomlar lokalizasyonuna bakılmaksızın hem sisplatin bazlı kemoterapiye hem de radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Mediastinal seminomlarda tanı nadir olarak küçük bir tümöral kitlenin eksizyonu sonrasında konulabilir. Bu durumda adjuvan RT uygulanmalıdır (1).

İlerlemiş testiküler seminomlarda kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin değeri randomize kontrollü çalışmalar ile karşılaştırılmamıştır ve önerilen tedavi küçük hasta serileri, retrospektif çalışmalar ve verilerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Mediastinal seminomlar nonpulmoner metastazları olmadığı sürece iyi seyirli dirler ve 5 yıllık sağ kalım oranı %90'dan fazladır. Çoğu merkez bu hastalarda kemoterapi ve radyoterapiyi tercih etmektedir (26).

Kemoterapi: Mediastinal seminom olup nonpulmoner visseral metastazı olmayan hastalarda ilerlemiş testiküler seminomda olduğu gibi genellikle 3 kür bleomisin ile birlikte sisplatin, etaposid rejimi (BEP) ya da 4 kür etaposid ile birlikte sisplatin rejimi önerilmektedir. Karaciğer ya da diğer nonpulmoner visseral metastazı olmayan hastalarda pulmoner yetmezlik riski var ise pulmoner toksisiteden kaçınmak için bleomisin kullanılmayan kemoterapi rejimleri tercih edilebilir (1, 26).

Mediastinal seminomu olup karaciğer, kemik ya da diğer nonpulmoner visseral organ metastazı bulunan hastalara 4 kür BEP tedavisi uygulanmalıdır.

Bleomisini tolere edemeyen hastalara 4 kür VIP (etaposid 75 mg/m², ifosfamid 1.2 g/m², sisplatin 20 mg/m²) kemoterapisi verilebilir. Göğüs ya da mediastene RT alan ya da sigara içicisi olanlarda bleomisine bağlı akciğer toksisitesi riski daha yüksektir ve bu hastalara bleomisin kullanılmayan rejimler verilmelidir. Hatta bleomisine yönelik özel kontrendikasyon olmasa bile primermediastinal seminomlu hastalarda olası akciğer operasyonları gerekliliği göz önüne alınarak mümkün olduğunca bleomisin içermeyen rejimler verilmelidir (1, 26).

Mediastinal ya da retroperitoneal seminomlu ve %91'ine sisplatin bazlı kemoterapi verilen 103 hastalık bir seride hastaların %75'inde sadece KT verilmiş. KT ve KT sonrası rezidüel tümör kalanlara uygulanan cerrahi sonrasında remisyon oranı %92 ve 5 yıllık sağ kalım oranı ise %88 olarak saptanmış (12).

Radyoterapi: Sisplatin bazlı KT uygulanamayan hastalarda bulky ya da metastatik hastalık varlığında primer RT (35-50 Gy) kabul edilen alternatif bir yöntemdir. Eğer RT kullanılacak ise mediasten ve supraklavikuler alanı içeren bir program yapılmalıdır.

Primer RT alan hastaların çoğunda kür sağlansa da geç relaps oranı yüksektir ve 5 yıllık sağkalım oranı sadece %60-67 arasındadır (12,27). KT ile tedavi edilen hastalarda ise uzun süreli hastaliksız sağkalım oranları %90 civarındadır (12). RT uygulandıktan sonra relaps olan hastalarda KT ile hastalıktan kurtulabilir ancak sağkalım oranı başlangıçta KT verilenlere oranla daha kötüdür (28).

Cerrahi: Tanı anında cerrahi tedavi genellikle mümkün değildir ve subtotal rezeksiyonun katkısı da kuşkuludur. Adjuvan KT sonrasında oldukça küçük ve lokalize tümör saptanan mediastinal seminomlu nadir hastada komplet cerrahi eksizyon gerçekleştirilebilir. Seminomların başlangıç prezantasyonunda genellikle büyük ya da metastatik hastalık olduğundan başlangıç tedavisinde komplet ya da debulking cerrahinin yeri yoktur (12).

Mediastinal seminomlarda cerrahi daha çok tanı amaçlı biyopsilerde kullanılır. Kitle genellikle anterior mediasten yerleşimli olduğundan anterior mediastinotomi en sık tercih edilen yöntemdir. Tümör orta mediasteni tutmuş ise biyopsi için mediastinoskopi de tercih edilebilir. Özellikle ciddi bası semptomları nedeniyle genel anestezinin sakıncalı olduğu durumlarda lokal anestezi altında mediastinotomi avantajlı bir yöntemdir (1).

Rezidüel kitle: KT sonrasında bazı hastalarda rezidüel kitle kalabilir. Bu kitlelerin çoğu nekroz ya da dezmoplastik reaksiyon içermektedir. Rezidüel kitle varlığında histolojik confirmasyon yapılmadan KT ya da RT verilmemelidir (29).

Cerrahi rezeksiyon genellikle zordur ve muhtemelen 3 cm'den küçük tümörler için gereksizdir. Ancak bazı cerrahlar bu tümörlerde de cerrahi önermektedir. Üç cm'den büyük tümörlerde rezidüel malignensi olma oranının %30 olduğu bildirilse de çalışmalarda kitle boyutu ile tümör içeriği arasında görünür bir ilişki saptanmamıştır (29, 30).

Üç cm'den büyük tümörlerde alternatif yaklaşım periodik CT takibi ve açık biyopsidir. İlk yıl 3 ayda bir sonraki yıl 6 ayda bir kontrol yapılabilir. Progresif hastalık saptanması halinde tedavi uygulanır (30).

Yapılan bir çalışmada kemoterapi sonrasında kalan rezidüel kitlenin malign-bengin ayrımında PET CT'nin doğruluk oranının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir ancak bu bilgi henüz doğrulanmamıştır ve bazı çalışmalar da yüksek yanlış pozitif oranlar olduğunu göstermektedir (31, 32). Eğer PET CT'den yararlanılacak ise bu tetkik KT tamamlandıktan 2 ay sonra yapılmalıdır. FDG tutulumunda artış görülüyor ise mümkünse kitle tamamen çıkarılmalı, mümkün değil ise en azından biyopsi yapılmalıdır. Yalancı pozitiflik oranı göz önüne alındığında PET pozitif olması ek KT için yeterli kanıt sayılmamalıdır. Diğer yandan çalışmalar 3 cm'den büyük kitlelerde yalancı negatiflik olmadığını göstermektedir (32, 33). Bu nedenle 3 cm den büyük rezidüel kitlesi olup açık biyopsi planlanan hastalarda PET'in negatif olması halinde kitlede büyüme yok ise takip yapılabilir.

Histolojik olarak malignensi saptanması ya da kitlede progresyon saptanması halinde kurtarıcı KT verilmelidir. Ancak seçilmiş hastalarda RT de alternatif yaklaşım olabilir.

MEDIASTİNAL NONSEMINOMATÖZ GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Nonseminomatöz mediastinal GHT'ler yolk sac tümör, koriokarsinoma ya da emriyonel karsinoma içerebilir. Miks GHT'ler ise teratom ve/veya seminomlara ait birden fazla element içerebilir. Gonadal nonseminomatöz GHT'lerin aksine mediastinal nonseminomatöz GHT'lerde yolk sac tümörler sık olmasına rağmen embriyonel karsinom içermesi nadirdir (1).

Mediastinal nonseminomatöz GHT'ler seminomlar ve teratomlardan daha az sıklıktadır ve belirgin olarak daha kötü prognozudur. Mediastinal nonseminomatöz GHT'ler daima kötü riskli GHT'ler olarak kabul edilirler. Erkeklerde kadınlardan daha siktir ve tanı en sık 20-40'lı yaşlarda konur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile nongerm hücre elementlerinin görülmesi ve serum tümör markerlarındaki yükselme tanı için yeterlidir. Bu hastaların genel durumları bazen kötü

olabilir. Bu durumda tek başına serolojik konfirmasyon tanı ve kemoterapinin başlaması için yeterli görülebilir. Tümör markerlarının yükselmediği nadir durumlarda açık biyopsi gerekli ise anterior mediastinotomi ya da patolojik boyuttaki servikal lenf bezlerinden biyopsi yapılabilir (1).

Mediastinal GHT'lü hastalarda öldürücü hematolojik hastalıkların gelişme riski vardır. Bunlar tipik olarak megakaryositik seri ve sitogenetik anormallik göstermektedir (18).

Klinik: Mediastinal nonseminomatöz GHT'lü hastaların çoğu başvuru anında semptomatiktir. Semptom ve bulgular ateş, üşüme, kilo kaybı, göğüs ağrısı, dispne, ve/veya superior vena kava sendromunu içerebilir. Fazla miktarda HCG salgılanmasına bağlı jinekomasti görülebilir (1, 34).

Hastaların çoğunda serum AFP artışı, küçük bir kısmında ise beta-HCG artışı olabilir. Bu durum çok tipiktir ve bazı merkezlerde genç erkek olup anterior mediastinal kitle saptanan hastalarda AFP ve beta-HCG artışı saptanır ise ekstragonadal GHT olduğu kabul edilip doku tanısı olmaksızın kemoterapi verilmektedir. Ancak yine de çok zor değil ise doku tanısı tavsiye edilmektedir. Serum tümör markerları normal olan hastaların %10'unda histolojik konfirmasyon ile tanıya gidilebilir (1).

Serum AFP ve beta-HCG düzeyi takibi tedaviye yanıt ve rekürrenslerin saptanmasında da faydalıdır. Benzer takip testiküler nonseminomatöz GHT'lerde de uygulanır.

Tedavi: Mediastinal nonseminomatöz GHT'ler agresif tümörlerdir ve hastaların %25-50'sinde tanı anında metastazları vardır ve en sık akciğer, bölgesel lenf bezleri, plevra, kemik, karaciğer ve beyin metastazı izlenir (1, 34). Bazı tartışmalı görüşler olmakla birlikte genel olarak kabul edilen tedavi başlangıçta uygulanan kemoterapiyi sonrasında rezidüel tümörler için cerrahinin uygulandığı multimodal tedavi yaklaşımıdır.

Sistemik Kemoterapi: Standart başlangıç tedavisi 4 kürlük kemoterapidir. Mediastinal nonseminomatöz GHT'lerde bazı onkologlar 4 kürlük VIP tedavisini tercih etmektedirler. Çünkü bu hastalar genellikle rezidüel tümör için sternotomi ya da torakotomi gerektiren cerrahi müdahalelere gereksinim duymaktadır ve bleomisin toksisitesine bağlı olarak bu hastalarda cerrahi sırasında ve sonrasında uzun süre oksijen ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir. 4 kürlük BEP tedavisi ise alternatif tedavidir (1).

İndiana Üniversitesinde kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan 158 nonseminomatöz GHT'lü erkek hastanın incelemesinde 19 hastada (%13) postoperatif solunum yetmezliği geliştiği ve bunların 9'unun hayatını

kaybettiği bildirilmiştir. VIP tedavisi, etkinliği ve toksisitesi nedeniyle BEP tedavisine alternatiftir (35).

Rezidüel tümörlerde cerrahi: Mediastinal non-seminomatöz GHT'li hastaların çoğunda kemoterapi sonrasında rezidüel tümör bulunur ve teknik olarak mümkün ise kemoterapiden sonra radikal rezeksiyon uygulanması önemlidir (12, 36). Hatta agresif cerrahi gerekse bile mümkün olduğunca komplet cerrahi eksizyon önerilmektedir (36).

Kemoterapi sonrasında uygulanan cerrahi komplet ise ve tümör nekroz ya da teratom içeriyor ise ek tedavi gerekmez. Eğer görünür malignensi saptanır ise 2 kür kemoterapi verilmelidir. Kemoterapi uygulanan hastalarda serum tümör markerları normal düzeylerine inmiş ise radikal cerrahi rezeksiyon uygulanabilir çünkü kurtarma kemoterapisinin sonuçları kötüdür.

Kurtarma Kemoterapisi: Kurtarma kemoterapisi standart ya da yüksek doz kemoterapi rejimlerini içerir. Mediastinal GHT'ler deki kurtarma kemoterapisi minimal etkilidir ve uzun süreli hastalısız sağkalım oranları %0-11 arasında değişmektedir (12, 37, 38).

Prognoz: Mediastinal nonseminomatöz GHT'lerin tedavisindeki multimodal tedavinin etkinliği 287 hastalık çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir. Bu hastaların %97'sine başlangıçta kemoterapi verilmiştir. Hastaların %19'unda komplet yanıt alınmış, %45'inde tümör markerları normale dönmüştür. 143 hastada (%50) cerrahi rezeksiyon uygulanmış. 5 yıllık progresyon göstermeyen hastalık %44 toplam hastalısız sağkalım %45 olarak saptanmış (12).

GENEL BAKIŞ

Tüm bilgiler ışığında bakıldığında mediastinal GHT'lerin tedavisinde genel olarak kabul edilen yöntemler olmakla birlikte bazı konularda tartışmaların devam ettiği görülmektedir. Bu durum mediastinal GHT'lerin nisbeten az görülmesi ve çalışmaların da bu sınırlı hasta gurubu üzerinden yapılmış olmasına bağlıdır. Genel olarak kabul edilen tedavi yöntemleri özetle aşağıdaki gibidir.

Matür mediastinal teratomlarda mümkün olduğunca komplet rezeksiyon yapılmalı, ancak teknik olarak komplet çıkarılması mümkün değil ise parsiyel rezeksiyon yapılmalıdır. Bu tümörlerin kemoterapi ve radyoterapiye duyarlılığının az olduğu unutulmamalıdır.

İmmatür mediastinal teratomlu hastalarda 4 kür VIP kemoterapisini takiben teknik olarak mümkün ise cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Sadece kemoterapi ya da sadece cerrahi ile uzun süreli sağ kalımların sağlanamayacağı bilinmelidir.

Mediastinal seminomlarda radyoterapi ya da cerrahiden çok sisplatin bazlı kemoterapiler önerilmektedir. Yüksek riskli hasta gurubunda 4 kür sisplatin ve etaposid ya da 3 kür BEP kemoterapisi verilebilir. Orta riskli hasta gurubunda 4 kür etaposid, ifosfamid ve sisplatin (VIP) kemoterapisi ya da BEP kemoterapisi verilebilir. Büyük tümör ya da metastaz bulunmayan hastalarda radyoterapi alternatif olabilir. Mediastinal seminomlar diğer hücre elementleri içeriyor ya da AFP artışı gösteriyor ise nonseminomatöz GHT'ler gibi tedavi edilmelidirler.

Mediastinal nonseminomatöz GHT'lerde başlangıç tedavisi olarak 4 kür etaposid, ifosfamid ve sisplatin (VIP) rejimi önerilmektedir. 4 kür BEP tedavisi alternatif olarak kabul edilebilir. Tedavi sonrası mümkün ise cerrahi yapılabilir. Eğer görünür rezidüel malign kitle var ise 2 kür ilave kemoterapi verilebilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg.1986;42:338-45.
3. Aguirre D, Nieto K, Lazos M, et al. Extragenital germ cell tumors are often associated with Klinefelter syndrome. Hum Pathol 2006;37:477-80.
4. Volkl TM, Langer T, Aigner T, et al. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. Am J Med Genet A. 2006;140:471-81.
5. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ Sr, Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. J Clin Oncol. 1987;5:1290-4.
6. Glenn OA, Barkovich AJ. Intracranial germ cell tumors: a comprehensive review of proposed embryologic derivation. Pediatr Neurosurg 1996;24:242-51.
7. Chaganti RS, Houldsworth J. Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. Cancer Res 2000;60:1475-82.
8. Hailemariam S, Engeler DS, Bannwart F, et al. Primary mediastinal germ cell tumor with intratubular germ cell neoplasia of the testis-further support for germ cell origin of these tumors: a case report. Cancer 1997;79:1031-6.
9. Chaganti RS, Rodriguez E, Mathew S. Origin of adult male mediastinal germ-cell tumors. Lancet 1994;343:1130-2.
10. Bohle A, Studer UK, Sonntag RW, Schidegger JR. Primary or secondary extragenital germ cell tumors?. J Urol 1986;135:939-43.
11. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N.Engl J Med 1997;337:242-53.
12. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum. Results from an international analysis. J Clin Oncol 2002;20:1864-73.

13. Cheng L. Establishing a germ cell origin for metastatic tumors using OCT4 immunohistochemistry. *Cancer* 2004;101:2006-10.
14. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, Bosl GJ, Mazumdar M, Chaganti RS. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with midline carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol* 1995;13:274-82.
15. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin-based combination chemotherapy in the treatment of poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown primary site: results of 12-year experience. *J Clin Oncol* 1992;10:912-22.
16. Bosl GJ, Ilson DH, Rodríguez E, Motzer RJ, Reuter VE, Chaganti RS. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:349-55.
17. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159:133-8.
18. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:54-61.
19. Moran CA, Suster S. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging. *Cancer* 1997;80:681-90.
20. Lewis BD, Hurt RD, Payne WS, Farrow GM, Knapp RH, Muhm JR. Benign teratomas of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:727-31.
21. Gunes S, Varon J, Walsh G. Mediastinal teratoma presenting as massive hemoptysis in an adult. *J Emerg Med* 1997;15:313-6.
22. Saabye J, Elbirk A, Andersen K. Teratomas of the mediastinum. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;21:271-2.
23. Arai K, Ohta S, Suzuki M, Suzuki H. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood. *Eur J Surg Oncol* 1997;23:64-7.
24. Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF, et al. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol* 2003;21:4285-91.
25. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: mediastinal seminomas- a clinicopathological and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer* 1997;80:691-8.
26. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A et al. Extragenital seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001;91:1394-401.
27. Hainsworth JD, Greco FA. Extragenital germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992;19:119-27.
28. Jain KK, Bosl GJ, Bains MS, Whitmore WF, Golbey RB. The treatment of extragenital seminoma. *J Clin Oncol* 1984;2:820-7.
29. Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al. Residual mass following chemotherapy of seminoma. *Ann Oncol* 1997;8:37-40.
30. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, Williams SD, Loehrer PJ. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989;7:1497-503.
31. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-60.
32. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008;179:936-40.
33. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3740-4.
34. Moran CA, Suster S, Koss MN. Primary germ cell tumors of the mediastinum: Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum- a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* 1997;80:699-707.
35. Kesler KA, Reiger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* 2008;85:371-8.
36. Vulky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001;19:682-8.
37. Ganjoo KN, Reiger KM, Kesler KA, et al. Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 2000;88:1051-6.
38. Broun ER, Nichols CR, Einhorn LH, Tricot GJ. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support in the treatment of primary nonseminomatous mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1991;68:1513-5.