



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Program Yöneticisi: Doç. Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ
MERKEZİMİZDE İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM
HÜCRE TÜMÖRLÜ OLGULARIN RETROSPEKTİF
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Safiye Elif UZLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK

**ANKARA
EKİM 2017**

ONAY SAYFASI

T.C. Sağlık Bakanlığı'na,

Bu çalışma jürimiz tarafından,uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Program Yöneticisi: Doç.Dr. Bahar ÇUHACI ÇAKIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Tez Danışmanı:

Doç.Dr. Derya ÖZYÖRÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Jüri Üyesi:

Prof.Dr. Namık Yaşar ÖZBEK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Jüri Üyesi:

Doç.Dr. Hüsnüye Neşe YARALI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

Jüri Üyesi:

Doç.Dr. Gürses ŞAHİN

Sağlık Bakanlığı Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Başta güler yüzlülüğünü ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanı hocam Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım ve üzerimde büyük emeği olan tüm hocalarıma;

Her koşulda sürdürdüğü hoşgörülü ve anlayışlı tutumunu daima örnek alacağım Dr. İlhami Yozgatlı' ya;

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez sürecinde de yanımda olan, her türlü desteklerini ve sevgilerini daima üzerimde hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim babam Alahattin UZLU'ya, annem Fatma UZLU'ya, kardeşlerim Ayşe Reyryan UZLU UYSAL ve Maide UZLU'ya,

Başta iyi ki tanıdım dediğim Dr. İrem ATASOY' a olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma ve dostlarıma gönülden teşekkür ederim...

ÖZET

PEDİATRİK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ MERKEZİMİZDE İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRE TÜMÖRLÜ OLGULARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ, ANKARA 2017

Germ hücreli tümörler çocukluk çağı neoplazmları içinde nadir görülen ve etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış tümörlerdir. Ovum ya da spermatogenez için koşullanmış germ hücre serilerinden hayatın erken safhalarında oluşur.

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatrik onkoloji bölümündeki Mayıs 2004-ağustos 2017 yılları arasında germ hücreli tümör tanısı ile takip ve tedavi edilen 74 çocuk hasta retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, histopatolojileri, yerleşim yerleri, uygulanan cerrahi yöntemler, kemoterapi, radyoloji protokollerini değerlendirmek, relaps, tüm sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Olguların %64,9'u (n=48) kız , %35,1'i (n=26) erkek, ortalama yaş 84,9±7,96 aydı. %55,4'ü Ankara , %44,6'sı Ankara dışı başvurulardı. İki hasta hariç ailede kanser öyküsü yoktu. Başvuru şikayeti en sık kitleydi (%41,9). 34 olguda matür teratom, 14 olguda endodermal sinüs tümörü, 8 olguda miks germ hücreli tümör, 6 olguda immatür teratom, 6 olguda germinom, 6 olguda seks kord stromal tümör vardı. 31 olgu over, 17 olgu testiküler, 16 olgu sakrokoksigeal, 5 olgu mediasten, 2 olgu baş-boyun, 1 olgu retroperitoneal, 1 olgu sürrenal, 1 olgu intrakranial yerleşimli saptandı. Olguların %64,9'u evre 1 (n=48), %16,2'si evre 2 (n=12), %17,6'sı (n=13) evre 3, %1,4'ü (n=1) evre 4 bulundu.

Olguların 18'inde (%24,7) metastaz gözlendi. Metastaz en çok bölgesel lenf nodlarında görüldü. Olguların %66,2'si sadece cerrahi yöntemle, 1 olgu sadece kemoterapi ile tedavi edildi. Cerrahi tedavi yöntemlerinden; 69 hasta (%94,5) total rezeksiyonla, 4 hasta (%5,5) kısmi rezeksiyon yöntemiyle opere edildi. Kemoterapi alan 30 hastanın hepsine BEP (bleomisin, etoposid, sispaltin) rejimi verildi. Toplamda 4 hastaya radyoterapi verildi. Onüç olguda (%17,6) relaps, 1 olguda büyüyen teratom sendromu görüldü. Tedavi sonrası 7 olguda geç toksisite görüldü.

3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları aynı olup; $96,72 \pm 2,28$ bulundu. 3 yıllık olaysız sağkalım oranları $92,75 \pm 3,14$, 5 yıllık olaysız sağkalım oranları $79,10 \pm 5,47$ idi. Metastaz olmayan hastalarda olaysız sağkalım süresinin daha uzun olduğu belirlendi ($p=0,005$; $130,61 \pm 7.01$ ay).

Sonuç olarak çalışmamız hem dünya literatürleri hem de Türkiye verileri ile uyumlu bulundu.

Anahtar kelimeler: Germ hücreli tümörler, çocukluk çağı, sağkalım



SUMMARY

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF CASES FOLLOWED UP WITH GERM CELL TUMORS IN OUR PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY CENTER, ANKARA 2017

Germ cell tumors are rarely seen in childhood neoplasms and the etiology is not fully understood. It occurs in the early stages of life from conditioned germ cell lines for ovum or spermatogenesis.

In this study, 74 pediatric patients who were followed up and treated with germ cell tumor diagnosis between May 2004-August 2017 in the pediatric oncology department of Health Sciences University Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital were retrospectively examined. It was aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory characteristics of the cases, histopathologies, localizations, applied surgical methods, chemotherapy, radiology protocols, relapse, overall survival and event free survival rates.

64,9% of the cases were female and 35,1% were male, with a mean age of $84,9 \pm 7,96$ months. 55,4% are from Ankara and 44,6% are from outside Ankara. There were no cancer history in the family except 2 patients. The most common presenting symptom was mass (41,9%). There were 34 cases of mature teratoma, 14 cases of endodermal sinus tumor, 8 cases of mixed germ cell tumor, 6 cases of immature teratoma, 6 cases of germinoma and 6 cases of sex cord stromal tumor. Thirty one cases were over, 17 cases were testicular, 16 cases were sacrococcygeal, 5 cases were mediastinum, 2 cases were head and neck, 1 case was retroperitoneal, 1 case was surrenal and 1 case was intracranial localized. The 64,9% of the cases were found stage 1 (n = 48), 16,2% stage 2 (n = 12), 17,6% (n = 13) stage 1,4% (n = 1) stage4.

Metastasis was observed in 18 (24,7%) of the cases. The most common metastasis was determined at regional lymph nodes. The 66,2% of the cases were treated only by surgery and 1 case was treated by chemotherapy only. Among the surgery type of patients; 69 patients (94,5%) were total resection, and 4 patients

(5,5%) were the partial resection. BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) regimens were given to all 30 patients who received chemotherapy. In total, 4 patients received radiotherapy. Thirteen cases (17,6%) relapsed, 1 case of growing teratoma. Toxicity was seen in 8 cases after treatment.

The 3-year and 5-year overall survival probability were the same; $96,72 \pm 2,28\%$. The 3-year event-free survival probability was $92,75 \pm 3.14\%$ and the 5-year event-free survival probability was $79,10 \pm 5,47\%$. Patients without metastasis were found to have a longer rate of event-free survival ($p = 0.005$, 130.61 ± 7.01 months).

On conclusion, our study was compatible with both world literature and Turkey data.

Key words: Germ cell tumors, childhood, survival

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Embriyogenez ve Histogenez.....	4
2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.3.1. Çevresel Faktörler.....	6
2.3.2. Predispozan Durumlar.....	7
2.3.3. Genetik ve Moleküler Biyoloji.....	7
2.4. Tümör Belirteçleri.....	8
2.4.1. Alfa-fetoprotein (AFP):	8
2.4.2. İnsan Koryonik Gonadotropin.....	10
2.4.3. Diğer Belirteçler.....	10
2.5. Patoloji.....	11
2.5.1. Teratom.....	12
2.5.1.1. Matür Teratom.....	13
2.5.1.2. İmmatür Teratom.....	13
2.5.1.3. Maliyn Teratom.....	14
2.5.2. Germinom.....	14

2.5.3. Embriyonel Karsinom.....	14
2.5.4. Yolk Sak Tümörü (Endodermal Sinüs Tümörü).....	15
2.5.5. Koryokarsinom.....	15
2.5.6. Gonadoblastom.....	16
2.5.7. Poliembriyoma.....	16
2.5.8. Maliyn Mikst Germ Hücreli Tümör.....	16
2.5.9. Sex-kord stromal tümörler (non germ hücreli gonadal tümörler).....	17
2.5.10. Germ Hücreli Tümörlerle Beraber Görülebilen Durumlar	17
2.6. Klinik Özellikler ve Yaklaşımlar.....	18
2.6.1. Sakrokoksiks Bölgesindeki Germ Hücreli Tümörler.....	18
2.6.2. Overin Germ Hücreli Tümörleri.....	21
2.6.3. Testiküler Germ Hücreli Tümörler.....	25
2.6.4. Mediastinal Germ Hücreli Tümörler.....	27
2.6.5. Retroperitoneal Germ Hücreli Tümörler.....	28
2.6.6. Kranial Germ Hücreli Tümörler.....	28
2.7. Tanıda Gerekli Tetkikler.....	30
2.8. Tedavide Genel Yaklaşımlar.....	31
2.8.1. Cerrahi Yaklaşımlar.....	31
2.8.2. Kemoterapi Yaklaşımları	31
2.9. Tedaviye Bağlı Geç Etkiler ve Toksisite	37
2.10. Relaps Germ Hücreli Tümörler.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. İstatistiksel Analizler.....	40
4. BULGULAR.....	41
4. TARTIŞMA.....	61
5. SONUÇLAR	76
6. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfa-Fetoprotein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
β-hCG	Beta- insan korionik gonadotropin
CCG	Children's Cancer Group
COG	Children Oncology Group
GHT	Germ Hücreli Tümör
IGCCC	International Germ Cell Consensus Classification
İCE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
i(12)p	İzokromozom 12p
JEB	Karboplatin, Etoposid, Bleomisin
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MMR	Vinkristin, sisplatin, adriamisin, siklofosfamid
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
BEP	Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
PEİ	Etoposid, İfosfamid, Sisplatin
PLAP	Plasental Alkalen Fosfataz
POG	Pediatric Oncology Group
PRES	Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu
PVB	Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin
RT	Radyoterapi
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
USG	Ultrasonografi
VAC	Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Germ hücreli Tümörlerin Diferansiyasyon Şeması.....	5
Şekil 2.2. Altman ve arkadaşlarının pelvik tümörlerinin uzanımına göre sınıflaması.....	18
Şekil 4.1. Yıllara göre olguların dağılımı.....	41
Şekil 4.2. Hastaların geldikleri yerler.....	43
Şekil 4.3. Hastaların geldikleri bölgeye göre dağılımı.....	43
Şekil 4.4. Yerleşim yerine göre histolojik tiplerin dağılımı	45
Şekil 4.5. Histolojik tipe göre cinsiyet dağılımı.....	46
Şekil 4.6. Metastaz durumuna göre histolojik tiplerin dağılımı.....	54
Şekil 4.7. Hastaların genel sağkalım eğrisi.....	57
Şekil 4.8. Yaş gruplarına göre genel sağ kalım eğrisi.....	58
Şekil 4.9. Tüm hastaların olaysız sağkalım eğrisi	58
Şekil 4.10. Yaş gruplarında olaysız sağkalım eğrisi	59
Şekil 4.11. Metastaz durumuna göre olaysız sağkalım eğrisi.....	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Süt çocuklarında normal serum AFP değerleri	9
Tablo 2.2. Çocukluk Germ Hücreli Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2.3. Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümörlerinin <i>International Working</i> <i>Klasifikasyona</i> Göre Sınıflandırılması.....	12
Tablo 2.4. Maliyn Ekstragonadal Tümörlerin Evrelendirilmesi.....	20
Tablo 2.5. Malign over GHT'lerinde cerrahi yaklaşım.....	23
Tablo 2.6. Çocukluk Çağındaki Over Germ Hücreli Tümörlerinin İncelenmesi....	24
Tablo 2.7. Testis Germ Hücreli Tümörlerinde POG/CCG Evreleme Sistemi.....	26
Tablo 2.8. Pediatrik GHT lerinde standart kemoterapi rejimleri.....	32
Tablo 2.9. IGCCC'ye göre nonseminomatöz tümörlerde tümör belirteçlerine göre risk sınıflaması.....	34
Tablo 2.10. Pediatrik Germ Hücreli Tümörlerde (<15 yaş) Tedavi Yaklaşımı.....	36
Tablo 4.1. Demografik özellikler.....	42
Tablo 4.2. Germ hücreli tümörlerin yerleşim yerleri ve histolojik tipleri.....	44
Tablo 4.3. Cinsiyete göre beniyin- maliyn olguların oranları.....	46
Tablo 4.4. Histolojik tiplere göre yaş dağılımı.....	47
Tablo 4.5. Başvuru şikayetlerinin GHT'lerin yerleşim yerlerine göre dağılımı...	47
Tablo 4.6. Tümör Belirteçleri	48
Tablo 4.7. Histopatolojiye göre serum AFP düzeyleri	49
Tablo 4.8. Histopatolojiye Göre Serum β -hcG Düzeyleri.....	49

Tablo 4.9. Histopatolojiye Göre Serum LDH Düzeyleri.....	50
Tablo 4.10. Histolojik tipe göre evre ve relaps durumlarının dağılımı.....	51
Tablo 4.11. Yerleşim yerlerine göre evreleme.....	51
Tablo 4.12. Tedavi	53
Tablo 4.13. Relapsa ait bulgular.....	55
Tablo 4.14. Kemoterapi kür sayısına göre toksisite durumunun dağılımı	55
Tablo 4.15. Tedavi sonrasına ait bulgular.....	57
Tablo 4.16. Yaş grupları ve metastaz durumuna göre olaysız sağkalımın karşılaştırılması	59

1.GİRİŞ

Germ hücreli tümörler çocukluk çağı neoplazmları içinde nadir görülen ve etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış tümörlerdir. Ovum ya da sperm oluşumu için koşullanmış germ hücre serilerinden hayatın erken safhalarında oluşur [1].

Tüm germ hücreli tümörlerin ortalama %20'si maligndir. Germ hücreli tümörlerin histopatolojik subgrupları: teratom (matür ve immatür), endodermal sinüs tümörü ve embriyonel karsinomdur. Yenidoğan döneminde en sık teratom gözlenir [2]. Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri en sık olarak sakrokoksigeal bölgede, ikinci sıklıkta overde yerleşim gösterirler [3]. Germ hücreli tümörler lokal olarak büyüyerek invazif olabilecekleri gibi, en sık lenf bezleri ve peritoneal yüzeyler olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve merkezi sinir sistemine metastaz yapabilirler [3, 4].

Germ hücreli tümörlerin tanısında tümör belirteçleri önemlidir. En sık kullanılan tümör belirteçleri olan Alfa-feto-protein (AFP) ve beta- insan korionik gonadotropin (β -hCG) tanıda, tedaviye yanıtın takibinde, nüks, rezidüel ya da ilerleyici hastalığın varlığını göstermede kullanılırlar [3, 4].

Germ hücreli tümörlerin tedavisi yaşa, yerleşim bölgesi ve histopatolojik tanıya göre farklılıklar göstermektedir. Teratom gibi beniyin tümörlerin tedavisinde total cerrahi eksizyon yeterli iken, maliyn tümörlerde tanı anında cerrahi rezeksiyon küçük tümörlerde ve komplikasyon olasılığı düşük durumlarda yapılabilir [5]. İlk değerlendirme sonrası tümörün bütünüyle çıkarılması mümkün görünmüyorsa, önce preoperatif kemoterapi uygulanıp ardından cerrahi tedavi yapılabilir [2]. Gerek erişkin gerek ise çocuklarda germ hücreli tümörlerin standart tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi protokolü BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin)'dir [6]. Germ hücreli tümörü olan çocuklarda kür oranı %80'in üzerindedir [2]. Prognozu belirleyen en önemli faktörler histopatoloji, primer tümör yerleşimi ve tümör evresidir [5].

Türkiye'de 2002-2008 arası tanı almış 11983 çocukluk çağı kanserli vaka içinde germ hücreli tümörlerin oranının %4,7 olduğu belirtilmiştir [7]. Yine en son Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) araştırmasına göre 2009-2014 arası kanser tanısı alan 10023 çocuktan %5,93'ünde germ hücreli tümör saptanmıştır. Germ hücreli tümörü olan çocuklarda kür oranı %80'in üzerindedir [2]. Yıllar içinde gerçekleşen bu oransal artış germ hücre tümörlü hasta grubunun yüksek kür oranları göstermesi nedeni ile hastalığın tanınması ve tedavi uygulanması önem arz etmektedir.

Bu çalışma ile ülke çapında hasta kabul eden hastanemizde mayıs 2004- ağıustos 2017 arası takip ve tedavi edilen hastalar retrospektif olarak incelenerek, hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, tedavi süreçleri, relaps oranları sağı kalım oranları, incelenerek ülkemizde hastalığın insidansı ve hastalığın güncel olarak daha iyi anlaşıłmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ölüm sebepleri arasında dördüncü sıradadır [7, 8]. Germ hücreli tümörler çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Çoğunluğu etyolojisi belli olmayan, yaşamın çok erken safhalarından köken alan ve oldukça nadir görülen tümörlerdir [5]. On beş yaş altında malignite tanısı alan olguların %3,5'i germ hücreli tümörlerdir [9]. Uluslararası çocukluk çağı kanserlerini sınıflandırma grubu ve alt grubu tarafından yaşlara göre insidansların gösterildiği en son yayında, 2009-2013 yılları arasında germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadal tümörler; 0-14 yaş arasında milyonda 5,5, 0-19 yaş arasında ise milyonda 11,4 olarak belirtilmiştir. Avrupada ise milyonda 4,8 olarak belirtilmiştir [10]. Türkiye'de 2002-2008 arası tanı almış 11983 çocukluk çağı kanserli vaka içinde germ hücreli tümörlerin oranının %4,7 olduğu belirtilmiştir [7]. Yine en son TPOG (Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu) araştırmasına göre 2009-2014 arası kanser tanısı alan 10023 çocuktan %5,93'ünde germ hücreli tümör saptanmıştır [11].

Kız erkek oranı genel olarak eşit olmakla birlikte yaşla, tümörün lokalizasyonuna ve histolojik tipine göre değişkenlik gösterir. Ekstragonadal tümörler kızlarda biraz daha sık görülmekle beraber, cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanamamıştır [12].

Yerleşim bölgeleri sıklık sırasıyla; testisler (%25), overler (%25), sacrococcigeal bölge (%20) santral sinir sistemi (%20), baş-boyun, ön mediasten, retroperitoneal bölge veya ürogenital sistem (%10) olarak görülür [13]. 1981-2000 arasında pediatrik germ hücreli tümörlerin çok geniş bir popülasyonda ele alındığı Alman *MAKEI* çalışmaları bimodal yaş dağılımını göstermiştir. Küçük bir pik infant döneminde gerçekleşirken daha büyük bir pik puberte sonrası gözlenmiştir [12]. İlk pik yenidoğan dönemindeki teratomları ve erken çocukluk çağındaki yolk sak tümörleri içermektedir [12]. Germ hücreli tümörler yenidoğan döneminde en sık görülen tümörlerdir (tüm tümörlerin %35-40'ı) [14]. Yenidoğan dönemindeki germ hücreli tümörlerin çoğu diğer yaş gruplarının aksine gonad dışı yerleşimlidir. Bu tümörler kızlarda erkeklere

oranla 3 kat daha sıktır [15]. Konjenital tümörlerin çoğu benign karakterdedir ve sadece %5'i malign komponent içerir. Bunlar da yolk sak tümörlerdir. İkinci pik olan adölesan ve puberte sonrası dönemde gonadal, mediastinal ve santral sinir sistemi tümörleri görülür [12].

Çocukluk çağında yaş ile teratomun görüldüğü bölge arasında ilişki vardır. 1 yaş altında daha çok sakrokoksigeal bölgede yerleştiği görülen teratom, 1 ile 12 yaş arasında sakrokoksigeal bölge yanında ekstragonadal (boyun, ön mediasten, retroperitonyum), puberteden sonra ise daha çok gonadal bir lokalizasyona sahiptir. En sık görülen konjenital tümör olan sakrokoksigeal teratom tüm teratomların yaklaşık %35-60'ını oluşturur.

Germ hücreli tümörlerin çocuklukta en sık görüldüğü ikinci bölge overlerdir. Benign veya malign olabilirler. Over neoplasmlarının %20-25'ini oluşturmaktadır. Ancak malign olanların ancak %5 kadarını kapsamaktadır [16-18]. En sık 10-30 yaşlar arasında görülür ve bu yaşlardaki over malignitelerinin %70'ini kapsar [19].

Testiküler kanserler içinde GHT'ler %95'lik oranı kapsamaktadır. 2017'de Amerika'da testiküler kanserlerde %95'in üzerinde 5 yıllık hayatta kalım sağlanırken, yaklaşık 400 ölüm beklenmektedir [20].

Overlerde en sık görülen GHT'ler teratom, disgerminom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, koryokarsinom, gonadoblastom ve mikst tümörler; testislerde en sık görülen GHT'ler endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom, seminom ve koryokarsinom, gonad dışı en sık görülen GHT'ler teratom ve germinomdur [13].

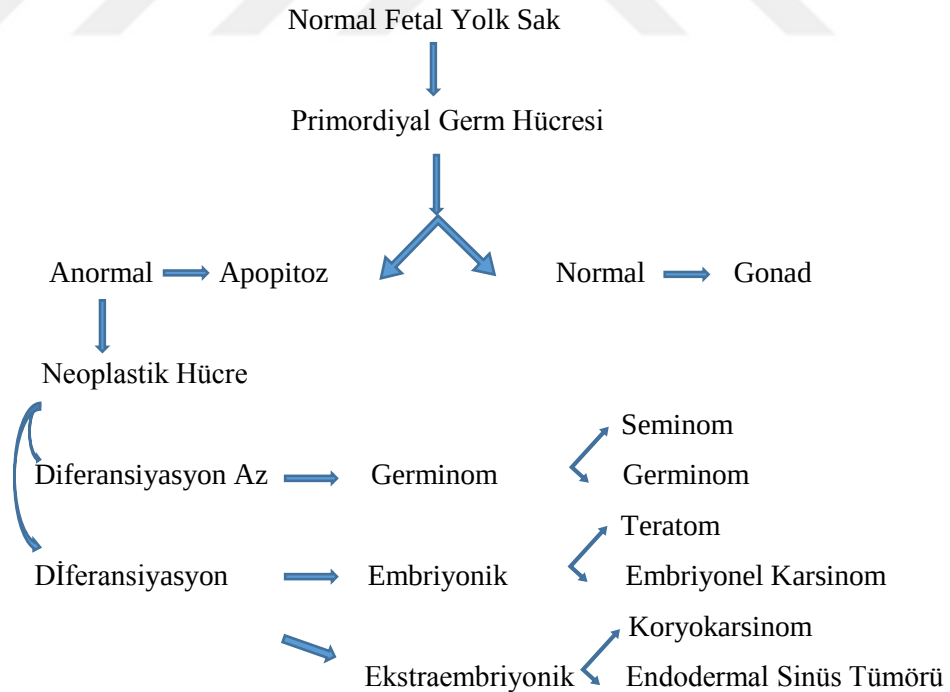
2.2.Embriyogeneze ve Histogeneze

Germ hücreli tümörler insan embriyosunda normalde sperm ve ovumu oluşturan primordiyal germ hücrelerinden gelişen, geniş bir histolojik yelpaze sergileyen, farklı anatomik bölgelerde ve farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilen heterojen bir tümör grubudur. İnsan embriyosunda ilk germ hücreleri 4.haftada ekstraembryonik yolk sakta görülürler. Buradan orta ve dorsal mezenter boyunca migrasyon göstererek 6.haftada gonadal çıkıntıdaki germinal epitele ulaşarak testis ve overi oluştururlar [5]. Bu migrasyon c-kit reseptörü ve onun ligandı olan kök hücre faktörü tarafından kontrol edilmektedir. Primordial germ hücreleri c-kit eksprese ederler. Kök hücre

faktörünün yüksek gradientli salınımı germ hücrelerine yolk saktan gonadal çıkıntıya göç etmeleri için rehberlik eder [21]. Germ hücrelerinin kaderi gonadal köprüye ulaştıktan sonra bireysel cinsiyet gelişimine göre belirlenir. 6-7. haftalar arası Y kromozomunun SRY geninin erkek cinsiyet belirlenmesi için kısa bir vakti vardır. Over gelişimi için ise bu genin yokluğu veya bu kısa periodun kaybı yeterlidir [22] Testiküler değişim 7. haftada seks kordların ani gelişimi ile olur. Primordial germ hücreler bu seks kordu doldurur ardından apoptoza uğrarlar [23].

Söz konusu göçteki bir hatanın çocukluk çağı gonad dışı GHT (özellikle orta hatta pineal bez, mediasten, retroperitoneal bölge, sakrokoksigeal bölge) gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Zira gonad dışı GHT'ler gonadal GHT'lerle benzer histolojik yapı göstermektedir. Tümör gelişiminde göç hatası sonucunda apoptozisin engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir [23-25].

Morfolojik tip, maliyn transformasyon öncesi değişimin yönüne bağlıdır. Hücre germinal dönemde kalabileceği gibi (disgerminom veya seminom) embriyonel ya da ekstraembriyonel değişim gösteren hücrelere de dönüşebilir [26]. GHT'lerin histogenezi şekil 2.1.de şema olarak gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Germ hücreli Tümörlerin Diferansiyasyon Şeması

Seminom ya da disgerminom ileri diferansiyasyon yeteneğini kaybetmiş primitif germ hücreli tümörlerdir. Embriyonal karsinom daha ileri diferansiyasyon yeteneği olan multipotent hücrelerden oluşur ve embriyonik ya da ekstraembriyonik tümörlere dönüşebilir. Teratomlar en sık görülen çocukluk çağı germ hücreli tümörleridir. Matür teratomlar iyi diferansiye dokulardan oluşur. İmmatür teratomlarda ise çeşitli oranlarda immatür dokular (nöroektoderm vb.) bulunur [27]. Endodermal sinüs tümörü ve koryokarsinom ileri derecede maliyn tümörlerdir [5].

2.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Germ hücreli tümörlerde etyolojik faktörlerle ilgili az sayıda çalışma olmasına rağmen bazı çevresel, predispozan durumlar ve genetik-sitogenetik mutasyonlar tesbit edilmiştir.

2.3.1. Çevresel Faktörler

Germ hücreli tümör gelişiminde ailesel geçiş gösterilememiştir [28]. Bu nedenle çevresel faktörlerin önemi daha da artmıştır. Östrojen seviyesinin yüksek olduğu hiperemezis gravidarumu olan annelerin bebeklerinde GHT riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır [29, 30]. Artan maternal östrojen seviyeleri ile ilişkili olan artmış doğum ağırlığı ile birlikte testiküler GHT riskinde de artış izlenir [31]. Doğum ağırlığı 4000 g'ın üzerinde olan olgularda, doğum ağırlığı 3000 g'ın altında olan olgulara göre testiküler germ hücreli tümör riski 2,4 kat artmıştır [28]. Trafik yoğunluğu, bazı çözücü maddeler ve yoğun tarımcılıkla uğraşılan yerlerde ikamet etmenin GHT ile ilişkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir [28, 32, 33]. Son zamanlarda *California*' da yapılan bir çalışmada risk faktörleri oldukça ayrıntılı çalışılmıştır. Genç anne yaşının (≤ 19 yaş) yolk sak tümörü için artmış bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı ve preterm çocuklarda artmış teratom riski bulunmuştur. İki veya daha fazla doğum yapmış annelerde yolk sak tümürlü olguların arttığı, sezaryen ile gerçekleşen doğumların tüm GHT tiplerini artırdığı bulunmuştur. Erken membran rüptürünün teratomlarla ilişkisi, yenidoğan yoğun bakıma yatışın, en az 30 dakika mekanik ventilatörde kalmanın teratom riskini artırdığı gösterilmiştir. Yine aynı

çalışma ile en yüksek riskin herhangi bir konjenital anomali ile doğanlarda olduğu tesbit edilmiştir [34].

2.3.2. Predispozan Durumlar

İnterseks durumu olan kişilerin gonadlarında (özellikle gonadal disgenезis ve Y kromozomu ya da 46 XY/45 X0 mozaizizm) gonadoblastom gelişme riski artmıştır. Gonadoblastom; disgerminom, yolk sak, immatür teratom ya da koriokarsinoma transforme olma yeteneği olan in situ germ hücreli bir tümördür [35].

İnmemiş testiste de maliynite riski artmıştır. İnmemiş testisli hastalarda normal kişilere oranla testis kanseri riskinin 30-50 kat arttığı düşünülmektedir. Bu oran intraabdominal testislerde daha da yüksektir [5]. Ek olarak inmemiş testis olan hastaların karşı taraftaki skrotal testiste de tümör gelişme riski %20 artmıştır [35].

5- α -redüktaz eksikliği, androjen duyarsızlık sendromu, testosteron yetmezliği olan erkek psödohermafrodizminde germ hücreli tümör riski artmıştır. Komplet androjen duyarsızlık sendromunda maliynensi riski 20 yaşında yaklaşık olarak %3,6, 30 yaşında %22'dir [5].

Turner sendromu ve Swyer sendromunda gonadoblastom ve germinom riskinde artış mevcuttur [36, 37]. Ayrıca Ataksi telenjektazi, Klinefelter sendromu, Down sendromu, Marfan sendromu, Displastik nevüs sendromu, Nörofibromatosis ile birlikte görülmektedir [38]. Daha az sıklıkta trizomi 13, Morgagni hernisi, konjenital kalp hastalıkları, Beckwith-Wiedemann sendromu, pterigium, yarı damak dudak, Proteus sendromu ve Schinzel-Giedion sendromu ile ilişkilidir [39].

2.3.3.Genetik ve Moleküler Biyoloji

Erişkin malign GHT' lerindeki sitogenetik çalışmalar %80'den fazla olguda 12 p izokromozomunu i(12p) göstermiştir [40]. Ancak pediatrik veriler az sayıda karyotip analizi ve sitogenetik analiz yapılmasından dolayı yeterli değildir. Özellikle de seminom dışındaki olgularda i(12p)'nin birden fazla kopyası bulunmaktadır. Bir çalışmada üçten fazla kopya varlığı ile tedavi başarısızlığı ilişkilendirilmiştir. İzokrom p saptanmayan olgularda sıklıkla 12 amplifikasyonu saptanmıştır.

On yaş altı çocuklarda çok az sayıda hastada i(12p) saptanmıştır [41, 42]. Prepubertal dönemde testis ve gonad dışı saf teratomlarda nerdeyse her zaman genetik analiz normaldir. Teratomların aksine yolk sak tümörlerde sitogenetik ve genomik bozukluklar saptanmıştır. Bazı olgularda 12.kromozomun kısa kolunda aberasyonlar saptanmıştır [43]. Ayrıca 1. kromozomun kısa ve uzun kolunda yine 6.kromozomun uzun kolunda ve seks kromozomlarında sıklıkla aberasyonlar bulunmuştur. Ancak bu aberasyonlar ile histoloji ve tümörün primer bölgesi arasında bir birliktelik gösterilememiştir [41, 42]. En sık görülen kromozomal dengesizlik kromozom 1p ve 20q'da, en sık kayıp kromozom 1p ve 6q'dadır [15]. Bunlar germ hücreli tümörler için özgül olmayıp, nöroblastom, Wilms tümörü ve karsinomlarda da görülebilir [44]. Over immatür teratomlarında da i(12p) tanımlanmıştır [45]. Testiküler germ hücreli tümörlerde ayrıca kromozom 4, 5, 11, 13, 18 ve Y kromozomunda kayıp, kromozom 7, 8, 12 ve de kazanım 12q13 ve 12q22 heterozigosite kaybı da görülmektedir. Diğer daha az görülen genetik değişiklikler ise 1p, K-ras, N-ras mutasyonu, yüksek N-myc ekspresyonu, p53 mutasyon yokluğu 11p53 ve 11p15'te heterozigosite kaybı 3p27'de kayıp ve DCC delesyonudur [46, 47].

2.4.Tümör Belirteçleri

Klinik belirteçler ile GHT' ler arası ilişki iyi bilinmekte, gerek tanı gerekse takipte kullanılmaktadır. Cerrahi öncesi serum seviyelerine bakmak, sonrasında hastalığı değerlendirmek açısından önem taşır. Bu belirteçleri sınıflandırarak saymak gerekirse; onkofetoproteinler olan; alfa-fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropinin beta subuniti (β -hCG) , hücrel enzimler olan; laktat dehidrojenaz (LDH) ve plasental alkalen fosfataz (PLAP) ve sitogenetik belirteçler [23].

2.4.1 Alfa-fetoprotein (AFP)

Fetal yaşamın ana serum proteini olup karaciğer, yolk sak ve gastrointestinal traktusda yapılır. Fetal karaciğer tarafından da üretildiğinden en yüksek konsantrasyona fetal yaşamın 12-14. haftasında ulaşır. Yaklaşık bir yaşında normal erişkin düzeyi olan <10 ng/dl düzeyine iner [43]. Bu nedenle düzey yorumlanırken mutlaka hastanın yaşı

dikkate alınmalıdır. Tablo 2.1.de yaşa göre normal serum AFP düzeyleri gösterilmiştir [43].

Tablo 2.1. Süt çocuklarında normal serum AFP değerleri

Yaş	Ortalama±SD (ng/ml)
Prematüre	134,734±41,444
Yenidoğan	48,406±34,718
Yenidoğan-2hf	33,113±32,503
2 hf- 1 ay	9,452±12,610
2 ay	323±278
3 ay	88±87
4 ay	74±56
5 ay	46.5±19.0
6 ay	12.5±9.8
7 ay	9.7±7.1
8 ay	8.5±5.5

Kısaltmalar: SD; standart sapma

GHT'ler içinde en yüksek AFP değerleri endodermal sinüs tümörlerinde (yolk sak tümör) görülür. Orta düzeyde yükseklik ise embriyonel karsinomda görülür. Yarı ömrü genel olarak 5-7 gün olup tanı alırken ki değerinden çok tedavi sonrası takipte düşüşü önemlidir. Yine yaşa göre bakıldığında yarılanma ömrü farklılık göstermekte; ilk ay içinde 5 gün, 1-2 aylık süt çocuklarında 14 gün, 2-4 aylık çocuklarda 28 gün, 4-6 aylık bebekte 42 gündür [43, 48].

Alfa-fetoprotein seviyesindeki artış her zaman tümör progresyonu anlamına gelmeyebilir; kemoterapiye bağlı tümör yıkımını takiben de serum AFP değerinde ani yükseliş görülebilir. Bunun yanı sıra viral hepatit gibi hepatik fonksiyon değişikliklerinde, anesteziye ikincil kolestazda, fenitoin ve metotreksat uygulanmasına bağlı olarak da AFP değeri yükselebilir [49]. Serum AFP değerini artıran diğer nedenler; hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, pankreas ve gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer kanseri, siroz ve hepatik disfonksiyonlardır [50, 51]. Erişkin GHT lerinde 1000 ng/ml'den fazla değerler zayıf da olsa prognostik faktör olarak alınmıştır [52]. Ancak böyle bir pediatrik çalışma bulunmamaktadır.

2.4.2.İnsan Koryonik Gonadotropin

Plasentadaki sinsityotrofoblastlar tarafından gebelik sırasında sentezlenen yarı ömrü 12-24 saat olan α ve β alt grupları olan bir glikoproteindir ancak, diğer hormonlarla çarpaz reaksiyondan kaçınmak için beta subuniti ölçülür [53]. Sağlıklı insanda serum β -hCG seviyesi 5 mIU/mL'den azdır [50]. β -hCG genel olarak koryokarsinom tarafından salgılanmakla birlikte germinom ve embriyonal karsinomlarda da düşük seviyelerde salgılanabilir [53].

Bilateral orşiektomiye sekonder iatrojenik hipogonadizm, ooforektomi veya Lüteinize hormon (LH) seviyelerine artış neticesi immünolojik çarpaz reaktiviteden dolayı artabilir. Erişkinlerde 10.000 IU/l'den yüksek değerler zayıf da olsa kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir [49]. Multiple myelom ve karaciğer, pankreas, gastrointestinal yol, meme, akciğer ve mesane kanserlerinde de orta düzeyde yükselme söz konusu olmuştur [23]. Kemoterapi sonrası serumda AFP gibi β -hCG seviyesi de ani artış gösterebileceği unutulmamalıdır [50].

2.4.3.Diğer Belirteçler

Bazı GHT'ler belirteçlerle belirlenebilir maliyn komponentler içermesine rağmen AFP ve β -hCG düzeylerinde anlamlı yükseklik gösteremezler. Bu nedenle prognostik değer taşıyabilecek diğer belirteçlere yönelilmiştir. Serum LDH, germ hücreli tümörlere spesifik olmaksızın bir çok solid tümörde büyüme ve regresyon durumlarında ortaya çıkan glikolitik hücresel bir enzimdir. Disgerminomlu hastalarda 12p üzerinde geni olan LDH izoenzim 1'in düzeyleri tümör yükünü göstermede ve cerrahiye yönlendirmede destekleyicidir [54]. Yine erişkinde normalin 10 katı yükseklikte olması kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir [52].

Plasental alkalen fosfataz (PLAP), alkalen fosfatazın bir fetal izoenzimi olup seminomlu hastalarda serumda saptanma oranı evre 1 için %30, ileri evreler için ise hemen hemen %100 olarak bulunmuştur [55, 56]. PLAP, AFP ve β -hCG gibi undiferansiye tümörlerin histolojik kökenini saptamada immünohistokimyasal olarak da faydalı olabilir [5].

Karsinoembriyonik antijen (CEA) over tümörlerinde yüksekliği gösterilmiş olmakla beraber tümöre spesifik olmaması nedeni ile kullanışlı değildir [57].

Karbonhidrat antijenlerden CA125 çöломik epitel ve müllerian kanaldan salındığı için overin germ hücreli, epitelyal ve stromal tümörlerinde yükselebilir [58]. CA 19-9 un rolü ise CA 125 kadar belli değildir [57].

Over yerleşimli seks kord stromal tümörlerde steroid hormon üretiminin bir belirteci olan inhibin yüksekliği ile ilişkili olabilir [23].

2.5.Patoloji

Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri için *Ablin ve Isaacs*'ın önerdiği sınıflama Tablo 2.2.'de, *International working klasifikasyona* göre sınıflama ise Tablo 2.3.'de görölmektedir [26].

Tablo 2.2.Çocukluk Germ Hücreli Tümörlerinin Sınıflandırılması

1	Teratom a. Matür b. İmmatür c. Maliyn germ hücreli bileşen içeren
2	Germinom Seminom/Disgerminom
3	Embriyonal karsinom
4	Yolk sak tümörü (endodermal sinüs)
5	Koryokarsinom
6	Gonadoblastom
7	Poliembriyoma

Tablo 2.3.Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümörlerinin *International Working Klasifikasyona* Göre Sınıflandırılması

1	Germinom a. İnvaziv olmayan (intratubuler germ hücreli neoplazi) b. İnvaziv (disgerminom, germinom)
2	Teratom a.Matür b.İmmatür c. Maliyn Teratom (germ hücreli olmayan bir maliyn hücre bileşeni olan teratom)
3	Embriyonal karsinom (erişkin tip)
4	Endodermal sinüs tümörü (yolk sak tümör)
5	Koryokarsinom
6	Gonadoblastom
7	Mikst maliyn germ hücreli tümör (Birden fazla maliyn germ hücre bileşeni içeren)

2.5.1.Teratom

Çocukluk çağında over ve gonad dışı bölgede en sık gözlenen germ hücreli tümördür. Teratomlar her üç germ yaprağından (endoderm, ektoderm, mezoderm) köken alan dokular içerirler. Tümör tamamen matür dokuları içeriyorsa “matür teratom”, beraberinde immatür doku da içeriyorsa “immatür teratom” olarak adlandırılır. Gonad dışı teratomların gonadlardakinden farkı açık bir şekilde tanımlanabilen bir dış kapsülünün olmayışıdır. Bu özellik nedeniyle nüksü önlemek için sakrokoksiks bölgesi teratomalarında cerrahi sırasında koksiksin de çıkarılması gerekmektedir [59].

2.5.1.1 Matür Teratom

Beniyn ve iyi diferansiye bir tümördür. Matür teratomlar tamamen farklılaşmış dokular içerdiği için grade 0 olarak tanımlanırlar [60]. Her tip doku görülebilmekle beraber sıklıkla cilt, yağ dokusu, matür beyin, intestinal epitel vb. dokuları içerir. Hematopoetik, pankreatik ve hipofiz bezi dokusunu daha çok medastinal ve diğer bölgelere yerleşen teratomlarda görmek mümkündür [61]. Teratomların bazı bileşenleri biyolojik olarak aktif olup insülin, büyüme hormonu gibi hormonlar salgılayabilir [62]. En sık olarak sakrokoksigeal bölge ve overde olmak üzere abdomen, pelvis, mide, karaciğer, vajina, pineal ve suprasellar alanda görülebilirler. Matür teratom diyebilmek için tüm tümörün immatür nöral elemanlar ya da maliynite odağı içermediğini göstermek gereklidir, bu nedenle tüm tümör en az 1 cm aralıklarla örneklenmelidir [5].

2.5.1.2 İmmatür Teratom

Çocuklarda öncelikli olarak ekstragonadal dokularda ve puberteye yakın kızlarda overlerde ortaya çıkar [63]. Özellikle sakrokoksigeal kökenli olanları lokal rekürrens gösterebilirler [64]. Ancak seyirleri çocuk hastalarda beniynidir. Yalnızca içinde maliyn germ hücreli tümör elemanı varsa ve genellikle ileri evre ise maliyn davranış gösterir. Bunun haricinde çoğu komplet cerrahi eksizyonla tedavi olur [5]. İmmatür teratomlar tüm matür dokularla birlikte immatür epitelyal (nöral ya da blastemal) ya da immatür stromal doku içerirler. Bu tümörler için çeşitli derecelendirme (grade) sistemleri geliştirilmiştir. Bunların hepsi lezyondaki immatüritenin derecesine dayanmaktadır. Grade 0; immatür elemanlar içermeyen matür teratomdur. Grade 1; bir slaytta tek bir küçük büyütmede immatür eleman saptanmasıdır. Grade 2; bir slaytta 1-4 küçük büyütmede immatür eleman olmasıdır. Grade 3; bir slaytta 4'den fazla küçük büyütmede immatür elemanlar olmasıdır [5]. İmmatür teratomların derecelendirilmesi aslında gereksizdir. Çünkü hem hasta yönetimini hem de prognozu değiştirmemektedir [5].

2.5.1.3.Maliyn Teratom

İmmatür teratomla birlikte germ hücre dışı maliyn bileşen vardır (Örneğin sarkom). Tedavi olarak komplet cerrahi eksizyon ve maliyn bileşene yönelik uygun tedavi planlanır [5].

Bunların haricinde matür veya immatür teratomların içindeki beniyin unsurların büyümesi önemli bir klinik tablodur ve büyüyen teratom olarak adlandırılır [65]. Bu durum genellikle mikst histolojideki tümörün maliyn komponentine karşı uygulanan kemoterapi sırasında, beniyin komponentinin kemoterapiye duyarlı olmayıp büyümeye devam etmesiyle olur [66].

2.5.2.Germinom

Andiferansiye germ hücrelerinden gelişirler. Overlerde görüldüğünde disgerminom, testiste seminom, ekstragonadal bölgelerde ise germinom adını alır [5]. Çocuklarda overlerde ve santral sinir sisteminde en fazla görülen GHT'dür [67, 68]. 20 yaş üzeri erkeklerde pür seminom en sık görülen maliyn GHT iken 20 yaş altında nadiren görülür [69]. Ancak inmemiş testis ve disgenetik gonadda da en sık görülen maliyn germ hücreli tümördür [5].

Germinomlar gros olarak kapsüllü, solid, gri pembe renkli, kanama ve nekroz alanları içerebilen tümörlerdir. Fibröz doku bantları ile ayrılmış kümeler halinde tümör hücreleri ve değişken miktarda lenfosit içerir [5]. Sinsityotrofoblastlar bazen eşlik edebilir. Bu durumun koryokarsinom bileşeni olan sitotrofoblastlarla birlikteliği olmadığı müddetçe prognoza bir etkisi yoktur [22]. İmmunhistokimyasal olarak plasental alkalin fosfataz ve c-kit ile pozitif boyanır. Sinsityoblast içerirse β hCG salgılayabilir [5]. Ayırıcı tanıda non-Hodgkin lenfoma ve endodermal sinüs tümörünün solid varyantı unutulmamalıdır [59].

2.5.3.Embriyonel Karsinom

Histolojik olarak erişkin ve infantil tip olarak ikiye ayrılır. Infantil tip yolk saktan gelişen bir tümördür. Katlanan nükleuslu, büyük yuvarlak nükleolusu bulunan büyük

hücrelerle karakterizedir. Esas patern epitelyaldir ve farklı miktarlarda santral nekroz bulunan büyük hücre kümelerinden oluşur. Diğer germ hücreli tümörlerin tersine embriyonal karsinom immunohistokimyasal olarak CD 30 pozitif boyanma gösterir [59]. Pür formu çocuklarda oldukça nadir görülür. Genellikle malign mikst germ hücreli tipte kendini gösterir [69, 70]. Genç erişkinlerde ise durum tam tersi olup testiste en sık görülen GHT'lerdendir. Ayrıca overlerde de görülebilir [5].

2.5.4.Yolk Sak Tümörü (Endodermal Sinüs Tümörü)

Küçük çocuklarda görülen en sık malign GHT'dür. Aynı zamanda beniyin-maliyn ayırımı yapmaksızın küçük çocuklarda ve infantlarda en sık görülen GHT'dür [69]. Süt çocuklarında sakrokoksiks bölgesinde gelişen tek maliyn GHT'dür. Çocuklarda overde sık görülen yolk sak tümörü nadir olarak pineal bölge, mediasten, vajina ve retroperitonda da bulunabilir. Gros olarak kolay parçalanabilen, soluk gri mukoid dokudan oluşur. Kanama ve nekroz alanları içerebilir.

Genel olarak dört patern tariflenmiştir: psödopapiller, mikrokistik patern, solid patern, poliveziküler vitellin paterni. Psödopapiller ve mikrokistik paternler en sık görülenler olup *Schiller-Duval* cisimcikleri (santral damar etrafında hücre kümeleri) bulunur. Mikrokistik paternde sıklıkla eozinofilik globüller ve AFP ya da alfa-1-antitripsin ile yama tarzında boyanmalar bulunur. Solid patern genellikle fokal olarak bulunur ve embriyonal karsinomu andırır ama hücreler daha küçük ve daha az pleomorfiktir. Ayrıca nükleoluslar embriyonal karsinom ve germinomdakinden daha az belirgindir. Solid paternin diğer bir varyantı da fetal karaciğere benzeyen hepatoid paterndir. Enterik patern ve mezenşime benzeyen patern olmak üzere iki ayrı patern daha tariflenmiştir [71, 72]. Olguların çoğu AFP ile boyanır [5].

2.5.5.Koryokarsinom

Embriyonel karsinom gibi koryokarsinomlar da adolesanlarda maliyn mikst germ hücreli tümörlerinin bir komponenti olmak dışında pür olarak çok nadir görülür [69,

70]. Bu nadir grup da nerdeyse sadece maternal veya trofoblastik primer tümörün metastazı olarak görülür [73]. Karakteristik olarak tümör kolay dağılan çok hemorajik yapıdadır. Mikroskopik olarak sitotrofoblast ve sinsityo trofoblast olarak ikiye ayrılır. Sitotrofoblastlar birbirine benzeyen şeffaf sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, hücre sınırları belirgin orta büyüklükte hücrelerin bir araya sıkışmış kümeleri şeklinde görülür. Sinsityotrofoblastlar ise multinükleuslu sinsityal trofoblastik hücrelerdir. Sinsityotrofoblast formunda β -hCG içeren vakuoller bulunur ve serumda β -hCG yükselir [5].

2.5.6.Gonadoblastom

Gonadoblastom 20 yaş altı disgenetik gonadlarda görülen beniyin karakterde çok nadir bir tümördür. Hastanın karyotipi genellikle 46 XY (erkek psödohermafroditizm, özellikle kız fenotipinde) ya da 46 XY/45XO'dır (mozaik). Bu tümör genellikle disgenetik gonadlarda cerrahi sırasında rastlantısal olarak bulunur [5]. Tümörde multifokal kalsifikasyon sık görülür. PLAP pozitifliği gösterir [70]. Sıklıkla germinom gelişir. %20'sinde maliyn bileşen bulunabilir. Bu nedenle de XY karyotipi ve disgenetik gonadı olan hastalarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir [5].

2.5.7.Poliembriyoma

Genellikle over ve mediastende yerleşimli olmakla beraber nadiren testiste de görülebilir. Mikroskopik olarak 15-16 günlük embriyolara benzeyen yapılar oluşturur. BhCG ve AFP sentezler [5]. Klinik olarak agresif seyirlidir [1].

2.5.8 Maliyn Mikst Germ Hücreli Tümör

Germ hücreli tümörlerinin %10-40'ı mikst histoloji gösterir. Tümörde beniyin ve maliyn karakterler bir arada bulunur. Tümör çeşitli komponentler içerebileceğinden hastalarda tümörde bulunan komponente göre serum AFP, β -hCG, ve plasental alkalen fosfataz yüksekliği saptanabilir [5].

2.5.9.Sex-kord stromal tümörler (non germ hücreli gonadal tümörler)

Overyen ve testiküler seks kord stromal tümörler, overin nongerminatif komponentinden (granulosa, sertoli ve leyding hücreleri) köken alan heterojen bir tümör grubudur [74].

Tümörün biseksüel karakteri nedeni ile kişinin cinsiyetine göre ya da farklı histolojik karakterlerle değişik şekillerde karşımıza çıkabilmektedir. Bu olay granülösa hücreli tümör ve sertoli-leying hücreli tümör değişimi için *gynandroblastom* olarak adlandırılır. Juvenil granülösa hücreli tümörler bu gruptan çocuklarda en sık görülenlerdir. Seks kord stromal tümörlerin spesifik alt grupları (örneğin anüler tübüllerle beraber olan) *Peutz-Jeghers* sendromu gibi kanser predispozisyonu oluşturan sendromlarla beraber görülebilir [75].

2.5.10.Germ Hücreli Tümörlerle Beraber Görülebilen Durumlar

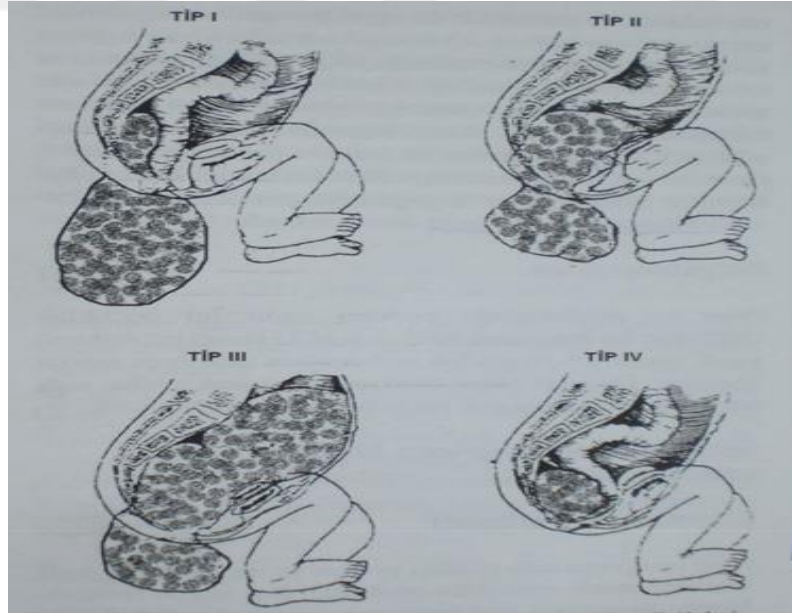
Gliomatozis Peritonei: Over teratomlarında, peritonda ve/veya lenf bezlerinde matür glial elemanlardan oluşan nodüller bulunması durumu “gliomatozis peritonei” olarak adlandırılır [76]. Baş-boyun bölgesinde yerleşen teratomlarda servikal lenf bezlerinde de matür glial nodüller gözlenebilir [77]. Her ne kadar bu durumun hastalığın prognozunu etkilemediği bilinse de immatür nöral veya matür ya da immatür nonnöral dokularla birlikteliğin aynı selim prognozda seyredip seyretmeyeceği bilinmemektedir [75]. Gliomatozis peritonei maliynite haricinde de görülebilir [78]. Bu durum glial dokunun teratomla aynı orijinden gelmediğinin ve neoplastik durumlar haricinde reaktif olduğunun kanıtı niteliğindedir [75].

Intratubuler Germ Hücre Neoplazisi: Adolesan ve erişkinlerde testisin maliyn germ hücre tümörlerine bitişik seminifer tübüllerde bol şeffaf sitoplazmalı, belirgin nukleoluslu, çok sayıda atipik germ hücreleri bulunabilir [5]. Bu hücreler aynı seminom hücrelerinde olduğu gibi plasental alkalen fosfataz, c-kit ve OCT-4 ile gösterilebilirler [79]. İn situ neoplaziye eşlik eden bu hücreler intratubuler germ hücre neoplazisi olarak adlandırılırlar [80].

2.6.Klinik Özellikler ve Yaklaşımlar

2.6.1.Sakrokoksiks Bölgesindeki Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü bölgedir. Tüm GHT'lerin %40'ını, ekstragonadal GHT lerin %78'ini oluşturmaktadır [5]. Yenidoğan döneminde en sık görülen tümörler olup sıklığı 1/27000'dir [81]. Kızlarda erkeklerden 3-4 kat fazla görülür [82, 83]. İnfantlarda genellikle maliyn elementler görülmez. Yaş arttıkça görülürler. Sakrokoksiks tümörleri yenidoğanda görülen matür, immatür teratomlar veya pelviste yer alan maliyn tümörler şeklindedir [5]. Kendini farklı şekillerde gösterebilir; uterus içi yerleşebilir, fetusun kaudal sonlanım yerinden dışarı doğru uzanan kitle şeklinde görülebilir, asemptomatik olabilir. Daha büyük çocuklarda rektum veya mesanede obstrüksüyonla ortaya çıkar [84]. Bu olgularda maliynite olasılığı %90'lara çıkar [5]. Az sayıda çocukta ise halsizlik, ağrı ve paralizi ile kendini gösterir [84]. Altman Sınıflaması tümörün internal mi eksternal yerleşimli mi olduğunu belirlemiştir. Şekil 2.2. de bu sınıflama gösterilmiştir [85].



Şekil 2.2. Altman ve arkadaşlarının pelvik tümörlerinin uzanımına göre sınıflaması

- Tip 1. Tümör asıl olarak eksternal yerleşimli, presakral komponenti minimal (%47)
- Tip 2. Tümör birbirine yakın oranlarda eksternal ve presakral komponente sahip (%34)
- Tip 3. Tümör asıl olarak presakral yerleşimli, eksternal komponenti minimal (%9)
- Tip 4. Tümör eksternal komponent olmaksızın asıl olarak presakral yerleşimli (%10)

Prenatal tanı genellikle 2.trimestrda rutin ultrasonografi ile konulur. Ancak 1.trimestrda tanınmasının mümkün olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [86-88]. Fetal MRI ayırıcı tanının iyi yapılamadığı ve komplike vakalarda çok yararlıdır. MRI USG ye göre intrapelvik ve abdominal yerleşimi ve bitişik organlara basıyı daha iyi gösterir Bu nedenle mümkün olan her yerde yapılmalıdır [89-91]. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli durum distal nöral tüpten gelişen eksofistik sakral kistik kitlelerdir (myelomeningosel ve myelosistosel). Tümör seri ultrasonografilerle takip edilmeli ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır [86, 92, 93]. Bunu yapmadaki başlıca hedef olası *hidrops fetalis* olgularını önceden tanıyabilmektir [94]. Tekrarlayan ultrasonlarla tümör çapı ölçülmeli ve solid alanlar belirlenmeli, vasküler alanlar için doppler ultrason kullanılmaktadır. Hızlı büyüyen solid tümörler, fetusun yerleştiği alanda vasküler çalma fenomenine yol açarak fetusta hidropik değişikliklere yol açabilir [94, 95]. >10 cm olan lezyonlar özellikle prenatal mortalite hızında artışa neden olabilmektedir [96].

Tümör büyüklüğü 5 cm'den küçük ve 36 haftadan büyük fetüs düşük risk kabul edilip normal yolla doğurtulabilir. Antenatal minimal invazif yöntemlerle (kist drenajı, lazer ablasyon, radyofrekans ablasyon, alkol sklerozu, obstrüktif üropati için mesane boşaltımı gibi) cerrahi yapılabilir [97-100]. Ancak yüksek riskli olan (fetal kalp yetmezliği olan, tümör hemorajisi olan, fetal testleri normal gitmeyen, preterm eylemde olan) bebeklerde *Center for Fetal Diagnosis and Treatment at Children's Hospital of Philadelphia*'da EXIT prosedürü uygulanmaktadır. Bu prosedüre göre fetüs 27-28 haftadan sonra anne karnından alınır entübe edilir. Ancak kalp yetmezliğine girmemesi için kordonu kesilmeden tümör çıkartılır [101].

Doğum öncesi tanısı ve tedavisi yapılamamış olgularda doğum sonrası tümörün tesbiti ve beniyn-maliyn ayrımının yapılması önem arz eder. Çünkü maliyn

komponent içermeyen hem matür hem de immatür teratomlarda yaklaşım primer cerrahi şeklindedir ve cerrahi sonrası sadece takip edilirler [5].

Matür teratomların ortalama %10 kadarı rekürrens gösterirken immatür teratomlar ortalama %20 rekürrens gösterirler ve genellikle ilk 3 yılda görülür [5, 102]. Cerrahi sırasında koksiks çıkarılmadığı müddetçe rekürrens riski %37'lere kadar çıkmaktadır. Süt çocukları ve çocuklarda tümörün tamamen çıkarılması rektum, mesaneye yapışıklıklar ya da hastalığın metastatik olması nedeniyle mümkün olmayabilir, bu durumda tanı için biyopsi almak yeterli olacaktır. Takiben kitleyi kemoterapi ile küçültüp tekrar cerrahi şansı denenmelidir [5].

Nükslerin %43-50'si maliyndir. Başlangıçta beniyin olan bir tümörün daha sonra maliyn olarak tekrarlaması başlangıçtaki patolojik örneklemedeki hata nedeniyle ya da total cerrahi çıkarılamama sonucunda kalan küçük bir maliyn kısım nedeniyle olabilir. Bu nedenle cerrahi sonrası bu hastaların rektal muayene dahil tam bir fizik inceleme, AFP takibi ile izlenmesi gereklidir. Nadiren yenidoğandaki tümör maliynite (sıklıkla endodermal sinüs tümörü) gösterebilir. Eğer tümör total çıkarılabilirse (evre 1) sadece takip yeterli olabilir. Büyük çocuklar sıklıkla rezeke edilemeyen tümörle gelirler. Bu hastalara biyopsiyi takiben kemoterapi ve gecikmiş cerrahi uygulanır [5]. Tablo 2.4. te Chidren's Cancer Grup'a göre maliyn ekstragonadal tümörlerin evreledirmesi verilmiştir.

Tablo 2.4. Maliyn Ekstragonadal Tümörlerin Evrelendirilmesi

Evre 1	Tam rezeksiyon (sakrokoksigeal bölgede koksiks dahil), cerrahi sınırlar negatif, tümör belirteçleri pozitif veya negatif, lenf nodu tutulumu yok
Evre 2	Mikroskopik rezidü; lenf bezleri negatif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre 3	Makroskopi rezidü veya sadece biyopsi, lenf nodu tutulumu olabilir ya da olmayabilir, tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre 4	Uzak organ metastazı

Tedavide platinin tedaviye girmesinden önce lokalize tümörlerde dahi prognoz kötüyken platin sonrası prognoz daha iyi seyretmiştir [5]. Erişkin çalışmalarında kemoterapi rejimi olarak bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) veya karboplatin (JEB) kullanılmıştır. Bu rejimler hem maliyn tümörün tedavisinde hem de rezeksiyon sonrası maliyn komponent içeren rekürrens gerçekleştiğinde etkilidir [103]. Daha önceden malin hastalık nedeni ile kemoterapi ile tedavi edilen (BEP veya JEB) rekürrensinde ise paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin içeren içeren kurtarma rejimleri kullanılabilir [104]. Bu durumda en yeni *Children's Oncology Group* protokoünde paklitaksel, ifosfamid ve karboplatin kullanılmaktadır.

2.6.2 Overin Germ Hücreli Tümörleri

Çocukluk çağındaki germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü ikinci bölgedir. Over neoplasmlarının %20-25'ini oluşturmaktadır. Ancak maliyn olanların ancak %5 kadarını kapsamaktadır [16-18]. En sık 10-30 yaşlar arasında görülür ve bu yaşlardaki over maliynitelerinin %70'ini kapsar [19]. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı beniyndir, maliynite küçük yaşlarda daha fazladır. Çocukluktaki maliyn over tümörlerinin yaklaşık %70'i germ hücreli tümörlerdir, geri kalanı ise stromal tümörlerdir [25]. Çocukluk çağı over kitlelerinin yaklaşık yarısını teratomlar oluşturur ve en sık görülen germ hücreli tümörlerdir [105].

Overde görülen teratomların %95'e yakını matür kistik teratom (dermoid kist) oluşturur. Genellikle asemptomatiktir. Ancak semptomlar tümör büyüklüğüne göre değişebilmektedir. İkinci ve üçüncü dekatlarda daha sık görülürler [106]. Torsiyon sık görülen bir semptomudur. Kist rüptürü nadir de olsa görülebilir ve sebase kist içeriği abdomen içine yayılabilir. Şok ve hemoraji ve kimyasal peritonit rüptür sonrası görülebilen durumlardır. Ayrıca oldukça nadir bir durum olan Anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ensefaliti hem matür hem de immatür teratomlarla birlikte görülebilmektedir [107]. Çoğunluğu beniyyn olan bu tümörlerin %0,2-2 arasında maliyn değişim göstermesi söz konusudur. Bu oran tüm maliyn overyan GHT'lerin %2,9'unu oluşturmaktadır Bu da sıklıkla teratomun ektodermal yapısından skuamoz hücreli tümör gelişmesiyle oluşur [18, 108, 109]. Matür teratomların maliyn formasyon geliştirmesi için risk faktörleri: 45 yaşta büyük olma, 10 cm'den büyük

tümör, hızlı büyüme, anormal ultrason bulgularıdır [110]. İmmatür teratomlarsa %1’ den az kısmı oluşturur. Genelde ilk 2 dekatta görülür [111].

Olguların geri kalan %25’i disgerminom, %16’sı yolk sak tümörü, %11’i mikst germ hücreli tümör, %6’sı embriyonal karsinomlardan oluşmaktadır. Abdominal ağrı ve kitle %85 oranla en sık görülen semptomdur. Karın ağrısı ve kitlenin yanı sıra ateş, konstipasyon, amenore, vajinal kanama da başvuru sırasında görülebilen belirtilerdir. Puberte prekoks genellikle stromal tümörlere eşlik etmekle beraber yolk sak tümörü, embriyonal karsinom ve mikst germ hücreli tümörlerde de bildirilmiştir [112, 113].

Ultrasonografide solid bileşen varlığında bilgisayarlı tomografi (BT) ile kitle ve retroperitondaki lenf bezleri değerlendirilmelidir. Kitle overde ise, AFP ve β -hCG seviyesi ile akciğere de metastaz yapabildiğinden akciğer de incelenmelidir. Overin germ hücreli tümörleri intrapelvik ve intraabdominal yayılım gösterirler. Sıklıkla bölgesel lenf bezlerine metastaz yaparlar. Mediastinal lenf bezlerine akciğere ve kemiğe de metastaz olabilir. Bu nedenle değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografi ve ^{99m}Tc-perteknetat sintigrafisi de yapılmalıdır [25].

Overin germ hücreli tümörlerinde cerrahi hem tanı hem evreleme hem de tedavi için gereklidir ve önem arz etmektedir. Cerrahi yaklaşım erişkin epitelyal over tümörleri için yapılan yaklaşımdan geliştirilmiştir. Ancak erişkin epitelyal over tümörleri intraperitoneal olarak yayılırken, pediatrik over GHT ise daha sık olarak retroperitondaki lenf bezlerine yayılmaktadır. Çocuklardaki bu farklılığa özel cerrahi bir yaklaşım olmadığından bu cerrahi yaklaşım standart olarak uygulanmaktadır. Bu prosedürün amacı tümörü tam doğru olarak evrelendirmektir. Bu yaklaşım evre 1 tümörlerde sadece cerrahi önerildiği için önemlidir. Standart yaklaşım tek taraflı ooforektomi, diğer tarafın dikkatle incelenmesi ve gerekirse biyopsi yapılmasıdır. Cerrahi yaklaşım tablo 2.5.de özetlenmiştir [5].

Tablo 2.5. Malign over GHT’lerinde cerrahi yaklaşım [5].

1-	Periton kavitesine girildiğinde asit varsa asitin asit yoksa periton yıkama sıvısının sitolojik olarak incelenmesi,
2-	Tüm periton yüzeyi, omentum ve karaciğerin incelenmesi, şüpheli lezyonların çıkarılması
3-	Pelvik organlar ile pelvis ve retroperitondaki lenf bezlerinin palpe edilmesi
4-	Şüpheli ve büyümüş lenf nodlarından biyopsi yapılması
5-	Bir over tutulmuşsa tek taraflı ooforektomi ile tümörün Çıkarılması
6-	Tümör kapsülü aspire edilmemeli ve bütünlüğü bozulmamalıdır.
7-	Diğer overde nodül varsa biyopsi yapılmalı, normal görünümlü ise biyopsiye gerek yoktur.
8-	Omentumda yapışıklık, nodül, implant varsa lezyonları içerecek şekilde tam ya da kısmi omentektomi

Retroperitoneal bölge büyümüş lenf bezleri yönünden dikkatle incelenmelidir ve eğer büyümüşse örnek alınmalıdır [6]. Tablo 6’da over GHT’lerinin POG (Pediatric Oncology Group) / COG (Children Oncology Group)’a göre evrelemesi verilmiştir [5].

Matür teratomların çoğu sadece cerrahi ile tedavi edilmektedir. Nadiren matür ve immatür teratomlarda matür glial dokunun omentum ve peritona implantasyonu saptanmaktadır ki buna gliomatosis peritonei denilmektedir. Benign bir hastalık olup tanıyı kesinleştirmek için lezyonlardan örnek alınmalıdır ancak tüm lezyonları periton yüzeyinden çıkarmaya gerek yoktur. İmmatür teratomlarda tedavi yaklaşımı değişkendir. Erişkin jinekolojik protokollerin çoğunda grade II-III olgulara kemoterapi uygulanmaktadır [5]. Disgerminomda evre I hastalıkta cerrahi sonrası ek tedavi gerekmez. Daha ileri evrelerde kemoterapi önerilmektedir. Yolk sak tümörü ve embriyonal karsinomlarda evre I hastalarda sadece cerrahi ile % 85 oranında nüks görüldüğünden bu hastalara tüm evrelerde kemoterapi uygulanması gerekmektedir.

Tümörün başlangıçta total eksizyonu mümkün olmamışsa 3-4 kür kemoterapi sonrası ikincil cerrahi uygulanması önerilmektedir [18].

Tablo 2.6.Çocukluk Çağındaki Over Germ Hücreli Tümörlerinin İncelenmesi

Evre 1	Overle (overlerle) sınırlı, periton yıkaması negatif, uygun yarılanma sürecinden sonra tümör belirteçleri negatif
Evre 2	Mikroskopik rezidü veya pozitif lenf bezleri (<2 cm); periton yıkamada maliyn hücre negatif, tümör belirteçleri negatif ya da pozitif
Evre 3	Lenf bezi tutulumu (>2 cm); gros rezidü ya da sadece biyopsi; komşu visseral tutulum (omentum mesane barsak); periton yıkama mayi maliyn hücre için pozitif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre 4	Karaciğer dahil uzak metastaz

Prognoz kemoterapidaki gelişmeler ile birlikte çocukluk çağı GHT'lerinde oldukça iyileşmiştir. Bugün overin lokalize GHT'lerinde beklenen yaşam %90'nın üzerindedir. Platin içeren kemoterapi rejimleri POG/CCG çalışmalarında kullanılmış buna göre; Evre I-II olgularda 4 siklus sisplatin, etoposid, bleomisin (BEP) içeren kemoterapi rejimi, evre III-IV olgularda ise 4-6 siklus BEP ya da yüksek doz sisplatin, etoposid, bleomisin kullanılarak evre I'de 95, evre II'de %93,8 evre III'de %98,3 evre IV'de %93,3 oranında 6 yıllık yaşam elde edilmiştir [114]. Maliyn over GHT lerinde yaşam evre ve cerrahi sonrası rezidü kalıp kalmaması ile ilişkilidir. Rezidü kalmayan hastalarda kalanlara göre yaşam oranları belirgin olarak artmıştır. Ayrıca kalan rezidü boyutu ile de yaşam oranı ilişkilendirilmiş olup 2 cm den az olanlarda 2 cm den çok olanlara göre yaşam oranları fazla olarak belirtilmiştir [115]. Ek olarak bir çalışmada tümör markerlarının da prognoza etkisi gösterilmiş, hem β hCG hem de AFP artışı olan olgularda bu markerın normal serum düzeyinde olduğu olgulara göre 5 kat hastalıktan ölüm riski tesbit edilmiştir [116].

2.6.3. Testiküler Germ Hücreli Tümörler

Erkeklerde görülen kanserlerin %1'ini oluştursa da 15-35 yaş arası erkeklerde testiküler kanserlerin %95'ini oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin %69'u endodermal sinüs tümörü olup hayatın ilk iki yılında sık görülmektedir. Çocukluk endodermal sinüs tümörleri yaklaşık %85 oranında lokalize (evre I) olup yaşam oranları %100'e ulaşmaktadır. Matür teratom çocuklukta testiste ikinci sıklıkta görülen GHT'dür. Genellikle 4 yaş altında görülür. Embriyonal karsinom ve seminom nadirdir. Mikst germ hücreli tümörler ise 15 yaş üzerinde sıktır. Çocuklarda testis tümörlerinin yaklaşık %80'i lokalize kalırken erişkinlerde bu oran %39'dur. Esas metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve santral sinir sistemidir. Çocuklukta testis tümörü gelişmesindeki en önemli risk faktörü inmemiş testis varlığıdır. İnmemiş testislerde testis kanseri riski 10-50 kat artmıştır ve sıklıkla seminom ve embriyonal karsinom görülür [117].

Hastalar genelde ağrısız skrotal kitle ile başvururlar. Testiküler tümörler transilluminasyon vermezlerse de tanı anında hastaların %20'sinde reaktif hidrosel saptanır [118]. Jinekomasti testiküler GHT'li olguların %5'inde saptanır. Genellikle koryokarsinom ve tümör içindeki trofoblastik hücrelerce sentezlenen β -hCG ile ilişkilidir [119]. Ayrıca, hastaların %21'inde eşlik eden inguinal herni bulunur. Esas metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve santral sinir sistemidir. Lenf metastazlarından sağ testiküler tümörler, aort ve inferior vena kava arasındaki lenf bezlerine, sol taraflı tümörler ise aortun lateralindeki lenf bezlerine metastaz yapar. Retroperitoneal lenf bezi tutulumu olmayan olgularda sol supraklavikuler ve pulmoner lenf bezi tutulumu bildirilmiştir [117].

Testis ultrasonu 1-2 mm kadar küçük intratestiküler kitleleri dahi tesbit edebildiği için bilateral skrotal ultrason fizik muayeneyi destekleyici ve kistik solid ayırımı için önemlidir. Testiste kitle varlığında abdominal BT veya MR lenfadenopatiji saptamak için yapılmalıdır. Metastatik diğer incelemeler için ise kemik sintigrafisi ve toraks BT gereklidir [5]. Tümör markerlarından β -hCG nadiren yüksek olup çocukluk çağı testiküler GHT'lerinin çoğunluğu endodermal sinüs tümörü olduğundan AFP çoğunlukla yükselir [5]. Çocukluk çağı testis GHT'lerinin evrelemesinde kullanılan POG/CCG sistemi Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 2.7. Testis Germ Hücreli Tümörlerinde POG/CCG Evreleme Sistemi

Evre 1	Testisle sınırlı tümör belirteçleri uygun yarılanma ömrünü takiben normal düzeyde
Evre 2	Transskrotal orşiektomi skrotum ya da spermatik korda yüksek seviyede (<5 cm proksimal uçtan) mikroskopik rezidü; retroperitonda lenf bezi tutulumu (<2 cm) ve/veya uygun yarılanma ömrünü takiben artmış tümör belirteçleri
Evre 3	Retroperitonda lenf bezi tutulumu (>2 cm) visseral ve abdomen dışı tutulum yok
Evre 4	Karaciğer dahil uzak metastaz

Testisteki kitleye cerrahi yaklaşım inguinal insizyonla olmalıdır. Radikal orşiektomi kord yapılarının internal ring seviyesinde bağlanmasıyla yapılmalıdır. Transskrotal biyopsi tümörün deriye kontamine olmasına neden olabileceğinden kontrendikedir. Rezeksiyon öncesi transskrotal biyopsi yapılmış hastalar eğer maliyn çıkarsa en az evre II kabul edilir. Testis teratomları sadece cerrahi ve gözlemle izlenebilir. Puberte öncesi testis teratomları lokal rezeksiyonla tedavi edilebilir. Tümör testisin sağlam küçük bir kısmı ile birlikte çıkarılmalıdır. Eğer testis dokusu pubertal değişiklik gösterirse radikal inguinal orşiektomi yapılmalıdır [5]. Çocuklarda teratomlar genellikle evre I ve matürdür. İmmatür nöroektodermal bileşenlerin bulunması prognozu kötüleştirmemektedir. Postpubertal dönemde ise immatür elemanlar olmasa bile testis teratomları maliyn kabul edilmelidir. Matür ve immatür teratom sonrası metastatik retroperiton bölgesindeki rekürrens, muhtemelen saptanamamış maliyn elemanları düşündürür (sıklıkla endordermal sinüs tümör). Genç erkek çocuklarda metastaz yapan teratom bildirilmediğinden inguinal orşiektomi bu hastalarda yeterli tedavidir. Testis koruyucu cerrahi yaklaşım olarak teratomun sadece enükleasyonunu önerenler de vardır Bu yaklaşım gelişmekte olan çocukta psikolojik, kozmetik ve işlevsel avantaj sağlamaktadır [120].

Tam rezeke edilmiş ve skrotum dışında tümörü olmayan yani evre 1 hastalarda tümör belirteçlerinin normal düşüşü izlenmelidir. Bu normal düşüş gerçekleşirse ek

tedaviye gerek yoktur. Ancak tümör belirteçleri yüksek kalırsa, mikroskopik rezidüel, retroperitoneal veya metastatik tümör varsa kemoterapi endikedir. Kemoterapi yaklaşımı over GHT lerindeki yaklaşıma benzemektedir [5]. CCG/POG çalışmasında sisplatine dayanan tedavi rejimi ile yaşam tüm evreler için %90; evre I-II için %100 bulunmuştur. Evre I bazı hastalarda relaps saptanmasına rağmen, relapsların kemoterapi ile tedavi oranı çok yüksektir [121] .

2.6.4.Mediastinal Germ Hücreli Tümörler

Genellikle ergenlikte görülür ve çocukluk çağı mediastinal kitlelerinin %20'sini oluşturur [5]. Puberte sonrası erkeklerde daha sık olmasına rağmen infant ve çocukluk döneminde kızlarda daha sık görülür. Mediastinal GHT'ler adölesan ve erişkinlerde erken yaşlarda kendini gösteren Klinefelter sendromu ile beraberlik gösterebilir. Adölesanlarda asemptomatik seyredebilirken, infant ve çocukluk çağında daha çok kendini hemopitizi veya üst hava yolu obstrüksiyonu gibi ciddi respiratuar semptomlarla kendini gösterir. İnfan ve çocukluk çağında histolojik tip yolk sak tümör ve teratomla sınırlıdır. Puberteden sonra ise yolk sak tümör, germinom, koryokarsinom, teratom, immatür teratom ve miks elementleri görmek mümkündür [75]. En sık olarak ön mediastende saptandıklarından, bu bölgede kitleye neden olabilecek diğer patolojilerden ayırt edilmelidirler (timus, bronkojenik kist, guatr, enterik kist, lipom, lenfanjiom, timoma, t-hücreli lenfoma) [5]. Mediastinal teratomlar sıklıkla sarkomatöz odaklar içerir. Dolayısıyla oldukça agresif, büyük boyutlara ulaşabilen, metastaz yapabilen tümörlerdir. Bu durum tedaviyi çok güçleştirir [75].

Görüntülemeye akciğer grafisi oldukça yardımcıdır. Matür teratomlarda yuvarlak opasite ile birlikte kalsifikasyon ya da dış görülebilir. Mediastinal kitle saptanan hastalarda kitlenin uzanımlarını değerlendirmek için göğüs tomografisi çekilmelidir. Serum belirleyicilerinin bakılması ile AFP ve β -hCG yükselmesi saptanırsa biyopsiden kaçınılarak doğrudan kemoterapi başlanabilir [26].

Cerrahi yapılacaksa vena kava superior sendromu açısından çok dikkatli olunmalıdır. Anestezi hayatı tehdit edici olabilir. Matür teratomlar cerrahi sonrası gözlem ile takip edilirken, maliyn lezyonlarda ve bazı merkezlere göre immatür

teratomlarda cerrahi ve kemoterapi uygulanır. Radikal rezeksiyon gerektiren cerrahilerde 4 kür kemoterapi sonrası cerrahi yapılır. Burada PEI protokolü (etoposit, ifosfamid ve sisplatin), BEP (bleomisin, etoposit, sisplatin) protokolüne göre tercih edilmelidir. Çünkü bleomisin postoperatif pulmoner komplikasyonlar (pnömonitis, pulmoner fibrozis) açısından risk oluşturur [122, 123].

2.6.5.Retroperitoneal Germ Hücreli Tümörler

Retroperitoneal yerleşimli germ hücreli tümörler, çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin %4'ünü oluşturur [124]. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin ise %25-40'ı retroperiton yerleşimlidir [125]. Olgularda 2:1 kız predominansı izlenmektedir. Yaklaşık yarısı hayatın ilk yılında, %73'ü ise beş yaşından önce görülür. Büyük kısmı benign olan bu tümörlerde maliynite %15 oranında saptanmıştır. Altı yıllık olaysız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları sırasıyla %82,8 ve %87,6 olarak bildirilmiştir.

Retroperitoneal yerleşimli tümörler semptom vermeden önce oldukça büyük hacimlere ulaşabileceğinden tanı anında ileri evrede bulunabilirler. Hastalar, karın/sırt ağrısı, karında kitle, barsak obstrüksiyonu ile kliniğe başvururlar. Tanıda direk grafi, abdominal USG ve BT yararlı görüntüleme teknikleridir.

Retroperitoneal GHT'lerin tedavisi olgunun evresine göre düzenlenir. Lokal rezeke edilebilen tümörlerde operasyon uygulanabilir. Ancak malign tümörlerde cerrahiye ek olarak 3-4 siklus sisplatin içeren bir kemoterapi protokü ile kemoterapi verilmelidir. Hatta tümör yükü fazla olmayan seminomlarda primer radyoterapi verilebilir [125, 126].

2.6.6.Kranial Germ Hücreli Tümörler

Kraniyal germ hücreli tümörlerin pluripotent primordiyal germ hücrelerin migrasyonundaki bozukluk sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Tüm çocukluk çağı primer kafa içi tümörlerin yaklaşık %2-3 kadarı GHT'lerdir. Sık olarak pineal (%62), suprasellar bölgede (%31) ya da ikisinde birden yerleşir. Ancak basal ganglia, talamus, orta beyin ve dördüncü ventrikül gibi diğer bölgeler de tutulabilir.

Erkeklerde kızlara göre iki kat fazla saptanır. Germinomlar tüm pediatrik kranial GHT'lerin en fazla kısmı olan %65 kadarını oluştururlar. Diğer tümörler ise nongerminomatöz tümörler olarak adlandırılır. Bunları ise embriyonel karsinom, endodermal sinüs tümörü, koryokarsinom, teratom ve miks tümörler oluşturur [127].

Semptomlar tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Geç tanı özellikle endokrinopati yapanlarda sık görülür. Pineal tümörler daha çok obstrüktif hidrosefaliye yol açar. Dolayısıyla kafa içi basıncı artışına bağlı semptomlarla kendini gösterir (baş ağrısı, kusma, papil ödem, letarji, somnolans vs.). Entelektüel fonksiyonlarda bozulmalar, yürüme bozuklukları ve düşmeler, sfinkterik bozukluklar ve inkontinans sıklıkla görülür. Daha geç dönemlerde koreatotik hareketler ve ekstremitelerde spastik zayıflık ile ataksi görülebilir Suprasellar yerleşimli olanlarsa daha çok hipotalamik/hipofizer disfonksiyon, diyabetes insipitus, gecikmiş pubertal gelişim veya puberte prekoks gibi endokrinolojik bulgulara yol açar [128].

Germinom olmayanlar kötü prognoz özelliği kazandırır ve sıklıkla AFP ya da β -hCG salgırlar. Serumda ve tercihen BOS'da bu belirteçlerin olup olmaması tanıda ve prognostik sınıflamada önem taşır. Medulla spinalise ekim metastazı ile akciğer karaciğer ve kemiklere metastaz görülebilmektedir [129].

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye kontrast tutulumu saptanan kistik ya da kalsifiye kitle görülebilir. Ayırıcı tanıda bu bölgede olabilecek astrositom, ependimom, pinealom ve ganglionörom düşünülmelidir. Tümör belirteçleri salgılayan tümörlerde biyopsi yapılması gereksizdir, hatta cerrahi hasar nedeniyle önerilmez. Ancak saf germinom tanısı için biyopsi gereklidir. Kemoterapi ve radyoterapiye hassas oldukları için tam cerrahi eksizyon için uğraşılmalıdır. Tüm hastalar endokrin ve görme alanı keskinliği açısından araştırılmalıdır [129, 130]. Saf germinomların temel tedavisi radyoterapidir. Ayırıcı tanı sırasında yaygın hastalığı olanlara serebrospinal ışınlama önerilmektedir. Tüm beyne primer tümöre boost ile birlikte 40-50 Gy radyoterapi ile kür oranları %90'ların üzerine çıkmıştır. Radyoterapinin dozu ve alanı nöroendokrinolojik disfonksiyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, intrakraniyal vasküler hasar ve radyoterapiye sekonder tümör gibi yan etkilerden dolayı azaltılmaya çalışılmaktadır. Germinomlar kemosensitif de olduklarından bazı araştırmacılar radyoterapi yerine kemoterapi önermekte ya da adjuvan kemoterapiyi takiben radyoterapi verilebileceğini

söylemektedir. Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) ya da sisplatin ve etoposid (PE) rejimleri ile radyoterapi vermeksizin germinom olgularının çoğunda kür elde edilmektedir. Bu hastaların bir çoğu kısa bir zaman içinde relaps olmakta ve ilave kemoterapi ve radyoterapiye rağmen relaps yapmış hastalar kaybedilmektedir. Neticede yüksek nüks oranları nedeniyle genellikle bugün kullanılmakta olan kemoterapi protokollerinin hiçbirinin radyoterapisiz tek başına verilmeleri önerilmemektedir [130].

2.7.Tanıda Gerekli Tetkikler

Öykü ve fizik muayene: konjenital anomalilerin tesbiti, özellikle sendromlarla birliktelik görülebilmesi açısından önem arz etmektedir. Özellikle genital bir anomali olup olmadığı, inmemiş testis gibi predispozan faktörler araştırılmalı, Klinefelter ve Turner sendromu bulgularına dikkat edilmelidir. Aynı zamanda öyküde karın ağrısı, baş ağrısı gibi bulgular dikkatli değerlendirilmeli, endokrinolojik bozukluklar atlanmamalıdır. Yine çocuklarda kilo boy ölçümleri ve yaşına uygun persentil değerlendirilmeleri yapılmalıdır.

Tümör belirteçleri:AFP, β hCG, LDH, PLAP vs.

Tam kan, idrar analizi her hastaya yapılmalı, kemoterapi alacak hastalarda biyokimyasal testlerden elektrolitler, üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon, ürik asit, serum protein, albümin, bilirubin, SGPT, SGOT, ALP, magnezyum, kalsiyum alınmalıdır.

Tanısal görüntüleme;

Mediasten:göğüs x-ray, göğüs ve üst abdomen bilgisayarlı tomografisi (BT),

Over:ultrason, pelvik ve abdominal BT

Sakrokoksigeal: Pelvik ve abdominal BT veya MR

Testis:Ultrason, pelvik ve abdominal BT veya MR

Kranial:MR ve/veya BT (MR tanı ve evrelemede tercihtir, ancak BT de suprasellar ve pineal tümörleri göstermede oldukça duyarlı olduğundan özellikle acil şartlarda tercih edilebilir.)

Uzak metastazlar açısından göğüs grafisi (posteroanterior ve lateral), göğüs BT, kemik sintigrafisi (özellikle pür koryokarsinomlarda veya evre 4 tümörlerde)

Akciğer fonksiyon testleri ve difüzyon kapasitesi, kemoterapi yapılacak hastalara odyogram, kranial GHT ler için göz muayenesi yapılabilecek testlerdir [5, 131].

2.8.Tedavide Genel Yaklaşımlar

Pediyatrik germ hücreli tümörler yaş, histoloji, evre olarak heterojenite gösterdikleri için bireysel ve multimodal tedavi yöntemleri gerektirir. Son yıllarda cerrahi tedavide agresif yaklaşım ve zamanlama kemoterapi rejimlerindeki çeşitlilik ve gelişmelerle iyileştirilmiştir. Sisplatinin protokollere girmesi ile yaşam oranlarında belirgin artış sağlanmıştır (%80). Radyoterapinin rolü pür germinomlarda gösterilmesine rağmen diğer GHT'ler ile ilgili yeterli çalışılmamıştır. Bu nedenle radyoterapi ekstrakranial GHT'lü çocuklarda ilk tedavi tercihleri arasında yer almamaktadır [75].

2.8.1.Cerrahi Yaklaşımlar

Teratomlar gibi beniyin tümörlerde ilk tercihtir. Maliyn lezyonlarda ise mümkünse tümörün orijin aldığı organın da alınması tercih edilmiştir. Ancak kemoterapi rejimlerindeki gelişmeler yaşamsal yapıların feda edilme oranlarını düşürmüştür. Böyle bir durumda biyopsi alıp çıkmak ve neoadjuvan kemoterapi uygulamak tercih edilmelidir. İkincil bakı cerrahisi seçili hastalarda tam başarı sağlayabilir. Bu durum cerrahi tercihlerin adolesan ve çocuklarda farklılık gösterebileceğini vurgulamaktadır [75]. Çocukluk çağında geçirilen bu hastalıklar özellikle fertilitate koruyucu cerrahi gereksinimi açısından dikkat çekicidir. Örneğin tek overinde tümör bulunan bir çocuğun sağlam overinden biyopsi dahi alınmamalıdır. Çünkü postoperatif gelişebilecek adezyonlar fertilitateyi engelleyebilir [132].

2.8.2.Kemoterapi Yaklaşımları

Hem erişkin hem de çocuklar için nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde standart tedavi BEP'tir. Son zamanlarda sisplatinin nefrotoksitesisi ve ototoksitesisi nedeniyle yerine karboplatin denenmektedir [44]. İngiltere'de karboplatin, etoposid ve

bleomisinle (JEB) yapılan çalışmalarda BEP ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Seminom dışı GHT'lerde prognostik faktörlerin analizi lokalize tümörlerde bile yoğun sisplatin içeren rejimlerin, karboplatin içerenlere göre daha fazla yaşam sağladığını göstermiştir [133].

Çocuklarda BEP ile JEB tedavisini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. CCG ve POG tarafından yapılan yeni iki grup çalışmasının sonuçları güncel tedavinin planlanmasında kullanılmaktadır. Bu çalışmalar BEP tedavisinin lokalize germ hücreli tümörlerde kullanılmasını ve ekstragonadal ve ileri evre gonadal hastalarda BEP ile HD/BEP kullanımını araştırmıştır [133]. Ayrıca HD/BEP ile amifostin kullanımının toksisite üzerindeki etkisi araştırılmış ve işitme kaybını önlemede bir rolü olmadığı gösterilmiştir. Bugün GHT protokollerinde kullanılan standart rejimler Tablo 2.8.'de verilmiştir [5].

Tablo 2.8. Pediatrik GHT lerinde standart kemoterapi rejimleri

BEP (POG 9049)		
	20 mg/m ²	
Sisplatin		1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-5. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1. gün
4-6 siklus uygulanır		
HDP/EB (POG 9049)		
		1-5. gün
Sisplatin	40 mg/m ²	
Etoposid	100 mg/m ²	1-5. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1. gün
4-6 siklus uygulanır		

Tablo 2.8. Pediatrik GHT lerinde standart kemoterapi rejimleri devam

PEI (MAKEI 96)
SIOP CNS GCT 96
MAHO 98

Sisplatin	20 mg/m ²	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3. gün
Ifosfamid	1500 mg/m ²	1.5.gün

2-4 siklus uygulanır

PVB (MAHO 98)

Sisplatin	20 mg/m ²	4-8.gün
Vinblastin	3 mg/m ²	1,2. Gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1-3.gün

3 siklus uygulanır

JEB (UKCCSG GCII)

Karboplatin	600 mg/m ²	2. gün
Etoposid	120 mg/m ²	1-3. Gün
Bleomisin	15 mg/m ²	3. gün

5 siklus, ya da
remisyondan
sonra 2 siklus uygulanır

KARBOPEI (ICE)
SIOP CNS
GCT 96

Karboplatin	600 mg/m ²	1. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3;22-24 günler
Ifosfamid	1800 mg/m ²	22-26. günler

Evre I gonadal (over, testis), tüm matür teratomlar, tam rezeke edilen herhangi bir lokalizasyondaki immatür teratomlar (içinde maliyn elemanlar olsa bile) ve tam rezeke evre I gonadal tümörlerde başka tedavi gerekmemektedir. Over tümörlerinde peritoneal sitoloji önemlidir. Bu grup hastalar bekle gör politikası ile yakın takip edilmelidir. Bekle ve gör politikası nüks tümörü gecikmeden saptamak için tekrarlayan takiplerde planlı olarak fizik muayene, serum tümör markerlerinin takibi ve primer tümörün görüntülenmesini içermelidir. Bu grup hastalarda COG marker takibini ilk iki ayda 3 haftada 1, sonra 6. Aya kadar ayda bir takiben iki yaşına kadar 3 ayda bir ve sonra yılda bir önermektedir. Primer alana tomografi ise cerrahi sonrası 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben de yılda bir önerilmektedir.

Evre II-IV gonadal tümörlerde BEP protokolü cerrahiye takiben önerilmektedir.

Testiküler germ hücreli tümörler için 1997’de IGCCC (Uluslararası Germ Hücreleri Konsensus Sınıflaması) tarafından 5000 nonlokalize testiküler germ hücreli tümör üzerinden yaptıkları çalışma neticesinde nonseminomatöz, pulmoner ve visseral metastazı olmayan olgularda tümör belirteçleri ile risk değerlendirmesi yapılmıştır (Tablo 2.9.).

Tablo 2.9. IGCCC’ye göre nonseminomatöz tümörlerde tümör belirteçlerine göre risk sınıflaması

Risk	Tümör Belirteçleri
Düşük risk	AFP <1000 ng/ml β-hCG <5000 IU/L (1000 ng/ml) LDH <1,5 x normalin üst sınırı
Orta risk	AFP 1000-10000 ng/ml β-hCG 5000-50000 IU/L LDH 1,5-10 x normalin üst sınırı
Kötü risk	AFP >10000 ng/ml β-hCG >50000 IU/L (>10000 ng/ml) LDH >10 x normalin üst sınırı

Ekstragonadal GHT'lerde durum biraz farklıdır. Cerrahi tedavi bireysel olarak belirlenmelidir. Tümörün yerleşim yeri ve oluşturduğu klinik bozukluklar, cerrahi tedavi seçeneklerini; sadece biyopsi, primer rezeksiyon veya hiç cerrahi yapılamayan olgular şeklinde yönlendirebilir. Örneğin solunum yolunu tıkayan ön mediastinal tümörü olan ve tümör belirteçleri yüksek olan olgularda cerrahi yapılmaksızın kemoterapi ile tedavi yoluna gidilebilir. Bazı hastalarda tanı amaçlı biyopsi, tümör alanını küçültmek amaçlı kemoterapi ardından tümörün total rezeksiyonu yapılabilir. Evre I ve II ekstragonadal tümörlü hastalarda standart doz BEP protokolü yeterliyken, Evre III-IV ekstragonadal tümörlü hastalarda, POG/CCG intergrup çalışmasında HD/BEP ile standart doz BEP'e göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak toksisite (nefrotoksisite ve ototoksisite) HD/BEP grubunda belirgin artış göstermektedir. Daha sonra yapılan COG çalışmasında HD/ BEP ile birlikte amifostin kullanılarak toksisite azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak toksisite üzerinde etkili olunamamış ve %80 یشان kaybı gözlenmiştir. GHT'lerde en son önerilen tedavi şekli Tablo 2.10. da verilmiştir. Bu prosedürler 15 yaş altı için geçerli olup 15 yaş üstü için erişkin protokolü önerilmektedir [5, 22]. Ayrıca tüm germ hücreli tümörler için *Malignant Germ Cell International Collaborative (MaGIC)* raporunda; >11 yaş, yerleşim yeri ve evre 4 hastalığın kötü prognozla ilgili olduğu bildirilmiştir [22].

Tablo 2.10. Pediatrik Germ Hücreli Tümörlerde (<15 yaş) Tedavi Yaklaşımı

Histoloji	Primer yerleşim Yeri	Yaş	Evre	Tedavi
Matür Teratom	Tüm yerleşim Yerleri	0-15 yaş	Lokalize	Cerrahi rezeksiyon ve aktif gözlem
İmmatür Teratom	Tüm yerleşim Yerleri	0-15 yaş	Tüm evreler	Cerrahi rezeksiyon ve aktif gözlem, tümör büyümesi ve asit gelişimi değerlendirilerek kemoterapi düşünülmeli.
Maliyn Germ Hücreli Tümörler	Testis	0-15 yaş	Evre 1	Cerrahi rezeksiyon ve aktif gözlem
		< 11 yaş	Evre 2-4	4 kür PEb
		11-15 yaş	Düşük risk Orta risk	3 kür BEP 4 kür BEP
	Over	0-15 yaş	Evre 1	Cerrahi rezeksiyon sonrası aktif gözlem ve peritoneal sitoloji
		< 11 yaş	Evre 2-3	4 kür PEb
		≥ 11 yaş	Evre 2-3	3 kür BEP
			Evre 4	4 kür BEP
	Ekstragonadal	<11 yaş	Tüm evreler	4 kür PEb
		≥11 yaş	Evre 1-2	3 kür BEP
			Evre 3-4	4 kür BEP

Kısaltmalar: PEb : Pediatrik BEP (21 günde 1 bleomisin 15 ü/m² 1 gün, etoposid 100 mg/m² 1-5 gün, sisplatin 20 mg/m² 1-5 gün)

BEP: Erişkin BEP (21 günde 1 bleomisin 30 ü/m²;1, 8,15.günler, etoposid 100 mg/m² 1-5 gün, sisplatin 20 mg/m² 1-5 gün) [134].

2.9.Tedaviye Bağlı Geç Etkiler ve Toksisite

Sisplatin kullanımı ile yaşamsal oranlarda ciddi artış gözlenmiş ancak bu tedavi toksisite ve geç etkileri de beraberinde getirmiştir. COG çalışmalarında yüksek doz sisplatin kullanımının işitme kaybına yol açtığını görülmüştür [133]. Amifostin kullanımının sisplatin toksisitesini azalttığı daha önce raporlanmıştır. Ancak yüksek evre ekstraponadal tümörlerde oluşan ototoksisiteyi %75 azaltmadığı görülmüştür [75]. Ek olarak sisplatinin nefrotoksisite yaptığı da bilinmektedir. Bleomisin'in infant ve okul öncesi çocuklarda pulmoner toksisite riski taşıyıp taşımadığı tartışmalıdır. Ayrıca erişkin GHT'lerinde ateroskleroz, koroner hastalık gibi kardiyovasküler yan etkiler gösterilmiştir. Ancak çocukluk çağında karşılaştırma yapabilecek benzer çalışma yoktur. Etoposid kullanımı ile sekonder kanser gelişimi (lösemi) hem erişkin hem de çocuk çalışmalarında gösterilmiştir [75]. *MAKEI* serilerine göre sekonder lösemi gelişimi için 10 yıllık kümülatif tedavi incelendiğinde sadece kemoterapi ile tedavi edilenlerde %1, hem kemoterapi hem radyoterapi kullanılanlarda %4,2 lösemi geliştiği bulunmuştur [135].

2.10.Relaps Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörlerde genel olarak tedavinin etkin olması nedeni ile çocuk ve adolesanlarda nüks az görülmektedir. İleri evre gonadal hastalığı olan adolesanlarda ve ileri evre gonad dışı germ hücre tümörlü hastalarda %20-30 oranında rekürrens görülmektedir. Rekürren hastalığa yaklaşım tümörün tedaviye verdiği cevaba ve ilk kullanılan tedavi rejimine göre değişiklik göstermektedir [5]. Rekürrenslerin büyük çoğunluğu lokal olarak ve tedavi sonrası 6 ay içinde görülür [53].

Testiküler ve over kaynaklı tümörlerde 2 yıl sonrası relaps nadir görülür. Tanı genellikle hastanın takipleri sırasında alınan tümör belirteçlerindeki yükseklikler ve radyolojik araştırmalarla konulur. Tanı sırasında cerrahi ve gözlemle tedavi edilen evre I testis tümörlü hastalar nüks olması durumunda, cerrahi eksizyon ile BEP ya da JEB tedavisi ile genellikle tedavi edilebilmektedir [136]. Orşiektomi ve kemoterapi olarak tedavi edilen ve ardından relaps gelişen hastalarda daha önce etoposid almadan tedavi edilen hastalarda PEI (etoposid, ifosfamid, sisplatin) önerilmektedir [137]. Over

kaynaklı GHT'lerde daha önce kemoterapi alan ve refrakter hastalık ekarte edilmiş olan relaps tümörlerde platin bazlı tedavi rejimi tekrarlanabilir. Refrakter hastalık ekarte edilemiyorsa testiküler relaps tümörleri gibi tedavi edilir [138].

Nüks sakrokoksigeal GHT'lü çocuk hastalarda nüks genellikle primer tümör bölgesinde olmaktadır. Bu hastalarda nüks tümörün cerrahi rezeksiyonu ana tedavi yaklaşımıdır, ancak tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalarda lokal radyoterapi düşünülmelidir. Cerrahi ve platine dayanan üç ilaçlı kemoterapiden (BEP ya da JEB) sonra relaps yapan hastaların prognozu kötüdür [102]. Relaps yapan çocuk hastaların tedavisiyle ilgili az sayıda yayın vardır [5].

Miks germ hücreli tümörlerin tedavisi sonrası ortaya çıkan başka bir durum ise büyüyen teratom büyüyen teratomdur. Bu durum kemoterapi sonrası oldukça nadir görülüp beniyin karakterde, serum belirteçleri yükselmeden, kendini kitle ile gösterir. Neden olarak üç hipotez sunulmuştur:

- 1-Tümör dokusundaki immatür komponentlerin tedavi ile yok olup matür komponentlerin büyümesi
- 2-İmmatür teratomun tedavi ile matür teratoma dönüşmesi
- 3-Maliyn hücrelerin beniyin dokuya spontan değişimi [139, 140].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatrik onkoloji hasta kayıtları retrospektif olarak incelenmiş olup, mayıs 2004-ağustos 2017 yılları arasında toplam 77 kişiden oluşan germ hücreli tümör tanısı alan hasta kaydı incelenmiştir. Hastalardan üçü çalışmadan çıkarılmıştır. Bu hastalardan biri tanı aldıktan hemen sonra tedaviyi hastalıklı olarak terk etmiş, bir kişinin patoloji raporu tekrarlandığında lenfanjiom tanısı almış, pineal germinom tanısı alan diğer hastanın ise dosya bilgilerinin eksik olduğu görülmüş, toplam 74 hasta ile çalışma yapılmıştır.

Çalışmada germ hücreli tümör tanısı alan hastaların demografik özellikleri; nerden geldikleri, yaş grupları, aile öyküleri ve öz geçmişleri (predispozan faktörlerin olup olmaması, eşlik eden kanser varlığı gibi) sorgulanmıştır. Histopatolojik tanıları kaydedilmiş, bu tanımlarla evreleri, hasta yaş grupları tümör yerleşim yerleri, metastaz yapıp yapmadıkları, relaps olup olmadığı ve relaps sonrası histolojik tanı ve tedavi aşamaları ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Tümör belirteçleri incelenmiş, histopatolojiler ile ilişkisi araştırılmıştır. Evrelemede POG/CCG evreleme sistemi kullanıldı. AFP düzeyi prognostik önemi açısından ≥ 1000 ng/ml olarak belirlenmiş, yükseklikler 1000-10000 ng/ml ve ≥ 10000 ng/ml olarak ayrı ayrı incelenmiştir [75]. Tedavi yöntemi olarak kullanılan yöntemler incelenmiş, cerrahi yöntemler, kullanılan kemoterapi rejimleri, radyoterapi alıp almadığına bakılmış, bu tedavilerin hastanın son durumuna etkileri, toksisite görülüp görülmediği, relaps gelişip gelişmediği araştırılmıştır.

Tüm çalışmanın neticesinde nadir görülen ancak yüksek yaşam oranları olduğu belinen germ hücreli tümörler hakkında bir merkez ve üçüncü basamak hastane olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi olarak verilerimizin Türkiye genelini yansıtacağı, klinik tecrübemizin gözden geçirilmesi ve hastalık hakkında güncel veri ve bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

3.1.İstatistiksel Analizler

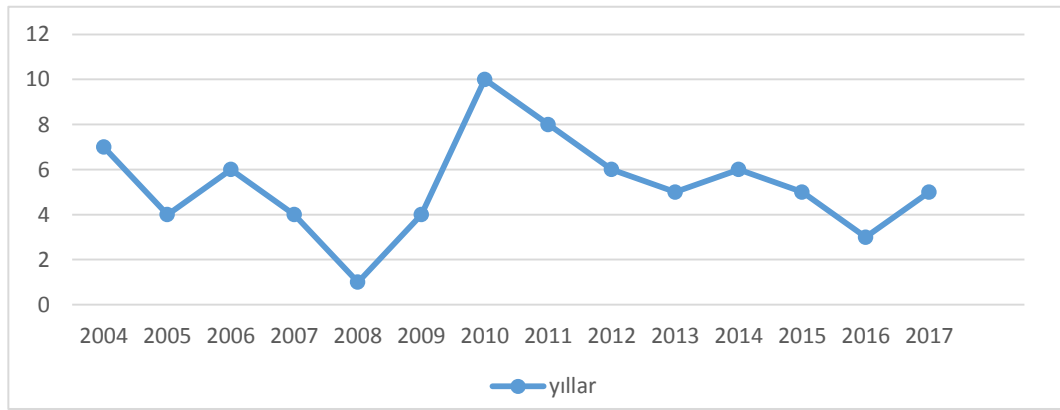
Çalışmada bulunan yaş, sedimantasyon gibi sürekli değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ve normallik grafikleriyle incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortanca (min-maks), cinsiyet, tedavi türü gibi kategorik değişkenler n (%) ile ifade edilmiştir.

Hastaların cinsiyetine göre maliyn-beniyn olma durumları Yates Kikare Testi ile incelenmiş, üç/beş yıllık sağkalım ve olaysız sağkalım olasılıkları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanmıştır. Üç yıllık ve beş yıllık sağkalım ortalaması ve ortancası standart hatalarıyla beraber verilmiştir. Yaş grupları ve metastaz durumuna göre olaysız sağkalım süresi Log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı, sağkalım eğrileri dışındaki grafikler için Microsoft Office Excel 2013 kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Bu çalışmada mayıs 2004 ile ağustos 2017 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'ndaki kayıtlarında yer alan germ hücreli tümör tanılı 74 olgu geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan 74 hastanın 21'inin (%28,4) 0-12 aylık olduğu, 35'inin (%47,3) 1 yaş üzeri ve 12 yaş altında olduğu belirlendi (Tablo 4.1). Yenidoğan döneminde tanı alan 6 hasta tesbit edildi. Bunlardan 4'ü sakrokoksigeal yerleşimli 2'si ise baş boyun yerleşimli kitle ile tanınmış olup hepsi extragonadal yerleşimliydi. Dördü matür teratom ikisi immatür teratomdu. Hastaların toplamda %64,9'unun (n=48) kız olduğu, %35,1'inin (n=26) erkek olduğu, %55,4'ünün (n=41) Ankara'da ikamet ettiği görüldü (Şekil 4.1.). 54 (%84,4) hastanın ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. 2 hastanın (%2,7) ailesinde kanser olduğu, hiçbir hastanın ailesinde germ hücreli tümör öyküsü olmadığı yine hiçbir hastada eşlik eden kanser olmadığı görüldü. Predispozan faktörler incelendiğinde bir hastada (%1,4) Turner sendromu, bir hastada (%1,4) inmemiş testis ve gerçek hermafroditizm olduğu görüldü ve 72 hastada (%97,3) predispozan bir durum olmadığı belirlendi. Bir hastada (%1,4) intratübüler germ hücre neoplazisi, bir hastada (%1,4) currarino üçlemesi olduğu belirlendi. İmmature teratom grade'i, iki hastada 1, üç hastada 2 ve bir hastada 3 idi.

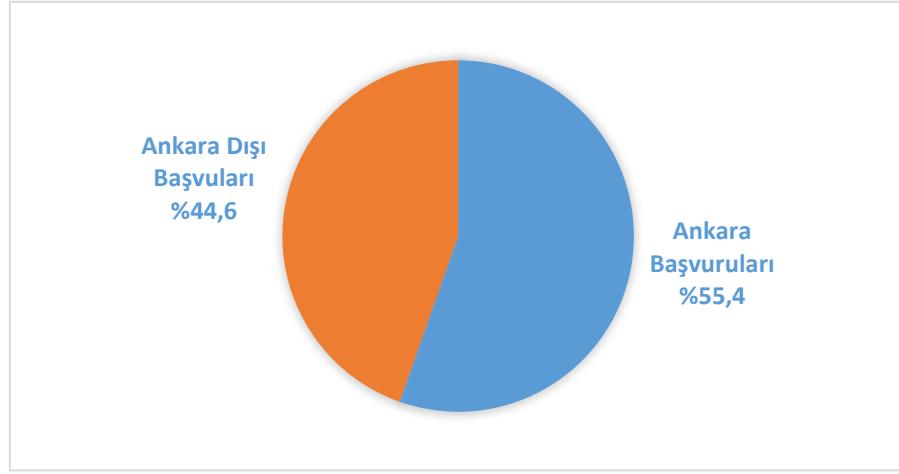


Şekil 4.1. Yıllara göre olguların dağılımı

Yıllara göre hasta dağılımına bakıldığında; en çok hasta sayısının 2010'da 10 kişi (%13,5) olduğu en az ise 2008'de 1 kişi (%1,4) olduğu görüldü (şekil 4.1).

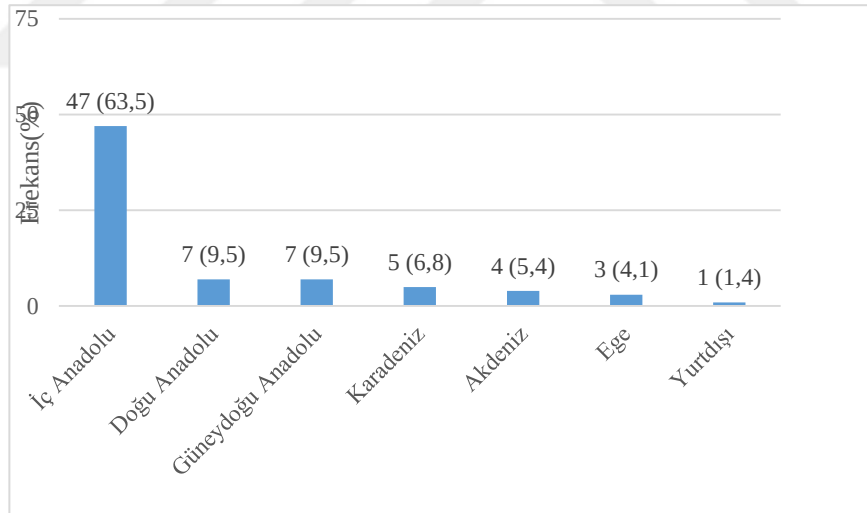
Tablo 4.1. Demografik özellikler

	N	%
Yaş		
0-12 ay	21	28.4
13 ay-12 yaş	35	47.3
12 yaş üstü	18	24.3
Cinsiyet		
Kız	48	64.9
Erkek	26	35.1
Geldiği yer		
Adana	2	2.7
Ankara	41	55.4
Antalya	1	1.4
Balıkesir	1	1.4
Bartın	1	1.4
Bingöl	1	1.4
Bolu	1	1.4
Eskişehir	1	1.4
Hakkari	2	2.7
Hatay	1	1.4
Kars	1	1.4
Kütahya	1	1.4
Mardin	3	4.1
Muş	1	1.4
Niğde	1	1.4
Ordu	1	1.4
Safranbolu	1	1.4
Samsun	1	1.4
Siirt	3	4.1
Sivas	1	1.4
Şanlıurfa	1	1.4
Van	2	4.1
Yozgat	3	2.7
Zonguldak	1	1.4
Bulgaristan	1	1.4
Ebeveynlerde akrabalık		
Yok	54	84.4
2. dereceden	5	7.8
3. dereceden	4	6.3
Aynı köy	1	1.6



Şekil 4.2. Hastaların geldikleri yerler

Hastaların %55,4'ü Ankara başvurusuyken %44,6'sı Ankara dışı başvurularıydı (şekil 4.2.). Hastaların geldikleri bölgeye göre dağılımları Şekil 4.3.'de verilmiştir. Buna göre hastaların %63,5'inin (n=47) İç Anadolu Bölgesi'nden geldiği gözlemlendi.



Şekil 4.3. Hastaların geldikleri bölgeye göre dağılımı

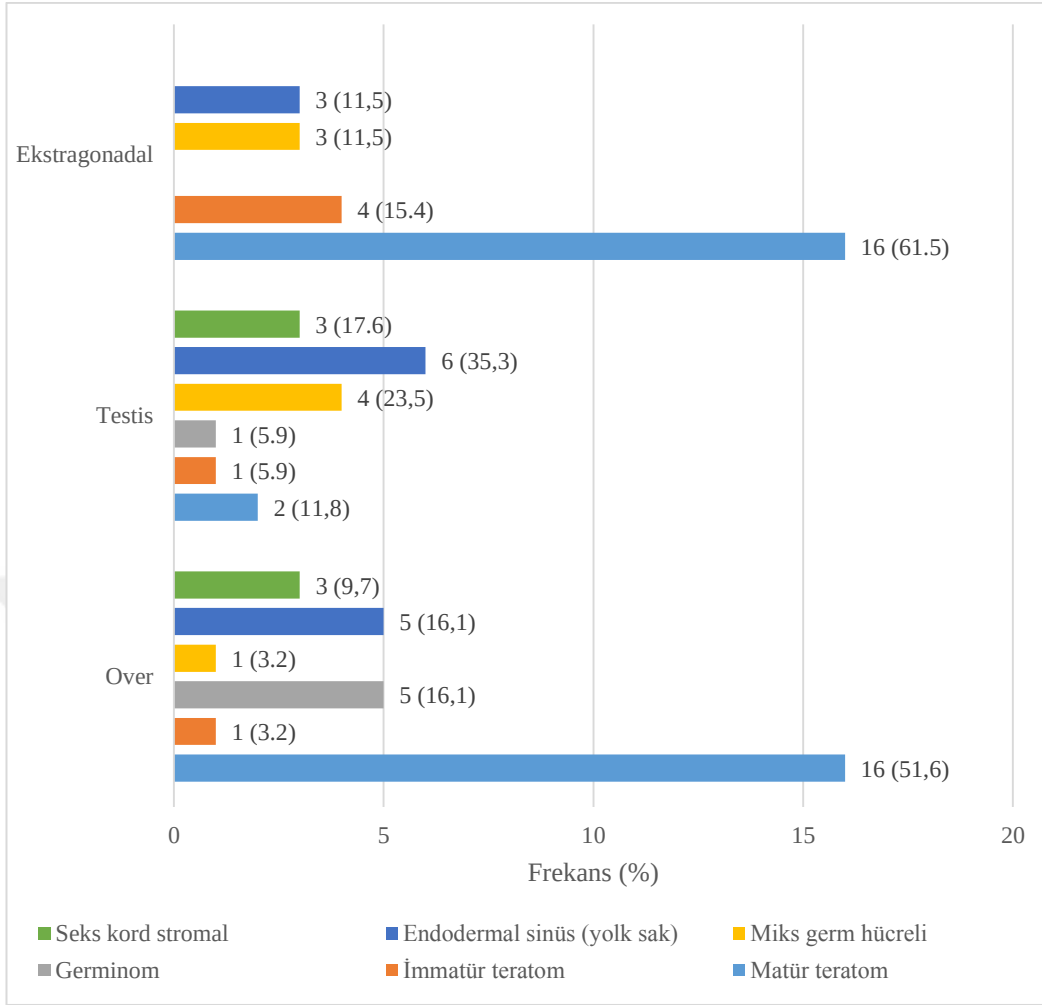
Germ hücreli tümörlerin yerleşim yerleri incelendiğinde 74 vakanın %64,9'u (n=48) gonadal GHT'ler, %35,1'i (n=26) ekstragonadal GHT'lerdi. Gonadal yerleşimli olanların %52'sinin (n=25) sol gonadal, %45,8'inin (n=22) sağ gonadal yerleşimli olduğu belirlendi. Sağ over %29,1 (n=14), sol over %33,3 (n=16) sağ testis %14,6 (n=7), sol testis %20,8 (n=10) olarak bulundu. Tek bir hastada bilateral over

tutulumu vardı ve matür teratomdu. Tümörlerin histolojik tipleri ele alındığında, %47,3'ünün (n=35) matür teratom olduğu, ikinci sıklıkta %18,9'unda (n=14) endodermal sinüs tümörü olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Germ hücreli tümörlerin yerleşim yerleri ve histolojik tipleri

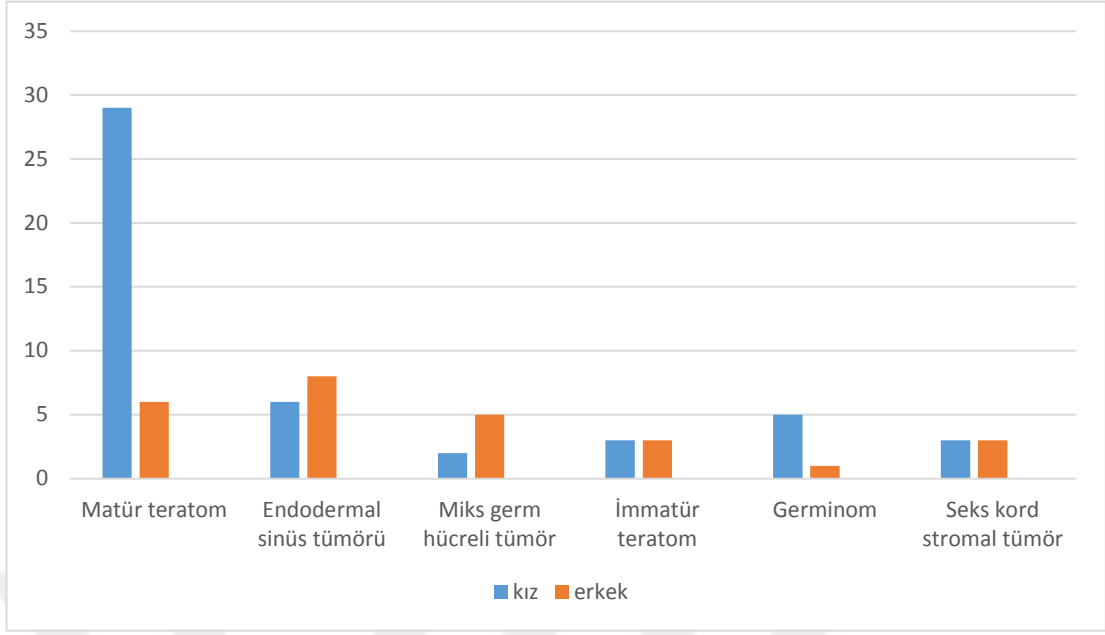
	N	%
Yerleşim yeri		
Over	30	40,5
Testis	17	23
Sacrocoxsigeal	16	21.6
Mediastinal	5	6.7
Baş-Boyun	2	2.7
Retroperitoneal	1	1.4
Sürrenal	1	1.4
Bilateral over	1	1.4
İntrakranial	1	1.4
Histolojik tip		
Matür teratom	34	45.9
Endodermal sinüs (yolksak)	14	18.9
Miks germ hücreli	8	10.8
İmmatür teratom	6	8.1
Germinom	6	8.1
Seks kord stromal	6	8.1
Koryokarsinom	0	0
Gonadoblastom	0	0
Poliembriyom	0	0
Embriyonel karsinom	0	0

Yerleşim yerine göre tümörlerin histolojik tiplerinin dağılımı şekil 4.4.'de verilmiştir. Ekstragonadal tümörlerin %61,5' ü (n=16) matür teratom ikinci sırada %15,4 (n=4) immatür teratomdu. Gonadal tümörlerde %37,5'inde (n=18) matür teratom, ikinci sırada %22,9 (n=11) yolksak görüldü. Gonadal germ hücreli tümörler ayrı ayrı incelendiğinde ise overlerde en sık %51,6 (n=16) matür teratom, testis germ hücreli tümörlerinde en sık %35,3 (n=6) yolksak tümör görüldü. Toplamda 13 (%17,6) olguda sakrokoksigeal matür teratom vardı ve 4'ü konjenital sakrokoksigeal teratomdu. Relaps görülen 4 sakrokoksigeal teratomdan 3'ü tip 3 sakrokoksigeal teratomdu.



Şekil 4.4. Yerleşim yerine göre histolojik tiplerin dağılımı

Histolojik tiplere göre cinsiyet, yaş, tümör belirteçleri, metastaz, evre, relaps durumları araştırılmıştır.



Şekil 4.5. Histolojik tipe göre cinsiyet dağılımı

Cinsiyete göre histolojik tiplere bakıldığında; kızlarda GHT'lerin %58,3'ünün (n=28) matür teratom, erkeklerde %30,8'in (n=8) endodermal sinüs tümörü olduğu saptandı (Şekil 4.5.)

Beniyn-maliyn olma durumuna göre olgular incelendiğinde %54 olgu (n=40) beniyn, %46 olgu (n=34) maliyn karakterdeydi. Kızlarda %64,6 (n=31) beniyn GHT görülürken, erkeklerdeki GHT'lerin %65,4'ü (n=17) maliyn olarak tesbit edildi (Tablo 4.3.). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.026).

Tablo 4.3. Cinsiyete göre beniyn- maliyn olguların oranları

Cinsiyet	Beniyn		Maliyn		p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Kız	31 (64,6)	17 (35,4)	4.952	0.026	
Erkek	9 (34,6)	17 (65,4)			
Toplam	40 (54)	34 (46)			

Hastaların yaş grubuna göre dağılımına bakıldığında en sık %41,9 (n=31) 0-4 yaş grubunda, %20,3 (n=15) 5-9 yaş arasında, %25,7 (n=19) 10-14 yaş arasında, %12,2 (n=9) >15 yaş grubundaydı. Çalışmada en sık görülen histolojik tip olan matür teratom gözlenen hastaların %50'si (n=17) 0-4 yaş, %29,4'ü (n=10) 5-9 yaş grubunda

olduğu görüldü. Ayrıca 15 yaş altında en sık görülen histolojik tip matür teratom iken, 15 yaş üstü en sık miks germ hücreli tümörler olduğu saptandı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Histolojik tiplere göre yaş dağılımı

Histolojik Tip	Yaş grupları			
	0-4 yaş n(%)	5-9 yaş n(%)	10-14 yaş n(%)	>15 yaş n(%)
Matür teratom	17 (50)	9 (26.5)	6 (17.6)	2 (5.9)
Endodermal sinüs (yolk sak)	9 (64.3)	1 (7.1)	4 (28.6)	0 (0.0)
Miks germ hücreli	1 (14.3)	1 (0.0)	2 (28.6)	4 (57.1)
İmmatür teratom	4 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
Germinom	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	1 (16.7)
Seks kord stromal	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
Toplam	31 (41.9)	15 (20.3)	19 (25.7)	9 (12.2)

Tablo 4.5. Başvuru şikayetlerinin GHT'lerin yerleşim yerlerine göre dağılımı

Başvuru Şikayeti	Over	Testis	Ekstragonadal	Toplam
Kitle	4 (%12,9)	11(%64,7)	15 (%61,5)	31(%41,9)
Karın ağrısı	22 (%71)	3 (%17,6)	3 (%11,5)	28(%37,8)
İdrar yapamama, idrar yolu enfeksiyonu	2 (%6,5)	0(%0)	0 (%0,0)	2(%2,7)
Diğer gastrointestinal bulgular	1(%3,2)	0(%0)	2(%7,7)	3(%4,1)
Solunum sıkıntısı	0(%0,0)	0(%0)	2(%7,7)	2(%2,7)
Jinekomasti	0(%0,0)	1(%5,9)	0(%0,0)	1(%1,4)
Hirşutizm	0(%0,0)	1(%5,9)	0(%0,0)	1(%1,4)
Boy kısalığı	1(%3,2)	0(%0)	0(%0,0)	1(%1,4)
İnsülin direnci	1(%3,2)	0(%0)	0(%0,0)	1(%1,4)
Gece terlemesi, kilo kaybı, ateş	0(%0,0)	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)
Boğaz ağrısı, ses kısıklığı	0(%0,0)	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)
Baş ağrısı	0(%0,0)	0(%0)	1(%3,8)	1(%1,4)
İnmemiş testis	0(%0,0)	1(%5,9)	0(%0,0)	1(%1,4)
Toplam	31 (41,9)	17 (23)	26 (35,1)	74 (100.0)

Hastaların tümü incelendiğinde %41,9'unun (n=31) ve %37,8'inin (n=28) hastaneye başvurudaki şikayetinin sırasıyla kitle ve karın ağrısı olduğu görüldü. Yerleşim yerlerine göre ayrıldığında over yerleşimli olanlarda en sık karın ağrısı (%68,8), testis yerleşimli olanlarda en sık ağrısız kitle (% 64,7), ekstragonadal

kaynaklı olanların da yine en sık kitle (%60) nedeni ile başvuru yaptıkları görüldü (Tablo 4.5.).

Laboratuvar verilerinden tümör belirteçlerine bakıldığında 4 hastada (%5,5) β -hcG yüksekliği olduğu tesbit edildi. Serum AFP değeri toplamda 28 olguda yüksek olarak bulundu. Bunlardan 10000 ng/ml üzeri olan hasta sayısı 8'di (%28,6). (Tablo 4.6.). CA19.9 bakılan 3 hastadan 1'nin, CA125 bakılan 5 hastadan 2'sinin yüksek değere sahip olduğu saptandı. Sedim bakılan 21 hasta için sedim ortancası 17 (min-maks:5-99) olarak hesaplandı. Hastaların %87,6'sında (n=64) sitogenetik analiz yapılmadığı, 1 hastanın (%1,4) sitogenetik analiz sonucunda Turner sendromu olduğu, 2 hastada ise nonspesifik değişiklikler olduğu görüldü.

Tablo 4.6. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri		N	%
β -hcG yüksekliği	Yüksek	4	5,5
AFP yüksekliği	Üst sınır-1000ng/ml	13	17,6
	1000-10000 ng/ml	7	9,5
	>10000 ng/ml	8	10,8
LDH yüksekliği	Yüksek	14	19

Hastaların %5,5'inde (n=4) tümörün PLAP boyalı olduğu, bu hastalardan üçünün germinom, birinin ise miks germ hücreli tümör olduğu tesbit edilmiştir.

Tümör histolojisine göre AFP, β -hcG ve LDH yükseklikleri incelendi. Toplamda 15 hastada görülen 1000 ng/ml ve üzerindeki AFP yüksekliğinin %60'ı (n=9), endodermal sinüs tümörü kaynaklıydı (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Histopatolojiye göre serum AFP düzeyleri

Histopatoloji	Normal	Üst sınır- 1000 ng/ml n (%)	1000- 10000ng/ml n (%)	>10000 ng/ml n (%)	Toplam n (%)
Matür teratom	28(%82,4)	3 (%8,8)	1 (%2,9)	2 (%5,9)	34(%100)
Endodermal sinüs tümörü	4(%28,6)	1(%7,1)	4(%28,6)	5 (%35,7)	14(%100)
Miks germ hücreli tümör	1(%14,3)	5 (%57,1)	1 (%14,3)	1 (%14,3)	8(%100)
İmmatür teratom	4(%66,7)	2 (%33,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	6(%100)
Germinom	4(%66,7)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	0 (%0)	6(%100)
Sex kord stromal tümör	5(%83,3)	1 (%16,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	6(%100)
Toplam	46(%62,2)	13 (%17,6)	7 (%9,5)	8 (%10,8)	74(%100)

Tümör histolojileri ile serum β -hcG ilişkisi araştırıldığında toplam 4 hastada (%5,4) yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Histopatolojiye Göre Serum β -hcG Düzeyleri

Histopatoloji	Yok	Var	Toplam N
Matür teratom	34 (%100)	0 (%0)	34
Endodermal sinüs tümörü	14 (%100)	0 (%0)	14
Miks germ hücreli tümör	5 (%62,5)	3 (%37,5)	8
İmmatür teratom	6 (%83,3)	0 (%0,0)	6
Germinom	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6
Seks kord stromal tümör	6 (%100)	0 (%0)	6
Toplam	70 (%94.6)	4 (%5.4)	74

Serum β -hcG yüksekliği yapan tümörlerin %75'ini (n=3) miks germ hücreli tümör, %25'ini (n=1) germinom oluşturmaktaydı (Tablo 4.8.).

LDH düzeyleri incelendiğinde hastaların %18,9'unda (n=14) yükseklik bulunduğu, bunlardan %57,1'inde (n=8) serum üst sınırının 1,5 -10 katı olduğu geri

kalan %42,8'inin <1.5 kat olduğu bulundu. Hiçbir olguda 10 katın üzerinde değer bulunamadı. Histopatolojik tip ile ilişkisi araştırıldığında %35,7'sinin endodermal sinüs kaynaklı olduğu, ikinci sırada ise %21,4'ünü germinomların oluşturduğu tesbit edildi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.9. Histopatolojiye Göre Serum LDH Düzeyleri

Histopatoloji	Yok	Var	Toplam N
Matür teratom	33 (% 97)	1 (% 3)	34
Endodermal sinüs tümörü	9 (%64,3)	5 (%35,7)	14
Miks germ hücreli tümör	6 (%75)	2 (%25)	8
İmmatür teratom	4 (%66,7)	2 (%33,3)	6
Germinom	3 (%50)	3 (%50)	6
Sex kord stromal tümör	5 (% 83,3)	1 (%16,7)	6
Toplam	60 (%81,1)	14 (%18,9)	74

Evrelemeye bakıldığında olguların %64,9'u evre 1 (n=48), %16,2'si evre 2 (n=12), %17,6'sı (n=13) evre 3, %1,4'ü (n=1) evre 4'tü. En sık evre 1 GHT matür teratom (%66,7) iken evre 4 olgu disgerminomdu. Histolojik tipe göre evre ve hastaların relaps durumlarının dağılımı incelendiğinde, matür teratomu olan olguların %91,4'ünün (n=32) birinci evrede olduğu ve %85,7'sinde (n=30) relaps gözlenmediği tespit edildi (Tablo 4.10.). İmmatür teratom ve seks kord stromal tümörlerde relaps olmadığı gözlemlendi.

Tablo 4.10. Histolojik tipe göre evre ve relaps durumlarının dağılımı

Histolojik Tip	Evre (%)				Relaps	
	1 n(%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n(%)	Yok n (%)	Var n (%)
Matür teratom	32 (94,1)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	30(88,2)	4 (11,8)
Endodermal sinüs (yolk sak)	5 (35,7)	5 (35,7)	4 (28,6)	0 (0,0)	8 (57,1)	6 (42,9)
Miks germ hücreli	1 (12,5)	2 (25)	5 (62,5)	0 (0,0)	6 (75)	2 (25)
İmmatür teratom	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	0(0,0)	6(100,0)	0 (0,0)
Germinom	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	5 (83,3)	1(16,7)
Seks kord stromal	5 (83,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0(0,0)	6(100,0)	0 (0,0)
Toplam	48(64,9)	12 (16,2)	13(17,6)	1(1,4)	61(82,4)	13(17,6)

Yerleşim yerlerine göre germ hücreli tümörlerin evrelemesine bakıldığında over kaynaklı GHT’lerde en sık %64,5 evre 1, ikinci sırada ise evre 2 %16,1 ve evre 3 (%16,1), testis kaynaklı GHT’lerde %70,6 evre 1, ikinci sıklıkta %17,6 evre 2, ekstraponadal GHT’lerde ilk sırada %57,7 evre 1, ikinci sırada %26,9 evre 3 olduğu görüldü (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Yerleşim yerlerine göre evreleme

Yerleşim Yerleri	Evre 1 n(%)	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	Toplam n(%)
Over	20 (64,5)	5 (16,1)	5 (16,1)	1 (3,2)	31(100)
Testis	12 (70,6)	3 (17,6)	2 (11,8)	0 (0,0)	17(100)
Ekstraponadal	16 (61,5)	4 (15,4)	6 (23,1)	0 (0,0)	26(100)
Toplam	48(64,9)	12 (16,2)	13(17,6)	1(1,4)	61(82,4)

Olguların tedavi yöntemleri incelendiğinde; 69 hastanın (%94,5) total rezeksiyonla, 4 hastanın (%5,5) kısmi rezeksiyon yöntemiyle opere edildiği belirlendi. Hastaların %66,2’si (n=49) sadece cerrahi yöntemle tedavi edilirken, 1 hastanın (%1,4) sadece KT ile tedavi edildiği tespit edildi (Tablo 4.12.). Sadece cerrahi uygulanan hastaların histopatolojik incelemesinde hastaların %65,3’ünün (n=32) matür teratom olduğu görüldü. Sadece cerrahi yapılan hastalardan %91,8’i (n=45) evre 1 de iken %6,1’i olan 3 hasta evre 2 idi. Bu 3 hastanın 2’si immatür teratom 1’i ise seks kord stromal tümörlerden leyding hücreli tümördür. 1 hasta ise dış merkezde evre 1 gonadal matür teratom olarak değerlendirilerek sadece total cerrahi uygulanan, 6 ay sonra relaps gelişmesi sonrası tarafımıza başvurup patolojik incelemesi tekrarlandığında, evre 3 yolk sak tümör olduğu anlaşılan bir olgudur.

Kısmi rezeksiyon uygulanan hastalardan biri sakrokoksigeal teratom olup currarino üçlemesi görüldü. Hastada teratom haricinde anal atrezi ve sakral agenezi de mevcuttu. Kitle spinal korda uzandığı için kısmi rezeksiyon tercih edildi.

Toplam 30 hastanın tedavisinde KT verildiği görüldü. Bu 30 hastanın 5'i tanı aldıktan sonraki ilk tedavilerinde sadece cerrahi uygulanıp relaps geliştikten sonra tedavide KT verilen hastalardı. İlk tedavide 5 hastaya, neoadjuvan kemoterapi verildi. Bunlardan 3'ü mediastinal yerleşimli, 1'i kranial yerleşimli, 1'i de retroperitoneal yerleşimli GHT'lerdi. Relaps sonrası tedavide ise 2 gonadal GHT olan olguya neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulandı.

İlk tedavisinde KT verilen hastaların 1'i hariç hepsine platin bazlı KT rejimleri tedaviye başlanmış olup, 16 hastaya BEP3 (modifiye BEP), 7 hastaya BEP5, 1'ine BEP5+PEİ verildi. Toplam tedavi süreci ele alındığında ise BEP3 verilen 20 olgu ve BEP5 verilen 10 olgu vardır. Yurtdışından başvuran bir hastamıza ise böbrekten kaynaklanan tümör nedeni ile biyopsi yapılarak Wilms tümörü (anaplastik tip) teşhisi konuldu ve SIOP evre 3 protokolüne göre 1 kür neoadjuvan kemoterapi verildi. Sağ nefrektomi sonrası 3 kür SIOP orta risk protokolüne göre aktinomisin-vinkristin ve epurubisin kombinasyonu verilmişti. 1,5 yaşında olan hastaya yaşının küçük olması da göz önünde bulundurularak ortak konsey kararı ile radyoterapi verilmemişti. 8 ay sonra relaps saptanan hastanın metastaz alanı olan karaciğer 6.segmenti alınmış ve apendektomi yapılmıştı. Sonrasında 5 doz İCE kemoterapi protokolü verilmişti. Bu tedavi sonrasında hastanın radyoterapi alması planlanmış ve tedavisini almak üzere ülkemize yönlendirilmişti. Dış merkezde radyoterapi alırken (toplamda 19,3 Gy) ilk patoloji preperatları ve diğer sonuçları tekrar değerlendirildiğinde kitlenin böbrekten değil, karaciğer posterioru-retroperitondan kaynaklanan endodermal sinüs tümörü olduğu tesbit edildi. Radyoterapi kesildi. Bunun üzerine hastaya BEP5 uygulanması planlandı ancak 3.dozdan sonra nefrotoksisite gelişmesi nedeni ile 2 doz da JEB verilerek tedavisinin bittiği ve hastanın remisyona girdiği görüldü

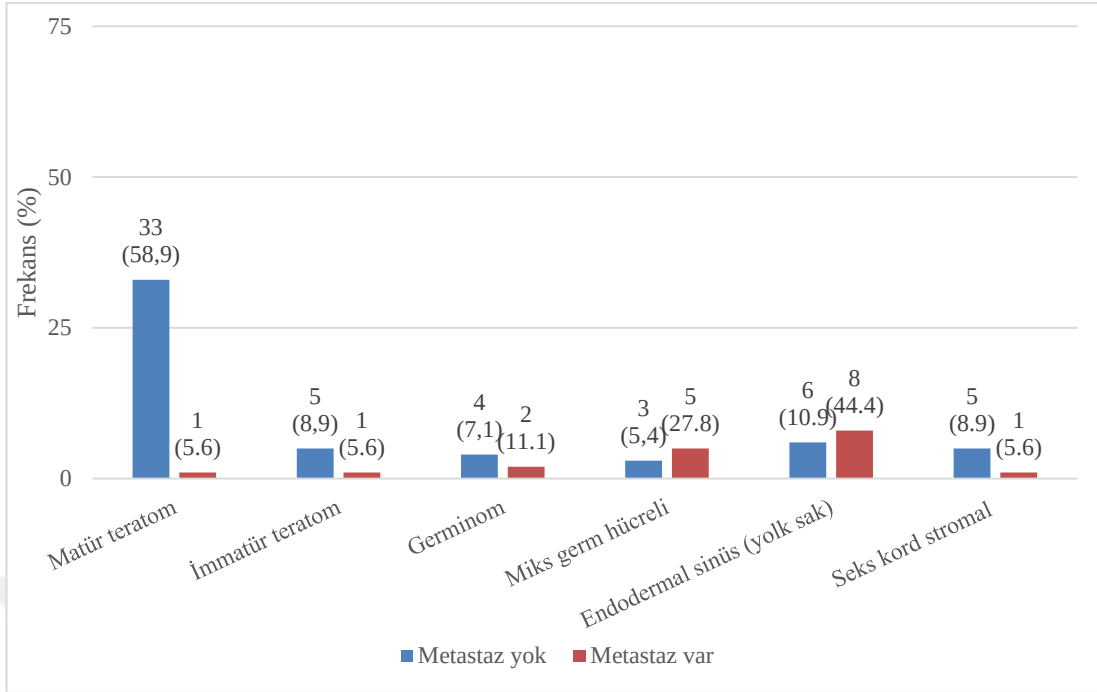
Tablo 4.12. Tedavi

	N	%
Uygulanan Tedavi Yöntemleri		
Cerrahi	73	
KT	30	
Neoadjuvan KT	7	
RT	4	
Cerrahi yöntem		
Total rezeksiyon	68	93.2
Kısmi rezeksiyon	5	6.8
KT rejimleri		
BEP3	17	56.7
BEP5	9	30
BEP5+PEİ	1	3.3
BEP3+VAC	1	3.3
BEP5+İCE+MMR	1	3.3
İCE+BEP5+JEB	1	3.3
Toplam KT kürü		
0-3 kür	4	13.3
3-6 kür	5	16.7
+6kür	21	70.0
Metastaz		
Yok	56	75.7
Var	18	24.3

4 hastaya RT verildiği görüldü. Bunlardan 2'si sağ overde endodermal sinüs tümörü olup refrakter hastalık kabul edilen olgular, 1'i pineal miks germ hücreli tümör olan 1'i de wilms tümörü olarak dış merkezde tanı alan ancak aslında endodermal sinüs tümörü olan olan olgulardı.

Hastaların 18'inde (%24,7) akciğer, bölgesel lenf nodlarına veya karaciğer-dalاک metastazlarından en az biri gözlemlendi. Toplam 17 hastada metastaz görüldü ve en çok bölgesel lenf nodlarına, ikinci sıklıkta akciğere (6 olguda) ve üçüncü sıklıkta karaciğer-dalاک metastazı (4 olguda) vardı. Kemik ve kemik iliğine metastaz yoktu.

Metastaz gözlenen hastaların 8'inin (%44,4) endodermal sinüs, 5'inin (%27,8) miks germ hücreli tümör olduğu belirlendi (Şekil 4.6.). Sayı yetersizliği nedeniyle istatistiksel çıkarım yapılamadı.



Şekil 4.6. Metastaz durumuna göre histolojik tiplerin dağılımı

Relaps olduğu belirlenen 13 hastanın, relapsa ait bulguları Tablo 4.12.'de verilmektedir. Bu hastaların 11'i için (%84,6) tedavi ile relaps arasındaki sürenin 6 aydan fazla olduğu görüldü. Relaps sonrası tedavi şeklinin 6 (%46,2) hastada cerrahi+ kemoterapi, 4 (%30,7) hastada sadece cerrahi tedavi olduğu, 3 (%23,1) hastada cerrahi+ kemoterapi+ radyoterapi olduğu görüldü. Hastaların 7'sinde (% 53,8) histolojik tipin endodermal sinüs olduğu tespit edildi. Relapsta KT rejimlerinden en fazla kullanılan, 5 hastada (%35,7) Bep5 protokolüydü. Ortalama KT siklusu 7,2 olup ortancası 6 (min-maks:3-18) idi.

Toplamda en fazla KT siklusu 20 kürdü ve hasta progresif hastalık olması nedeni ile kaybedildi.

Relaps sonrası histopatolojik değerlendirmeleri yapılan hastaların 2'sinde başlangıçtaki histopatoloji ile relaps gelişimi sonrası histopatolojiler farklılık göstermektedir. Bir hastada başlangıçta matür teratom olarak raporlanıp relapsta endodermal sinüs tümörü olduğu saptandı. Diğer 1 hasta ise başlangıçta disgerminom olarak raporlanıp relapsta maliyn melanoma odakları içeren grade 3 immatür teratom olarak raporlandı. Başka bir hastamız başlangıçta miks germ hücreli tümör tanısı alıp relapsta patolojisi matür teratom olarak tesbit edilip büyüyen teratom olarak kabul edildi.

Tablo 4.13. Relapsa ait bulgular

	N	%
Tedavi relaps arasında geçen süre		
Erken relaps (0-6 ay)	8	21.4
Geç relaps (+6 ay)	6	78.6
Histolojik tip		
Endodermal sinüs (yolksak)	6	46,2
Matür teratom	4	30.8
Miks germ hücreli	2	15.4
İmmatür teratom+malign melanom	1	7.7

Üç olguda nörojen mesane bulundu (1 sakrokoksigeal teratom, 1 pineal mix germ hücreli tümör, 1 currarino sendromlu olansakrokoksigeal teratom). Kemoterapi kür sayısına göre hastaların toksisite durumları incelendiğinde, 6 kür ve üzerinde kemoterapi alan 21 hastanın %23,8'inde (n=5) nefrotoksiste, %4,8'inde (n=1) hem nefrotoksiste hem de ototoksiste geliştiği saptandı. (Tablo 4.14.). %89,2'sinde (n=66) toksisite gelişmediği tespit edildi (Tablo 4.15.). Tedavi sonrası olgularımızda gelişen ilginç bir durum, 8 yaşında bir kız hastada tedavi sonrası görülen Moyamoya hastalığıydı. Bu hasta geliş serum AFP 35350 IU/ml olan, sağ overde 15x12 cm endodermal sinüs tümörü tesbit edilen, total rezeksiyon sonrası 6 kür BEP5 tedavisi alan, AFP değerleri normalde indikten 3 ay sonra relaps gelişip AFP değeri 9088 IU/ml'ye yükselen ve dalakta metastaz tesbit edilen bir olguydu. Hastaya 3 kür İCE ve etoposid kümülatif doz aşımı olması üzerine 2 kür MMR (vinkristin 1.4 mg/m² /gün 1 gün, sisplatin 90 mg/m² /gün 1 gün, adriamisin 30 mg/m² 1-2 gün, ve siklofosamid 1-3 gün, 3 haftada 1) ile tedavisine devam edildi. 2.doz MMR sonrası yürüyememe, derin tendon reflekslerinin alınamaması nedenleri ile yapılan EMG normal gelmiş, kranial MR çekildi ve bulgular Moyamoya hastalığı ile uyumlu olarak raporlandı.

Tablo 4.14. Kemoterapi kür sayısına göre toksisite durumunun dağılımı

	Yok	Ototoksiste	Nefrotoksiste	Oto ve nefrotoksiste	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Toplam KT kürü					
0-3 kür	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (00.0)	0 (0.0)	4 (13.3)
4-6 kür	4 (80)	1 (20)	0 (00.0)	0 (0.0)	5 (16.7)
+6 kür	15 (71.4)	0 (0.0)	5 (23.8)	1 (4.8)	21 (70.0)

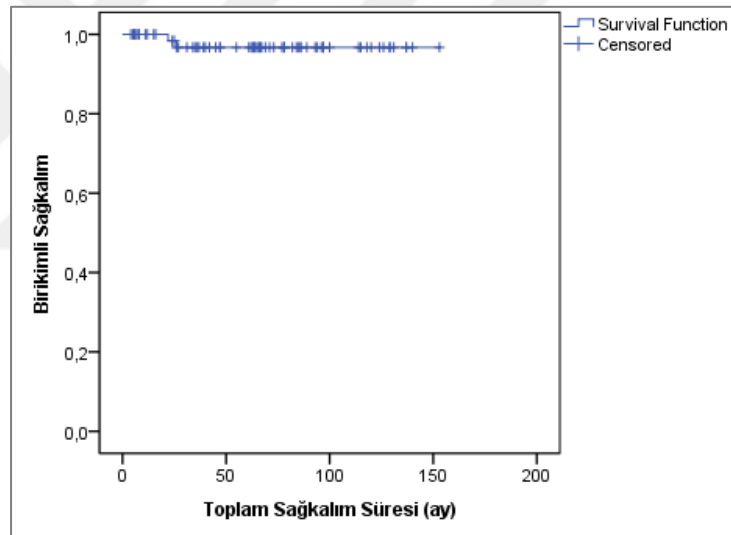
Hastaların son durumları incelendiğinde; %90,5'inde (n=69) tedavi sonrası son durumunun remisyon olduğu, %2,7'sinin (n=2) exitus olduğu tesbit edildi. (Tablo 4.15.). Bu olgularımızdan birisinde sol overde endodermal sinüs tümörü tesbit edilip, total rezeksiyon sonrası BEP3 başlandı. Hasta 2 kür kemoterapi verildikten sonra tedaviyi izinsiz terketti. 6 ay sonra karın ağrısı ile tekrar başvuran hastanın serum AFP düzeyleri 10000 ng/ml üzerindeydi ve hasta relaps olarak tekrar kliniğimize kabul edildi. 7 kür BEP5 verilen hastada akut böbrek yetmezliği gelişti. Bunun üzerine VAC tedavisi başlandı. Bir kür alan hastada PRES (posterior reversibl ensefalopati sendromu) gelişti. Hastamızda PRES'i presipite edici faktör olarak aldığı kemoterapi ve elektrolit imbalansı düşünüldü. Tedavisi yapılan ve düzelen hastaya 4 kür vinblastin 0.2 mg/kg/gün, adriamisin 25 mg/m², siklofosamid 1g/m², mesna 1g/m²'den oluşan kemoterapi protokolü verildi. Ancak AFP düzeyleri yükselmeye devam eden hastada, peritoneal karsinomatozis gelişti. Progresif hastalık kabul edilen hastaya primer tümör bölgesine yönelik tekrar cerrahi yapıp, ardından kemoterapinin devam etmesi planlandı. Paklitaksel (200 mg/m²), karboplatin (500 mg/m²) ve adriamisin (25 mg/m²) den oluşan kemoterapi protokolü başlandı ancak, 4 kür uygulama sonrası yeni peritoneal metastaz alanları ve karaciğer metastazı geliştiği görüldü. Irinotekan (20 mg/m²) ve temozolomid (100 mg/m²) den oluşan kemoterapi rejimi verilmesi planlanan hasta 1 kür bu tedaviden verilmesi sonrası exitus oldu.

Diğer exitus olan olgu ise 11 yaşında patolojisi sol over kaynaklı disgerminom olarak raporlanan hastaydı. Tümör belirteçlerinde hafif yükseklikler olup, β -hCG 58.89 IU/L, AFP 21.69 ng/mL ve LDH 1147 IU/L'dir. Olgumuzda toraks BT'de mediasten ve subplevral alanlarda metastaz alanları görüldüğü için cerrahi sonrası BEP3 tedavi olarak başlandı. 3 kür BEP3 sonrası toraks BT ve tümör belirteçleri düzeldi, ancak abdomen BT'de büyüklüğü 3,5 cm yi bulan sol paraaortik ve infrarenal alanda kitle tesbit edilip, 6 kür daha BEP3 verildikten sonra kitlede gerileme olmayınca ikincil bakı cerrahisi uygulandı. Makroskopisinde miksoid ve kalsifiye alanlar bulunan kitlenin patolojisi grade 3 immatür teratom odakları içeren maliyn melanom olarak raporlandı. Cerrahi sonrası tekrar kemoterapi verilmedi. 6 ay sonra akciğer ve karaciğerde çoklu metastaz odakları görülüp, karaciğer biyopsisi yapıldı. C-kit pozitifliği görüldü. Vinkristin, dakarbazin, interferon alfa ve c-kit pozitifliği için de imatinib mesilat başlanan hasta progresyonla exitus oldu.

Tablo 4.15. Tedavi sonrasına ait bulgular

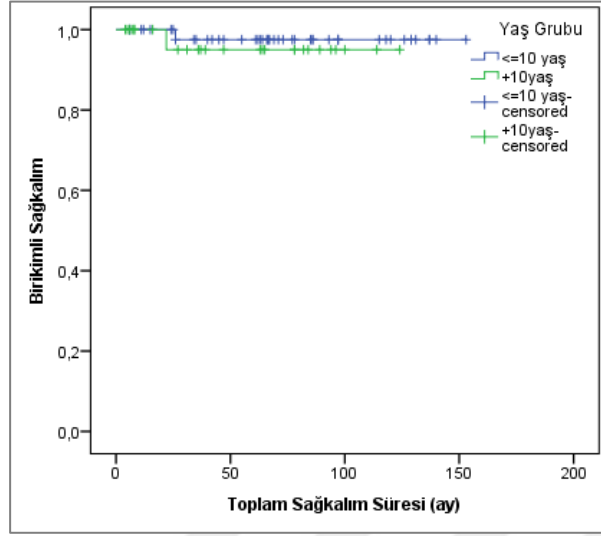
	N	%
Toksisite varlığı		
Yok	67	90.5
Ototoksisite	1	1.4
Nefrotoksisite	5	6.8
Ototoksisite+nefrotoksisite	1	1.4
Tedavi sonrası son durum		
Remisyon	69	93.2
Ex	2	2.7
Başka merkeze gitti	3	4.1

Hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım olasılığı 96.72 ± 2.28 olarak elde edildi. Genel sağkalım süresi ortalaması $133,23 \pm 2,62$ ay olarak elde edildi. Hastaların genel sağkalım grafiği Şekil 4.5.'te verilmiştir.



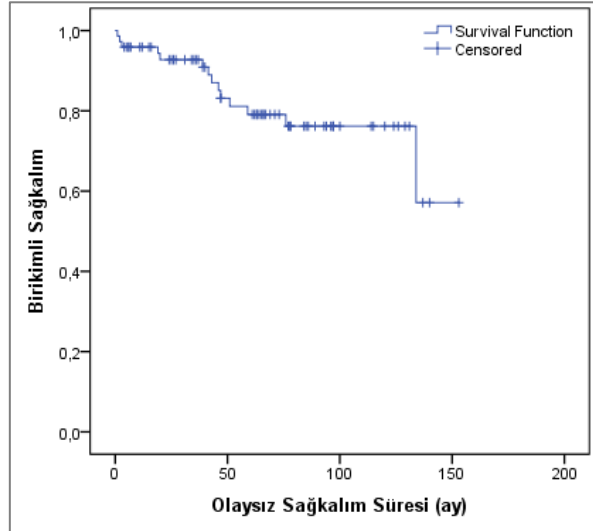
Şekil 4.7. Hastaların genel sağkalım eğrisi

Genel sağkalım süresi ortalaması 10 yaş ve altı hastalarda $149,83 \pm 3,14$ ay, 10 yaş üstü hastalarda $118,90 \pm 4,97$ ay şeklinde elde edilmiştir ($p=0,591$). 3 ve 5 yıllık sağkalım oranı 10 yaş altı grupta $97,50 \pm 2,47$, 10 yaş üstü grupta $95,00 \pm 4,87$ olarak hesaplandı. Yaş gruplarına ait sağkalım eğrisi Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.8. Yaş gruplarına göre genel sağ kalım eğrisi

Olaysız yaşam süresi ortalaması $122,23 \pm 7,13$ ay olarak; 3 yıllık olaysız sağkalım olasılığı $\%92,75 \pm \%3,14$; 5 yıllık olaysız sağkalım olasılığı ise $\%79,10 \pm \%5,47$ olarak hesaplandı (Şekil 4.7.).



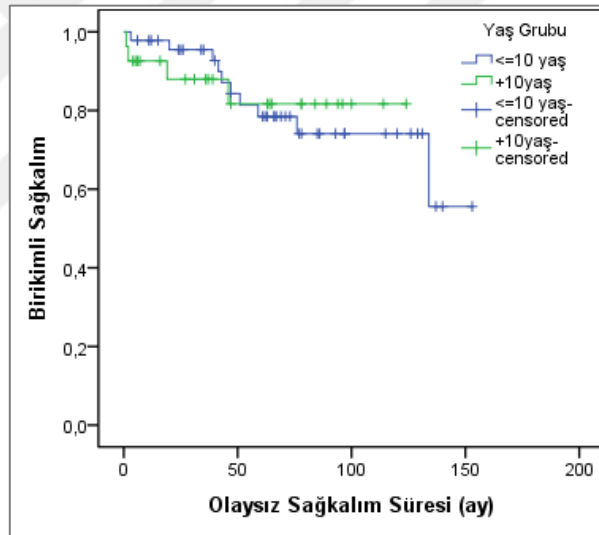
Şekil 4.9. Tüm hastaların olaysız sağkalım eğrisi

Olaysız sağkalım süresi ortalaması 10 yaş ve altı hastalarda 121.68 ± 8.33 ay, 10 yaş üstü hastalarda $105,16 \pm 8,62$ ay olarak elde edildi (Tablo 4.16.). Yaş gruplarında,

olaysız sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,923$, Şekil 4.8.).

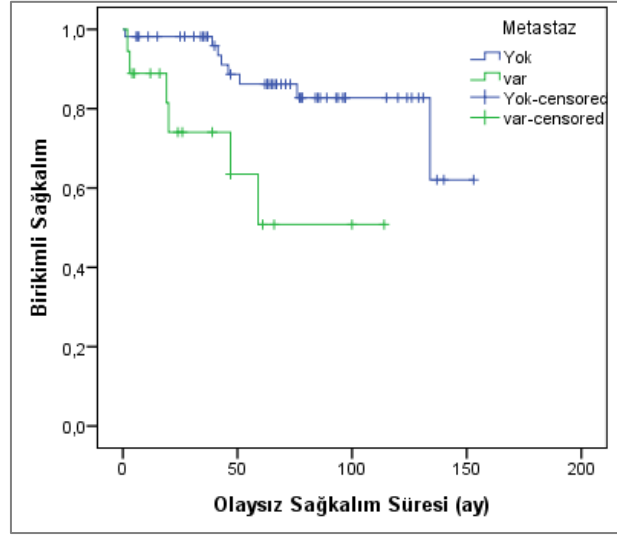
Tablo 4.16. Yaş grupları ve metastaz durumuna göre olaysız sağkalımın karşılaştırılması

	Olaysız Sağkalım Süresi (ay)		χ^2	P
	Ortalama $\pm$ SH*			
Yaş grupları				
≤10 yaş	121.68 $\pm$ 8.33	0.009	0.923	
>10 yaş	105.16 $\pm$ 8.62			
Metastaz durumu				
Metastaz yok	130.61 $\pm$ 7.01	7.953	0.005	
Metastaz var	73.54 $\pm$ 12.51			
Toplam	122.23 $\pm$ 7.13			



Şekil 4.10. Yaş gruplarında olaysız sağkalım eğrisi

Olaysız sağkalım süresi ortalamasının metastaz olmayan hastalarda 130,61 $\pm$ 7,01 ay, metastaz olan hastalarda 73,54 $\pm$ 12,51ay olduğu görüldü (Tablo 4.16.). Metastaz olmayan hastalarda olaysız sağkalım süresinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,005$, Şekil 4.9.).



Şekil 4.11. Metastaz durumuna göre olaysız sağkalım eğrisi

4.TARTIŞMA

Dünyada her yıl 10 milyon yeni kanser vakası görülmektedir ve bunların erişkin hastalara göre az bir kısmını çocukluk çağı kanserleri oluşturmakta olup 15 yaş altında yılda 160.000 yeni vaka görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER serisinde milyonda 153,3, Türkiye'de ise bu oran milyonda 115,6 olarak bildirilmiştir [7, 8]. Germ hücreli tümörler ise bahsedilen çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluştururlar [5]. Uluslararası çocukluk çağı kanserlerini sınıflandırma grubu ve alt grubu tarafından yaşlara göre insidansların gösterildiği son yayında 2009-2013 yılları arasında germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadal tümörler; 0-14 yaş arasında milyonda 5,5, 0-19 yaş arasında ise milyonda 11,4 olarak belirtilmiştir. Avrupada ise milyonda 4,8 olarak belirtilmiştir [10].

Türkiye'de 2002-2008 arası tanı almış 11983 çocukluk çağı kanserli vaka içinde germ hücreli tümörlerin oranının %4,7 olduğu belirtilmiştir [7]. Yine en son TPOG (Türk Pediatrik Onkoloji Grubu) araştırmasına göre 2009-2014 arası kanser tanısı alan 10023 çocuktan %5,93'ünde germ hücreli tümör saptanmıştır [11].

Hastanemizde 2004-2017 yılları arasında 1473 kanser vakası takip ve tedavi edildi. Bu vakaların ilk üç sırasını %45 akut lösemiler, %12,2 lenfomalar ve %8,5 santral sinir sistemi tümörleri oluşturmaktaydı. Germ hücreli tümörler tüm olguların %5,2'sini oluşturmakta ve son TPOG verilerine uygunluk göstermekteydi. Bu nedenle bir onkoloji ve hematoloji merkez hastanesi olarak sonuçlarımızın ülkemiz geneli için güncel veri kaynağı olacağını düşünmekteyiz.

Yıllara göre olgularımızın dağılımı incelendiğinde anlamlı bir artış ya da azalmadan bahsetmek mümkün değildir. Ayrıca zaman içerisinde tümör histolojisi ve yerleşiminde de anlamlı farklılık belirlenmedi. *Smith ve ark.'nın* 1973-2002 yılları arasında Amerika'da yaptığı çalışmada ise kızlarda yıllar içinde germ hücreli tümör insidansının düştüğü gösterilmiştir [141]. *Arora ve ark.* İngiltere'de 33364 GHT olgusunu değerlendirdiği çalışmada yıllar geçtikçe testiküler, over yerleşimli ve MSS GHT'lerinin insidansında artış olduğu ancak abdomen, mediasten, toraks ve pelviste yerleşimli GHT'lerde artış olmadığını göstermiştir [142] .

Literatürde kız erkek oranı genel olarak eşit belirtilmiştir. Çalışmamızda olgularımızın %64,9'u (n=48) kız, %35,1'inin (n=26) erkekti. Ekstragonadal

tümörlerde cinsiyet dağılımı incelendiğinde kızlarda biraz daha fazla görüldüğü belirtilmiştir [12]. Çalışmamızda da benzer dağılım çıkmış olup 26 ekstragonadal olgunun 16'sının kız (%61,5), 10'unun erkek (%38,5) olduğu görüldü.

1981-2000 arasında pediatrik germ hücreli tümörlerin incelendiği Alman *MAKEI* çalışmaları bimodal yaş dağılımını göstermiştir. Küçük bir pik infant döneminde gerçekleşirken daha büyük bir pik puberte sonrası gözlenmiştir [12]. Çalışmamızda ise böyle bir bimodalite görülmeyp, 10 yaş altında germ hücreli tümör görülme sıklığı daha fazla bulundu (%63,5). *Curto ve ark.* tarafından 2003'te yapılan çalışmada da bimodal dağılımdan bahsedilmemiş, ortanca yaş olarak 33 ay belirtilmiştir [143]. Çalışmamızda ise ortalama yaş 84,9 ay olup ortancası 84 aydır (7 yaş). Bu farklılık *Curto ve ark.* tarafından yapılan çalışmaya 16 yaştan küçük hastaların dahil edilmesinden kaynaklanabilir. Zira çalışmamızda 8 olgu 16 yaş ve üzeri olup tanı anında en büyük olgumuz 17 yaş 6 aylıktı. TPOG tarafından yapılan çalışmada 2009-2014 yılları arasında tanı alan 10023 vakada, tanıda ortanca yaş 6,33 yaş; yaş gruplarına göre dağılım; 0-4 yaş arası %41,76; 5-9 yaş arası %24,7; 10-14 yaş arası %23,23; 15-19 yaş arası %10,26; >19 yaş ise %0,05 olarak bulunmuştur [11]. Bizim çalışmamızda yaş gruplarına göre dağılım incelenecek olursa olgularımızın, en sık %41,9'unun 0-4 yaş grubunda, %20,3'ünün 5-9 yaş arasında, %25,7'sinin 10-14 yaş arasında, %12,2'sinin >15 yaş grubunda yer aldığı görüldü.

Hastalarımızın hiçbirinin ailesinde germ hücreli tümör öyküsü yoktu. *Greene ve ark.* tarafından 2010'da yapılan çalışmada testiküler germ hücreli erişkin olguların %1,4'ünde ailelerinde de germ hücreli tümör öyküsü olduğu belirtilmiştir [144].

İnterseks durumu olan kişilerin gonadlarında (özellikle gonadal disgenezis ve Y kromozomu ya da 46 XY/45 X0 mozaisizm) gonadoblastom gelişme riski artmıştır [35]. Olgularımızdan birinde gerçek hermafroditizm saptanmış olup histopatolojik tanısı seminomdu. Turner sendromu ve Swyer sendromunda, gonadoblastom ve germinom riskinde artış gösterilmiştir [37]. Bir hastamız boy kısalığı nedeni ile tetkik edilirken Turner sendromu olduğu ve sağ overde seks kord stromal tümör olduğu tesbit edildi. Adölesanlarda görülen mediastinal germ hücreli tümörlerin %50'sinin klinefelter sendromu ile ilişkili olduğu *Schnider ve ark.* tarafından belirtilmiştir [145]. Çalışmamızda beş mediastinal kaynaklı GHT olgusu olup 2'si adölesan çağda tanı almasına rağmen (biri immatür teratom, diğeri maliyn miks germ hücreli tümör),

genetik anomali saptanmadı. *Giwerzman ve ark.* predispozan faktörlerden inmemiş testisin testis kanser riskini 10-15 kat artırdığı göstermiştir. Sıklıkla da seminom ve embriyonel karsinom görüldüğü raporlanmıştır [117]. Gerçek hermfröditizm olan olgumuzun inmemiş testisi de vardı.

Adölesan ve erişkinlerde vakaların %90'dan fazlası gonad kökenliken, çocukluk çağındaki GHT'lerin yaklaşık %50'si gonad yerleşimliydi. Yerleşim bölgeleri sıklık sırasıyla overler (%25), testisler (%25), sakrokoksigeal bölge (%20), santral sinir sistemi (%20), baş-boyun, ön mediasten, retroperitoneal bölge veya ürogenital sistem (%10) olarak literatürde belirtilmiştir [13]. *Harms ve ark.* çalışmasında gonadal tümörler %54,1, ekstragonadal tümörler %45,9 olarak belirtilmiştir [146]. Bu çalışmada tüm vakaların %64,9'unu (n=48) gonadal GHT'ler, %35,1'ini (n=26) ekstragonadal GHT'ler oluşturmaktaydı.

Gonadal tümörlü olgularımızın toplamda 31 over yerleşimli, 17 testis yerleşimli GHT'dü. Bunlardan; sağ over %29,1 (n=14), sol over %33,3 (n=16) sağ testis %14,6 (n=7), sol testis %20,8 (n=10) olarak saptandı. Tek bir hastada bilateral over tutulumu olmuş olup overde en sık görülen patolojik tip olan matür teratomdu. Bilateral testiküler olgu ise yoktu.

Backer ve arkadaşlarının 66 over kaynaklı germ hücreli tümör çalışmasında %53 olgunun sağ, %42,4 olgunun sol, %4,6 olgunun bilateral yerleşimli olduğu görülmektedir. Overin germ hücreli tümörlerinin %5'inin bilateral yerleşimli olduğu bilinmekte olup bizim çalışmamızda bu oran %2,1'e denk gelmekteydi [147]. *Dieckmann ve ark.* çalışmalarında bizim çalışmamızdan farklı olarak testis tümörlerini sağ tarafta daha sık ve bilateral tutulumu %1-5 arasında bulmuşlardır [148]. Çalışmamızdaki ekstragonadal yerleşimli tümörlerden; 16 olguda sakrokoksigeal, 5 olguda mediastinal, 2 olguda baş-boyun, 1 olguda retroperitoneal, 1 olguda sürrenal, 1 olguda da intrakranyal yerleşimli germ hücreli tümör saptandı.

Yenidoğan döneminde germ hücreli tümörlerin çoğu diğer yaş gruplarının aksine gonad dışı yerleşimlidir [15]. Çalışmamızda da literatüre uygun sonuçlar çıkmış olup, toplam altı yenidoğan hastanın beşi ekstragonadal, biri gonadal yerleşimli germ hücreli tümördü. Beş ekstragonal GHT olgusunun dördü ise sakrokoksigeal yerleşimli, biri baş-boyun kökenli GHT'dü. Sakokoksigeal tümörlerden konjenital olanların maliyn olma olasılığının düşük olduğu bilinmektedir [5]. Bizim çalışmamızda da

toplam 4 olguda sakrokoksigeal GHT olduğu görüldü ve hepsi beniyin karakterdeydi. Yenidoğan dönemi haricinde sakrokoksigeal GHT'ü olanların %83,3'ü beniyin karakterdeydi.

Çalışmaya alınan olgularımızın geliş şikayetlerine bakıldığında %41,9'unun ve %37,8'inin hastaneye başvuru şikayetinin sırasıyla kitle ve karın ağrısı olduğu görüldü. *Yang ve arkadaşlarının* overyan germ hücreli tümörü olan hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %81,8'inde başvuru sırasında karın ağrısı, %58,4'ünde kitle olduğu belirtilmiştir [149]. Testis tümörlerinde ana yakınma testiste ağrısız şişlik olduğu bilinmektedir [5]. *Yalçın ve ark.* tarafından 1973-2011 yılları arasındaki 24 mediastinal germ hücreli olguda yapılan çalışmada hastalar; nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı, ateş ve göğüs ağrısı şikayetleriyle başvurmuşlardır [150]. Bizim çalışmamızda da yerleşim yerlerine göre başvuru şikayetleri ayrı ayrı incelendiğinde literatüre uygun olarak over yerleşimli olanların en sık karın ağrısı (%71), testis yerleşimli olanların en sık ağrısız kitle (% 64,7), ekstragonadal kaynaklı olanların da yine en sık kitle (%61,5) nedeni ile başvuruda bulunduğu, mediastinal kaynaklı beş olgunun ikisinin solunum sıkıntısı, birinin gece terlemesi, kilo kaybı, ateş, biri boğaz ağrısı, ses kısıklığı, birinin de karın ağrısı nedeni ile başvurduğu görüldü.

Germ hücreli tümörlerde endokrin bozukluklar görülebileceği bilinmektedir [5]. Çalışmamızda 4 hasta endokrin nedenlerle çocuk endokrin polikliniğine başvurduktan sonra tanı aldı ve hepsi gonadal GHT'lerdi. Bu olguların %75'inde histopatolojik tanı seks kord stromal tümör olup, tüm seks kord stromal tümörlerin %50'sine denk gelmekteydi. Bu olgulardan biri jinekomasti ile başvuran, biri hirşutizm nedeni ile başvuran, biri boy kısalığı ile başvurup overde seks kord stromal tümör saptanan ve aynı zamanda turner sendromu teşhisi alan olgulardı. *Fresneau ve arkadaşlarının* 2015'te seks kord stromal tümörlü çocuk hastada yaptıkları çalışmada %55 endokrin şikayetler bulunduğu raporlanmıştır [151]. Ayrıca bir olgu da, obezite ve insülin direnci nedeni ile tetkik edilirken overde matür teratom saptandı.

Çocukluk çağında over ve gonad dışı bölgede en sık gözlenen GHT teratom, en sık görülen maliyn GHT ise endodermal sinüs tümörü olup, testiste en sık görülen GHT'dür [5]. Çalışmamızda histolojik tipler ele alındığında literatüre uygun olarak, en sık %45,9 (n=34) matür teratom, ikinci sıklıkta %18,9 (n=14) endodermal sinüs tümörü görüldü. Diğerleri sırasıyla miks germ hücreli tümör (%10,8), immatür

teratom (%8,1), germinom (%8,1), seks kord stromal tümör (%8,1) olup; gonadoblastom, koryokarsinom ve poliembriyom görülmedi. *Malogolowkin ve ark.*'nin Los Angeles Çocuk Hastanesi'nde 1941-1986 yılları arasında yaptığı çalışmada olguların %26'sı teratom, %20'si germinom, %17'si embriyonal karsinom, %15'i koriokarsinom, %11'i endodermal sinüs tümörü olarak belirtilmiştir [152]. *İnce ve arkadaşlarının* yaptığı çalışmada olguların %27'si matür teratom, %22'si mikst germ hücreli tümör, %15'i immatür teratom, %8'i germinom, %8'i embriyonal karsinom, %8'i endodermal sinüs tümörü, , %8'i disgerminom, %4'ü endodermal sinüs tümörü olarak belirtilmiştir [153].

Yang ve ark.'nin 137 overyan germ hücreli hastada yaptığı çalışmadaki histopatolojik sıklık sıralaması çalışmamıza benzerlik göstermekte olup; olguların %56,9'u matür teratom, %37,2'si endodermal sinüs tümörü, %4,4'ü immatür teratom, %0,7'si disgerminom, %0,7'si embriyonal karsinom olarak belirtilmiştir [149]. Çalışmamızda over kaynaklı tümörlerin histopatolojisine bakıldığında; kızlardaki GHT'lerin %58,3'ü matür teratom, %12,5 endodermal sinüs tümörü, %10,4 disgerminomdu.

Çalışmamızda testis kaynaklı olan GHT'lerde en sık %30,8 endodermal sinüs tümörü görüldü. *Schmidt ve ark.* 260 testis kaynaklı germ hücreli tümörü olan olguda yaptığı çalışmada bu çalışmaya benzer şekilde olgularda en sık %53,8 endodermal sinüs tümörü, yine *Nguyen ve ark.* çalışmasında benzer şekilde testiste yerleşimli olgulardan %56,5'i endodermal sinüs tümörü olarak gösterilmiştir [154, 155].

Beniyn-maliyn olma durumuna göre olgularımız incelendiğinde, %54'ünün beniyn karakterde GHT olduğu, %46'sının maliyn karakterde GHT olduğu görüldü. Kızlarda %64,6 beniyn GHT görülürken, erkeklerdeki GHT'lerin %65,4'ünün maliyn olduğu tesbit edildi. Beniyn-maliyn olma durumunun cinsiyetle anlamlı olarak değiştiği bulundu ($p=0,026$). *Harms ve ark.* 1986'da yaptığı 170 olguluk çalışmada, olguların %30,6'sı beniyn (matür teratom), %17,6'sı olası maliyn (immatür teratom), %51,8'i maliyn olarak raporlanmıştır[146]. Ancak immaür teratomlar lokal rekürrensler yapabilmekle birlikte çocuklardaki iyi klinik seyirleri nedeni ile artık beniyn GHT olarak kabul edilmektedir [5]. *Vaysse ve ark.* 1976-2009 yılları arasında 75 over kaynaklı GHT'lü çocuk hastayı incelediği çalışmada olgulardan %77,3'ü

beniyn, %22,7'si maliyn olarak belirtilmiş olup bu veri bizim çalışmamızla benzerdir [156].

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Veri Tabanı'nda yer alan 1973 ve 2002 arasında yapılan bir çalışmada 1262 over kaynaklı maliyn GHT kaydedilmiş olup histopatolojileri; %39 disgerminom, %39 maliyn transformasyonu olan immatür teratom, %29 miks germ hücreli tümör ve diğer tipler olarak raporlanmıştır [111]. Bizim çalışmamızdaki maliyn overyan GHT'lerin %35,7'si disgerminom, yine %35,7'si endodermal sinüs tümörü, %21,4'ü seks kord stromal tümör, %7'si miks germ hücreli tümörlerdi. Over kaynaklı bir immatür teratom olgu olup beniyn özellikler göstermiştir.

Tümör belirteçlerine bakıldığında toplam 4 hastada serum β -hCG düzeyinde yükseklik görülmüş olup, bu oran tüm hastaların %5,4'üydü. Serum β -hCG düzeyinde yükseklik görülen tümörlerin %75'ini miks germ hücreli tümör, %25'ini germinom oluşturmaktaydı. Literatüre bakıldığında β -hCG'nin genel olarak koryokarsinom tarafından salgılandığı belirtilmekle birlikte germinom ve embriyonal karsinomlarda da düşük seviyelerde salgılanabildiği belirtilmiştir [53]. 1997'de IGCCC (Uluslararası Germ Hücreleri Konsensus Sınıflaması) tarafından tümör belirteçlerinin prognoza etkilerinin gruplandırıldığı çalışmada β -hCG'nin 5000 IU/L ve üzeri değerleri anlamlı bulunmuş ve buna göre gruplandırılmıştır [52]. Ancak bizim çalışmamızdaki serum β -hCG değerlerinden hiçbiri 5000 IU/L ve üzeri değildi.

Curto ve ark.'nin çalışmasında AFP düzeyi 10000 ng/ml'nin üzerindeki olguların yaşam oranlarının diğerlerine göre daha az olduğunu göstermiştir [143]. Literatürde artık serum AFP değerinin 1000 ng/ml ve üzeri yüksekliği dikkate alınmakta, ≥ 10000 ng/ml olması zayıf da olsa kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir [52, 75]. Çalışmamızda serum AFP değeri toplamda 28 (%36,5) olguda yüksekti. BOS AFP ise intrakranyal GHT olan olgumuzda bakıldı ve yüksek bulundu. Bunlardan 10000 ng/ml üzeri olan hasta sayısı 8'di. Eksitus olan iki olgumuzun birinde AFP değeri 10000 ng/dl üzerinde diğeri ise 1000-10000 arasındaydı. *Mann ve arkadaşlarının* çalışmasında 127 maliyn germ hücreli olgudan 123 olguya serumda AFP bakılmış ve bunlardan 115'inde yükseklik saptanmıştır. Yine olgulardan 77'sine β -hCG bakılmış ve 19'u yüksek saptanmıştır [157]. *Güler ve ark.*'nin 52 testiküler germ hücreli tümör

olgununda yaptığı çalışmada AFP hastaların %87,8, β -hCG %48'inde yüksek saptanmıştır [158].

GHT'ler içinde en yüksek AFP değerleri endodermal sinüs tümörlerinde (yolk sak tümör) görülür. Orta düzeyde yükseklik ise embriyonel karsinomda görülür [5]. Bu çalışmada endodermal sinüs tanısı olan 14 hastanın 10'unda (%71,4) serum AFP değeri yüksek bulundu. Toplamda 15 hastada görülen 1000 ng/ml ve üzerindeki AFP yüksekliğinin %60'ı (n=9) endodermal sinüs tümörü kaynaklıydı. Bunun haricinde 1000-10000 ng/ml arası değer bir miks germ hücreli tümör olgusunda, bir germinom olgusunda, 1 de matür teratom olgusunda, 10000 ng/ml ve üzeri serum AFP değeri de 2 matür teratom, 1 de miks germ hücreli tümör olgusunda görüldü. Bu bulgular, bahsi geçen tümörlerin endodermal sinüs tümörünün aslında var olup patolojik incelemesi yapılırken preperat alanına düşmemesi nedeni ile miks germ hücreli tümör olarak raporlanamaması ile açıklanabilir.

LDH düzeyinin erişkinde normalin 10 katı yükseklikte olması kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir [52]. Bu çalışmada GHT'lü olguların %18,9'unda (n=14) serum LDH düzeylerinde yükseklik olduğu, prognostik önemi açısından gruplandırıldığında bunlardan %57,1'inde (n=8) serum üst sınırının 1,5 -10 katı olduğu geri kalan %42,8'inin <1,5 kat olduğu, hiçbir olguda 10 katın üzerinde değer olmadığı bulundu [75]. Histopatolojik tip ile ilişkisi araştırıldığında %35,7'sinin endodermal sinüs kaynaklı olduğu, ikinci sırada ise %21,4'ünü germinomların oluşturduğu görülmekteydi.

Diğer tümör belirteçlerinden olguların %5,5'inin (n=4) patolojik incelenmesinde tümörün PLAP pozitif olduğu, bu hastalardan üçünün germinom birinin ise miks germ hücreli tümör olduğu tesbit edildi. Literatürde histopatolojisinde germinom olan hastalarda PLAP ile boyanma gösterilmiştir [55, 56]. Over tümör belirteçlerinden olması nedeni ile beş overyan germ hücreli tümörü olan olguda bakılan CA 125'ten ikisi yüksekti [159].

Evrelemeye bakıldığında olguların %64,9'u evre 1 (n=48), %17,6'sının evre 3 (n=13), %16,2'si (n=12) evre 2, %1,4'ü (n=1) evre 4'tü. Evre 1 GHT beklendiği üzere en sık matür teratom (%66,7) iken, evre 4 olan olgu disgerminom tanısı alıp miks germ hücreli tümör olduğuna karar verilen olguydu. Zira tanı anında serum AFP düzeyi 1000-10000 arasındaydı. *Suita ve ark.*'nın 2002 yılında yayınlanan

çalışmasında evre 1 olguların %75,8'inde, evre 4 ise %17'sinde görüldüğü raporlanmıştır [160]. *Nguyen ve arkadaşlarının* ekstrakraniyal germ hücreli 168 olguyu incelediği çalışmada hastaların %48,2'si evre 1, %38'i evre 2, %7,7'si evre 3, %3,6'sı evre 4 ve evrelendirme yapılamayan %2,4 olgu raporlanmıştır [155]. Çalışmamızda over kaynaklı GHT'lerde %64,5 evre 1, ikinci sırada %16,1 evre 2 ve %16,1 evre 3, %3,2 evre 4 olduğu saptandı. *Backer ve ark.* 66 overyan germ hücreli çocuk hastada yaptığı çalışmada yine çalışmamıza benzer şekilde olgulardan % 78,8'i evre 1, %6'sı evre 2, %9,1'i evre 3, %1,5'i evre 4 bulunmuştur [161]. Ancak *Billmire ve arkadaşlarının* 131 primer over kaynaklı germ hücreli tümörü olan olguda yaptıkları çalışmada olguların %44,3'ü evre 3, %31,3'ü evre 1 olarak raporlanmıştır [114].

Germ hücreli tümörlerin en sık olarak lenfojen ve hematojen yol ile yayıldığı bilinmektedir. Gonadal germ hücreli tümörlerde lenf bezi tutulumu sık görülür; uzak metastaz en sık akciğer ve karaciğerdir [162]. Bizim çalışmamızda hastaların 18'inde (%24,7) akciğer, bölgesel lenf nodları veya karaciğer-dalak metastazlarından en az birisi gözlendi. En çok bölgesel lenf nodlarına metastaz olup, 17 olguda görüldü. Akciğere metastaz (6 olguda) ve karaciğer-dalak metastazı (4 olguda) görüldü. Kemik ve kemik iliğine metastaz yoktu. Metastaz gözlenen hastalarda görülen histopatolojik tiplerden ilk sırada endodermal sinüs (%44.4), ikinci sırada miks germ hücreli tümörler (%27.8) olduğu belirlendi. *Cornejo ve ark.* 1918-2014 yılları arasında 33 testiküler endodermal sinüs tümörü çalışmasında hastaların %24,4'si metastaz saptamışlardır [163]. Bizim çalışmamızda testiste endodermal sinüs tümörü olan 6 olgudan 2'si (%33,3) metastaz yaptığı tesbit edildi.

Pediyatrik germ hücreli tümörler; yaş, histoloji, ve evre olarak heterojenite gösterdiklerinden, bireysel ve multimodal tedavi yöntemleri oluşmasına yol açmıştır. Son yıllarda cerrahi tedavide agresif yaklaşım ve zamanlama kemoterapi tedavilerindeki gelişmelerle; özellikle sisplatinin tedaviye girmesi ile iyileştirilmiştir. Gonadal yerleşimli germ hücreli tümörlerin total cerrahi eksizyonu ekstragonadal tümörlere göre daha sık mümkün olmaktadır [164]. Çalışmamızda gonadal yerleşimli GHT'lere %97,9, ekstragonadal yerleşimli olanlara %84,6 oranında total rezeksiyon olmak üzere toplamda 69 hastada (%94,5) total rezeksiyon, 4 hastada (%5,5) kısmi rezeksiyon uygulandı. *Suita ve ark.* çalışmasında 117 GHT olgusunun 116'sına cerrahi

uygulandığı, olguların 88'ine total rezeksiyon yapıldığı, 28 olguya ise kısmi rezeksiyon yapıldığı, olguların 88'ine kemoterapi verildiği, bir olguya ise yüksek doz çoklu kemoterapiyi takiben kök hücre nakli yapıldığı, 21 olguya radyoterapi verildiği belirtilmektedir [160]. *Curto ve ark.*nın yaptıkları çalışmada 95 olgu içinde sadece total cerrahi eksizyon yapılan olgular tüm olguların %32,6'sı olarak belirtilmekte 63'üne cerrahiye takiben kemoterapi verilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran çok daha yüksek olup olgularımızın %66,2'si sadece cerrahi yöntemle tedavi edilip, 1 hastanın (%1,4) sadece KT ile tedavisi yapıldığı belirlendi. *Backer ve ark.* hastalardan %83,3'ine sadece cerrahi yapılmış olup sadece kemoterapi alan olgu bulunmamıştır [161].

Mediastinal germ hücreli tümörlerde tümörün uzanımı nedeni ile özellikle de tümör belirteçlerinin yükseldiği olgularda biyopsiden kaçınılarak, doğrudan kemoterapi başlamak uygun bir yaklaşım olabilir [5]. Çalışmamızda sadece KT verilerek tedavi edilen hasta ön mediastinal germ hücreli tümörü olan ve tümörün boyuna uzandığı bir vakaydı. Tümör lokalizasyonundan dolayı (boyuna uzanan mediasten) hastaya cerrahi uygulanamamış ve biyopsi de alınamamıştı. Olgu öncelikle radyolojik bulgulara dayanarak immatür teratom olarak düşünülüp, laboratuvar ve klinik değerlendirmeleri neticesinde ön mediastinal nonseminomatöz germ hücreli tümör olarak kabul edildi. 8 kür modifiye BEP (BEP3) verildikten sonra hasta remisyona girdi.

Sadece cerrahi uygulanan hastaların histopatolojik incelemesinde hastaların %65,3'ünün matür teratom olduğu görüldü. Sadece cerrahi yapılan olgulardan %91,8'i evre 1, %6,1 (3) olgu evre 2'ydi. Bu 3 hastanın 2'si immatür teratom 1'i ise seks kord stromal tümörlerden leyding hücreli tümördü. 1 olgu ise evre 3 endodermal sinüs tümörü olup dış merkezde evre 1 sağ over kaynaklı matür teratom olarak değerlendirilerek sadece cerrahi uygulandıktan 6 ay sonra, yürümede bozukluk oluşup, hastanın mediasten ve sakral bölgede kitlesi olduğu tesbit edilmiş ve relaps olarak kabul edilmişti. İlk patoloji preparatları tekrar incelendiğinde, aslında tümörün evre 3 yolk sak germ hücreli tümör olarak raporlandı. Mediastendeki kitlenin vasküler invazyonu nedeni ile kitleyi küçültmek için önce 5 gün radyoterapi (toplam 2000 cGy) sonrası eksizyonu için, kitlenin tamamının yerleştiği akciğer sol üst loba da lobektomi uygulandı. Ardından 3 kür BEP5 verilen hastadaki sakral kitlenin eksizyonu

sağlanmış, kontrol sakral MR görüntülemeye rezidüsü olan hastanın kemoterapisi 6 doza tamamlandı.

Kısmi rezeksiyon uygulanan hastalardan biri hariç hepsi ekstragonadal GHT'dü. Ekstragonadal GHT olan ve kısmi rezeksiyon yapılanların biri hariç hepsi maliyn GHT olup, biri sakrokoksigeal teratomdu. Sakrokoksigeal teratom olan hasta ise currarino üçlemesi olan hastaydı.

Currarino üçlemesi 1981'de tanımlanmış olup; alt anorektal malformasyon ve bazen bunun bir alt tipi olan anorektal stenoz, anterior sakral kemik defekti ve presakral kitleyi içerir. Bahsedilen kitlenin teratom olabileceği gibi dermoid kist, enterik kist ve en önemlisi de meningomyelosel olabileceği gösterilmiştir [165]. Bizim hastamızda sakrokoksigeal teratom haricinde anal atrezi ve sakral agenezi de mevcuttu ve sakral agenezisi doğumda farkedilen hasta bir günlükken opere edilmişti. Kitle spinal korda uzandığı için kısmi rezeksiyon tercih edilip, takiplerinde remisyona girdi. Sakrokoksigeal yerleşimli GHT'lerde koksiks eksizyonunun rekürrensi önlediği bilinmektedir [5]. Olgularımızda currarino üçlemesi olan hastamız hariç cerrahi eksizyon sırasında koksiks eksizyonu da yapıldığı görüldü.

Toplam 30 hastanın tedavisinde KT verildi. Bu 30 hastanın 5'i tanı aldıktan sonraki ilk tedavilerinde sadece cerrahi uygulanıp relaps geliştikten sonra tedavide KT verilen hastalardı. İlk tedavide 5 hastaya, relaps sonrası tedavide ise 2 hastaya neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanmıştır. Bu tümörlerin hepsi ekstragonadal olup; 3'ü mediastinal yerleşimli, 1'i kranial yerleşimli, 1'i de retroperitoneal yerleşimli GHT'lerdi.

İlk tedavisinde KT verilen hastaların 1'i hariç hepsine platin bazlı KT rejimleri uygulanıp; 16 hastaya BEP3 (modifiye BEP) , 7 hastaya BEP5, 1 hastaya BEP5+PEİ verildi. Yurtdışından başvuran hastamıza ise böbrekten kaynaklanan tümör nedeni ile biyopsi yapılarak Wilms tümörü teşhisi konulmuş ve bu nedenle SIOP evre 3 protokolüne göre neoadjuvan KT uygulanmıştı. Ülkemize radyoterapi almak üzere gönderildiğinde ise ilk preperatları patoloji kliniğimizde yeniden değerlendirildiğinde, endodermal sinüs tümörü olduğu belirlenip, önce 3 kür BEP5, sonrasında nefrotoksiste gelişmesi üzerine 2 doz da JEB verilerek tedavisinin bittiği ve hastanın remisyona girdiği görüldü.

İntrakraniyal germ hücreli tümörlerin tedavisinde kemoterapi ile birlikte radyoterapinin önemli bir yeri vardır [129]. Tüm beyne primer tümöre boost ile birlikte 40-50 Gy radyoterapi ile kür oranları %90'ların üzerine çıkmıştır [130]. Çalışmamızda dört hastaya radyoterapi verilmişti. Bunlardan 1'i intrakranial miks germ hücreli tümör olan bir olgu olup 3'ü ekstrakranial yerleşimliydi. Pineal miks germ hücreli tümör olan olguya toplam 36 Gy radyoterapi verildiği görüldü.

Ekstrakraniyal germ hücreli tümörlerin tedavisinde radyoterapi ileri evre, yaygın hastalık ve kemoterapiye yanıtı iyi olmayan olgularda kullanılmaktadır [161]. Ekstrakranial yerleşimlilerden 1'i wilms tümörü olarak dış merkezde tanı alması nedeni ile kısa süreli radyoterapi alan olgu, ikisi over yerleşimli germ hücreli tümör olup biri mediastende relaps görülmesi üzerine relaps alanına yönelik radyoterapi verilen bir olgu, diğeri de yine kemoterapiye dirençli hastalık kabul edilip radyoterapi verilen olgulardı.

Toplam 13 olguda relaps gözlemlendi. Relaps sonrası tedavi şeklinin 6 (%46,2) hastada cerrahi+kemoterapi, 4 (%30,7) hastada sadece cerrahi tedavi olduğu, 3 (%23,1) hastada cerrahi+ kemoterapi+ radyoterapi olduğu görülmüştür. Relapsta KT rejimlerinden en fazla kullanılanın literatüre uygun olarak BEP rejimleri olup bunlardan da en fazla %35,7 ile BEP5 kullanılmıştır [5]. *Yoneda ve ark.* 2013 yılında Japonya'da prenatal dönemde sakrokoksigeal tümör saptanıp takip edilen hastalarını ele aldıkları çalışmada yapılan araştırmalarda ilk 2 yılda tüm relapsların geliştiği ve hastaların 3 yıl takibinin yapılması gerektiğini vurgulamışlardır [166]. Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde tanı alan 3 sakrokoksigeal teratom olgusundan birinde 3 yıl sonra relaps olduğu görüldü. Bu nedenle sakrokoksigeal tümörlü olguların daha uzun süreli takip edilmesi düşünülebilir.

Relapsta görülen histolojilerin %85,7'sinin primer hastalık ile aynı olduğu saptandı. Çalışmamızda hastaların 6'sinde (% 46,2) histolojik tipin endodermal sinüs tümörü olduğu tespit edildi.

Primer hastalıkla uygunluk göstermeyen iki hastadan biri başlangıçta evre 1 tip 3 sakrokoksigeal teratom tesbit edilip 10 ay sonra serum AFP değerinde 10000 ng/ml üstü yükseklik ve primer tümör alanında kitle tesbit edilmesiyle cerrahi uygulanan, patoloji raporu endodermal sinüs tümörü olarak gelen ve 6 kür BEP5 sonrası remisyona girmiş olan bir olgudur. Bu durumun ilk preperatları incelenirken alana

endodermal sinüs tümörü odaklarının düşmemiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Diğer hasta ise başlangıçta disgerminom olarak raporlanıp relapsta patolojisi maliyn melanoma odakları içeren immatür teratom olarak raporlanan olguydu. Bu hastanın da aslında başlangıçta miks germ hücreli tümör olduğu ve teratomatöz komponentinden melanoma transforme olduğu düşünüldü. Primer overyan teratomlardan maliyn melanom gelişimi oldukça nadir görülmektedir ve büyük merkezlerde bile genelde tek vaka raporlanmıştır. Çocuklar ile ilgili çalışma ise oldukça azdır [167, 168].

Bir olgumuzda ise önce relaps geliştiği zannedildi ancak büyüyen teratom olduğu görüldü. Hastamızda sağ overde miks germ hücreli tümör tesbit edilip, total cerrahi rezeksiyon ve 4 kür BEP3 uygulandıktan 3 ay sonra kitle tesbit edildi ve relaps lehine yorumlandı. Kitlenin cerrahi eksizyonu sonrası matür teratom olduğu anlaşıldı.

Büyüyen teratom ilk olarak 1982'de *Logothetis ve ark.* tarafından 6 miks germ hücreli tümörlü olguda kemoterapi sonrası abdominal ve pulmoner kitleler tesbit edilmesi, ancak serum belirteçlerinde değişiklik olmaması ve rezeksiyon sonrası patolojilerinin matür teratom olması ile tanınmış, sonrasında bir çok yayın yapılmıştır. Tedavisi kemo ve radyorezistans tümör olması nedeniyle cerrahi ile yapılmaktadır [139, 140]. Bizim hastamızda da serum belirteçleri yükselmedi ve cerrahi sonrası ek tedaviye gerek kalmadan hasta remisyona girdiği görüldü.

Biri sakrokoksigeal teratom, biri pineal miks germ hücreli tümör, biri de currarino üçlemesinin komponenti olarak sakrokoksigeal teratomu olan olgu olmak üzere toplamda 3 olguda nörojen mesane geliştiği görüldü.

Kemoterapi rejimi ve kür sayısına göre hastaların toksisite durumları araştırıldı ancak, toksisite gelişen 7 hastanın 5'i çoklu kemoterapi rejimi alan hastalardı. Bu nedenle modifiye BEP (BEP3) ile BEP5 alan hastalar karşılaştırılamadı. Kür sayısı ile geç toksisite arasındaki ilişkiye bakıldığında; 0-3 kür alan 4 hastanın hiçbirinde toksisite görülmeyp, 4-6 kür arası alan 5 hastanın 1'inde (%20) ototoksisite, 6 kür ve daha fazla alan 21 hastanın 6'sında (%28,6) geç toksisite görüldü. Bunlardan 5'inde nefrotoksisite, 1'inde nefrotoksisite+ototoksisite görüldü. 2001'de BEP rejimlerinden total etoposit dozunu 5 günde, sisplatin dozunu 5 günde veren BEP5 rejimi ve aynı toplam dozları etopositin 3 günde, sisplatin 2 günde verildiği BEP3 rejimini sağkalım ve toksisite açısından karşılaştıran bir çalışmada, ikisi rejim arasında toksisite ve sağkalım açısından bir farklılık bulunamamış, sadece BEP3 rejiminin hasta konforunu

daha iyi sağladığı belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada 3 kür ve 4 kür kemoterapi uygulanması arasında sağkalımlar açısından anlamlı bir farklılık bulunamadığı belirtilmiştir [169]. Sisplatin kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisite gelişebilmesi nedeniyle sisplatin içermeyen JEB protokolünün uygulandığı bir çalışmada JEB ile toksisitenin azaldığı ve bu rejimin sisplatin içeren rejimler kadar etkili olduğu belirtilmektedir [44]. Çalışmamızda kemoterapi alan olgularımızın hepsine sisplatin içeren rejimler uygulandığı ve nefrotoksisitenin kemoterapi alan hastalarımızın %20'sinde (n=6; bir olguda nefrotoksiste ve ototoksisite) geliştiği görüldü. Ancak bu olguların da % 66,7'sinde (n=4) nefrotoksisite gelişmeden önce sadece BEP almayıp çoklu kemoterapi aldığı görüldü. Sadece bir olgumuzda nefrotoksisite sonrasında tedavisine 2 kür JEB ile devam edildiği ve hastanın remisyona girdiği görüldü.

Bleomisinin pulmoner toksisite etkisi olduğu, kullanılmaya başlandığı 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir [170]. PEİ ise özellikle BEP ile tedavi edilip relaps görülen hastalarda güvenle kullanılabildiği ve erişkin çalışmalarında etkinliği gösterilmiş olan bir kemoterapi protokolüdür [137]. Mediastinal miks germ hücreli tümörü olan ve solunum sıkıntısı ve pulmoner şikayetlerle başvuran bir hastamıza 3 kür BEP5 uygulandığı, ardından tümör lokalizasyonundan dolayı kısmi rezeksiyon yapıldığı belirlendi. Cerrahi sonrası hastanın solunum rezervinin düşük olmasından dolayı, kemoterapisine 3 kür PEİ ile devam edildiği ve hastanın remisyona girdiği görüldü.

Hale ve ark. tarafından 128 germ hücre tümörlü çocuk hastada yapılan çalışmada 48 hastaya kemoterapi verilmiş, bunlardan sisplatin verilen hastaların %58'inde takiplerinde ototoksisite geliştiği görüşmüştür. Ancak çalışmada sadece vinblastin de içeren VAC ve PVB protokolleri kullanılmış olup BEP kullanılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ototoksisite tek bir hastada gelişmiş olup sol testiste miks germ hücreli tümörü olan total rezeksiyon sonrası 4 kür BEP3 verilen olguydu. *Hale ve ark.*'nın çalışmasında kullanılan vinblastinin de ototoksisite yaptığını gösteren çalışmalar vardır [171].

Tedavi sonrası olgularımızda gelişen ilginç bir durum, 8 yaşında endodermal sinüs tümörü nedeni ile tedavi edilen bir kız hastada tedavi sonrası görülen Moyamoya hastalığıydı. Moyamoya hastalığı Willis poligonu ve supraklinoid internal karotid arterin kronik progresif stenoz veya oklüzyonları ile karakterize bir serebrovasküler

hastalıktır. Bazı genetik, konjenital ve tümoral hastalıklarla birlikte görülmektedir. Çocuklarda daha çok iskemik semptomlar görülürken, yetişkinlerde hemorajik semptomlar ön plandadır [172]. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber nörofibromatozis tip1 ve intrakranial radyoterapi alımı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim hastamızda bu iki sebepten biri olmamasına rağmen, hastalığın almış olduğu kemoterapilerle ilişkili olabileceği düşünüldü. Ekstrakranial solid tümörlerde çok nadir görüldüğü bildirilmiş olup, bu olgumuz nadir olan birkaç vakadan biriydi [173].

Çalışmamızda 74 hastanın 2'sinin exitus olduğu saptandı. Bu olgularımızdan birisinde sol overde endodermal sinüs tümörü tesbit edilip, total rezeksiyon sonrası BEP3 başlanan ancak 2 kür kemoterapi verildikten sonra tedaviyi izinsiz terkeden olguydu. Hasta progresif hastalık nedeni ile exitus oldu. Diğer olgumuz ise önce patoloji raporunun sol over kaynaklı disgerminom olarak raporlandığı relapsta ise patolojisi maliyn melanom odakları içeren grade 3 immatür teratom olarak raporlanan olguydu. Aynı şekilde progresif hastalık nedeni ile olgumuz exitus oldu.

Malogowkin ve ark.'nin sisplatin öncesi dönemde yaptığı çalışmada maliyn germ hücre tümörlü 54 olguda sağkalım %46, olaysız sağkalım %42 olarak raporlandı [152]. Tedavide sisplatin kullanımı ile sağkalım %80'nin üzerine çıkmıştır [5]. *Curto ve ark.* GHT'lerde %82,7 sağkalım, %71,4 olaysız sağkalım saptamıştır [143]. Bizim çalışmamızda olgularımızın 3 yıllık ve 5 yıllık sağkalım olasılığı aynı olup %96,72±%2,28 olarak elde edildi. Genel sağkalım süresi ortalaması 133,23±2,62 ay olarak bulundu.

Olaysız sağkalımlara bakacak olursak; olaysız yaşam süresi ortalaması 122,23±7,13 ay olarak, 3 yıllık olaysız sağkalım olasılığı %92,75±%3,14, 5 yıllık olaysız sağkalım olasılığı ise %79,10±%5,47 olarak hesaplandı.

Baranzelli ve ark. germ hücreli tümörlerin 10 yaş altı görülmesinin, yüksek AFP değerlerinin ve primer yerleşim bölgesinin mediasten olmasının zayıf olaysız sağkalımla ilişkili bulmuşlardır [174]. Ancak 10 yaş altı çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir. *Gerl ve ark.* tarafından disgerminomların 10 yaş üstü görülmesinin tek başına iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [175]. Bizim çalışmamızda exitus olan vakalarımızın 11 yaş üstündedir. Ayrıca 15 yaş altında en sık görülen histolojik tip matür teratom iken, 15 yaş üstü en sık miks germ hücreli tümörler olduğu tesbit edildi.

Sağkalım analizleri için olgularımız 10 yaş altı ve 10 yaş üstü olarak gruplandırılmış, ancak olaysız sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0,923$). Bu sonuç *Curto ve ark.* nın 2003'te İtalya'da yaptıkları çalışma ile benzerdir [143]. *MaGIC* çalışmasında ise, 11 yaş üstünde GHT görülmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [22].

Büyükpamukçu ve ark. 1979-2009 yılları arasında takip edilen 59 maliyn sakrokoksigeal teratom olgusunda genel sağkalımı %50,9 olaysız sağkalımı %43,8 olarak saptamıştır. Tanı anında yükselmiş AFP prognozu olumlu etkilediğini fakat evre, yaş, histopatoloji, metastaz olup olmaması, tümörün genişliğinin ise sağkalım üzerine etkisi olmadığını göstermiştir [176]. Bizim çalışmamızda ise metastaza göre sağ kalım oranlarına bakıldığında metastaz olmayan hastalarda olaysız sağkalım süresinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,005$).

5. SONUÇLAR

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatrik onkoloji hasta kayıtları Mayıs 2004- Ağustos 2017 yılları arasında germ hücreli tümör tanısı ile takip ve tedavi edilen 74 çocuk hasta incelendi ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Hastanemizde 2004-2017 yılları arasında 1473 kanser vakası takip edilmiştir. Bu vakaların ilk üç sırasında sırasıyla; %45 akut lösemiler, %12,2 lenfomalar ve %8,5 santral sinir sistemi tümörleri görüldüğü tesbit edildi. Germ hücreli tümörlerin, tüm bu çocukluk çağı kanser vakalarımızın %5,2'ini oluşturduğu tesbit edildi.

Ortalama yaş $84,9 \pm 7,96$ ay, ortancası 84 aydır (min=3 gün, max=17 yaş 6 ay). Yaş grubuna göre dağılımına bakıldığında en sık %41,9 (n=31) 0-4 yaş grubunda, %20,3 (n=15) 5-9 yaş arasında, %25,7 (n=19) 10-14 yaş arasında, %12,2 (n=9) >15 yaş grubunda yer almaktaydı.

Olgularımızın %64,9'u (n=48) kız, %35,1'i (n=26) erkekti.

Olgularımızın %55,4'ü (n=41) Ankara'da ikamet etmekte, %44,6'sı (n=33) Ankara dışında ikamet etmekteydi. En sık %63,5 (n=47) İç Anadolu Bölgesi'nden başvuru vardı. Diğerleri sırasıyla %9,5 (n=7) Doğu Anadolu Bölgesi, %9,5 (n=7) Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %6,8 (n=5) Karadeniz Bölgesi, %5,4 (n=4) Akdeniz Bölgesi, %4,1 (n=3) Ege Bölgesi, %1,4 (n=1) yurtdışı başvurularıydı. Ülkemiz bölgelerinden sadece Marmara Bölgesi'nden hastanemize başvuru yoktu.

Olgularımızın 54 (%84,4)'ünde ebeveynleri arasında akrabalık yoktu.

İki hastanın (%2,7) ailesinde kanser olduğu, hiçbir hastanın ailesinde germ hücreli tümör öyküsü olmadığı yine hiçbir hastada eşlik eden kanser olmadığı görüldü.

Olguların %41,9'u (n=31) ve %37,8'i (n=28) hastaneye sırasıyla kitle ve karın ağrısı şikayetleri ile başvurduğu saptandı.

Başvuru şikayetleri yerleşim yerlerine göre; overde en sık karın ağrısı (%68,8), testiste en sık ağrısız kitle (%64,7), ekstraponadallerde en sık kitle (%60) olarak tesbit edildi.

Predispozan faktörlerden bir hastada (%1,4) Turner sendromu, bir hastada (%1,4) inmemiş testis ve gerçek hermafroditizm olduğu görüldü ve 72 hastada (%97,3) predispozan bir durum olmadığı belirlendi.

Olgularımızın %64,9' u (n=48) gonadal GHT'ler, %35,1' ini (n=26) ekstragonadal GHT'lerdi. Gonadal; 31 olgu over, 17 olgu testis yerleşimliydi. Ekstragonadal; 16 olgu sakrokoksigeal, 5 olgu mediasten, 2 olgu baş-boyun, 1 olgu retroperitoneal, 1 olgu sürrenal, 1 olgu da intrakranyal yerleşimliydi.

Histolojik sırasıyla %45,9 (n=34) matür teratom, %18,9 (n=14) endodermal sinüs tümörü, %10,8 (n=8) miks germ hücreli tümör, %8,1 (n=6) immatür teratom, %8,1 (n=6) germinom, %8,1 (n=6) seks kord stromal tümörlerdi.

Overlerde en sık %51,6 (n=16) matür teratom, testis yerleşimli germ hücreli tümörlerde en sık %35,3 (n=6) yolk sak tümör olduğu saptandı.

Dört konjenital sakrokoksigeal teratom görüldü.

Relaps görülen 4 sakrokoksigeal teratomdan 3'ü tip 3 sakrokoksigeal teratomdu.

Serum AFP değeri 28 hastada yüksekti. Bunlardan 10000 ng/ml üzeri olan hasta sayısı 8'di.

Predispozan faktörlerden, 1 hastada turner sendromu, 1 hastada gerçek hermafroditizm, 1 hastada da inmemiş testis tesbit edildi.

Cinsiyete göre beniy-maliyn ayırımı anlamlı olup kızlarda görülen germ hücreli tümörler %64,6 (n=31) beniy karakterde, erkeklerdeki GHT'lerin %65,4 ü (n=17) maliyn olarak tesbit edildi (p=0,026).

Toplamda 15 olguda 1000 ng/ml ve üzerinde serum AFP yüksekliği, 4 olguda serumda β -hcG yüksekliği, 14 olguda serum LDH yüksekliği tesbit edildi.

Evrelemede olguların %64,9'u evre 1 (n=48), %16,2'si evre 2 (n=12), %17,6'sı (n=13) evre 3, %1,4'ü (n=1) evre 4'tü.

Olguların 18'inde (%24,7) metastaz vardı. En çok metastaz bölgesel lenf nodlarınaydı.

Olguların %66,2'sinin (n=49) sadece cerrahi yöntemle tedavi edildiği, 1 olgunun (%1,4) sadece KT ile tedavi edildi.

Cerrahi tedavi yöntemlerinden; 69 hastanın (%94,5) total rezeksiyonla, 4 hastanın (%5,5) kısmi rezeksiyon yöntemiyle opere edildiği görüldü.

Toplam 30 hastaya kemoterapi verilmiş olup hepsine BEP protokolü verilmişti. En sık; 17 olguda (%56,7) modifiye BEP (BEP3) uygulandığı görüldü.

Dört olguya radyoterapi verildi.

Olgularımızın 13'ünde (%17,6) relaps gelişti. 1 olguda büyüyen teratom görüldü.

Tedavi sonrası 6 olguda nefrotoksisite, 1 olguda ototoksisite, 1 olguda hem nefrotoksisite hem de ototoksisite görüldü. Bir olguda Moyamoya hastalığı görüldü.

Toplam 74 olgunun 69'u remisyonda olduğu, 2'sinin exitus olduğu, 3'ünün başka merkeze gittiği görüldü.

Sağkalım olasılığı hem 3 yıllık hem de 5 yıllık olarak aynı olup, $96,72 \pm 2,28$ olarak bulundu.

Hem 3 hem de 5 yıllık genel sağkalım olasılığı 10 yaş altı grupta $97,50 \pm 2,47$, 10 yaş üstü grupta $95,00 \pm 4,87$ olarak hesaplandı ($p=0,591$).

Olgularımızın 3 yıllık olaysız sağkalım olasılığı $92,75 \pm 3,14$, 5 yıllık olaysız sağkalım olasılığı ise $79,10 \pm 5,47$ olarak hesaplandı.

Olaysız sağkalım süresi ortalaması 10 yaş ve altı hastalarda $121,68 \pm 8,33$ ay, 10 yaş üstü hastalarda $105,16 \pm 8,62$ aydı. Yaş gruplarında, olaysız sağkalım süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,923$).

Olaysız sağkalım süresi ortalamasının metastaz olmayan hastalarda $130,61 \pm 7,01$ ay, metastaz olan hastalarda $73,54 \pm 12,51$ ay olduğu saptandı. Metastaz olmayan hastalarda olaysız sağkalım süresinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,005$, $130,61 \pm 7,01$ ay).

6. KAYNAKLAR

1. Cushing B., Perlman E., Marina N, Castleberry RP, Germ Cell Tumors. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 2001. 4.baskı (1116): s. 39.
2. Kleigman S., St. Geme, Schor, Behrman, Gonadal and germ cell neoplasms., in Nelson textbook of pediatrics. 2011, Elsevier: United States of America. s. 1769-1771.
3. Ries L MD., Krapcho M., Mariotto A., Miller B.A., Feuer E.J., et all, Bethesda, Md, National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, 2007. 125: s. 37.
4. Gobel U., Schneider D., Calaminus G., Haas R.J., Schmidt P., Harms D., et all, Germ cell tumors in childhood and adolescence. Annals of Oncology, 2000. 11(263): s. 71.
5. Alp Ö., Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri, in Pediatrik Onkoloji, Karadeniz C., Editor. 2009, Nobel Tıp Kitapevleri: İstanbul. s. 885.
6. Tian Q., Frierson Jr H., Krystal GW, Moskaluk C.A., Activating c-kit Gene Mutations in Human Germ Cell Tumors. Am J Pathol 1999. 154(1643): s. 7.
7. Kutluk T., First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. Blood & Cancer, 2004. 43: s. 452.
8. Charles A., Stiller, Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene, 2004. 23(6429): s. 44.
9. Bethesda, M., Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., et all., SEER Cancer Statistics Review 1975-2011. 2011: National Cancer Institute.
10. Kaatsch P., Hafner C., Calaminus G., Blettner M., Tulla M., , Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival. Pediatrics, 2015. 135: s. 136-143.
11. Kutluk T., Türkiye'de Pediatrik Kanser Kayıtları, in VIII. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi. 2014: Bodrum. s. 31.
12. Schneider DT, Calaminus G., Koch S, et al., Epidemiologic analysis of 1442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. Pediatr Blood Cancer, 2004. 42: s. 169-175.

13. Calaminus G, Nicholson J., Germ Cell Tumors. 6 ed. Cancer in Children Clinical Manegement ed. C.H. Stevens MCG, Biondi A 2012, New York: Oxford University Press
14. Isaacs Jr. H., Congenital and neonatal malignant tumors : A 28-year experience at Children's Hospital of Los Angeles. Am J Pediatr Hematol Oncol, 1987. 9: s. 121-129.
15. Frazier L.A., Weldon C., Amatruda J., Fetal and neonatal germ cell tumors. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2012. 17: s. 222-230.
16. Sagae S, Kudo R, Surgery for germ cell tumors. Semin Surg Oncol, 2000. 19: s. 76.
17. Talerman A., Germ cell tumours of the ovary, in Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman RJ, Editor. 1994, Springer Verlag: New York s. 849.
18. Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, et al., Malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol, 2000. 95: s. 128.
19. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al., Vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary. A Gynecologic Oncology Group Study (a final report)Cancer, 1985. 56: s. 243.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A., Cancer Statistics. CA Cancer J Clin, 2017. 67: s. 7.
21. Strohmeyer T, Reese D, Press M, et al. , Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. J Urol, 1995. 153(2): s. 511-515.
22. Pizzo P.A. and Poplack D.G., Principles and practice of pediatric oncology. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
23. Ablin A, Isaacs H., Germ Cell Tumors, in Principles and Practice of Pediatric Oncology., P.D. Pizzo PA Editor. 1989, JB Lippincott: Philadelphia. s. 713-732.
24. Brown NJ, Teratomas and yolk-sac tumors. J Clin Pathol, 1976. 29: s. 1021-1025.

25. Rescorla F.J., Pediatric Germ Cell Tumors Semin Surg Oncol, 1999. 16: s. 144-158.
26. Mann JR., Germ cell tumors, in Pediatric Oncology, P.P. Pinkerton R, Pieters R, et al, Editor. 2004, Oxford University Press. s. 433-447.
27. Norris HJ, Zikrin HJ, Benson WL., Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathological study of 58 cases. Cancer 1976. 37: s. 2359-2372.
28. Shu X.O., Nesbit M.E., Buckley J.D., et al, An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Children's Cancer Group (Canada, United States). Cancer Causes & Control 1995. 6: s. 187-198.
29. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC., Risk factors for cancer of the testis in young men. Int J Cancer, 1979. 23: s. 598-602.
30. Brown L.M., Pottern L.M., Hoover R.N., Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. Cancer Res 1986. 46: s. 4812-6.
31. Zhang Y., Graubard B.I., Longnecker M.P., Stanczyk F.Z., Klebanoff M.A., McGlynn K.A., Maternal Hormone Levels and Perinatal Characteristics: Implications for Testicular Cancer. Ann Epidemiol 2007. 17: s. 85-92.
32. Heck J.E., Park A.S., Qiu J. Cockburn M., Ritz B., An exploratory study of ambient air toxics exposure in pregnancy and the risk of neuroblastoma in offspring. Environ. Res., 2013. 127: s. 1-6.
33. Carozza S.E., Li B., Elgethun K., Whitworth R., Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States. Environ. Health Perspect, 2008. 116: s. 559-565.
34. Hall C., Ritz B., Cockburn M., Davidson T.B., Heck J.E., Risk of malignant childhood germ cell tumors in relation to demographic, gestational, and perinatal characteristics. The International Journal of Cancer Epidemiology, 2017. 46: s. 42-49.
35. Rutgers J.L., Scully R.S., Pathology of the testes in intersex syndromes. Diagn Pathol 1987. 4: s. 275-291.
36. Coutin A.S., Hamy A., Fondevilla M., et al., Pure 46XY gonadal dysgenesis. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1996. 25: s. 792-796.

37. Kota SK, Gayatri K, Pani JP, et al. . Indian J, Dysgerminoma in a female with Turner syndrome and Y chromosome material: A case-based review of literature. *Endocrinol Metab*, 2012. 16: s. 436-440.
38. Robboy S.J., Miller T., Donahoe P.K., et al., Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis: Perspective derived from a clinicopathologic analysis of twenty-one case. *Hum Pathol*, 1982. 13: s. 700-716.
39. Subbarao P., Bhatnagar V., Mitra D.K., The association of sacrococcygeal teratoma with high anorectal and genital malformations. *Aust NZ J Surg*, 1994. 64: s. 214-215.
40. Chaganti R., Houldsworth J., The sitogenetic theory of teh pathogenesis of human adult male germ cell tumors. *APMIS*, 1998. 106: s. 80-84.
41. Perlman E.J., Cushing B., Hawkins E., Griffin C.A., Cytogenetic analysis of chidhood endodermal sinus tumors : A Pediatric Oncology Group Study. *Pediatric Pathol* 1994. 14: s. 495-708.
42. Bussey K.J., Lawce H.J., Olson S.B. et al., Chromosome abnormalities of eighty one pediatric germ cell tumors : sex, age, site and histopathology related differences- a Children Cancer Group study *Genes Chromosomes Cancer* 1999. 25: s. 134-146.
43. Wu J.T., Book L., Sudar K., Serum alpha-fetoprotein levels (AFP) in normal infants *Pediatr Res*, 1981. 15: s. 50-52.
44. Mann J.R., Rescorla F., Robinson K., et al., The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000. 18: s. 3809-3818.
45. Silver S.A., Wiley J.M., Perlman E.J., DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. *Mod Pathol* 1994. 7: s. 951-956.
46. Murty V.V., Li R.G., Houldsworth J., et al., Allelic loss and somatic differentiation in human male germ cell tumors. *Oncogene*, 1994. 9(8): s. 2245-2251.

47. Murty V.V., Li R.G., Houldsworth J., et al., Frequent allelic deletions and loss of expression characterize the DCC gene in male germ cell tumors. *Oncogene*, 1994. 9(11): s. 3227-3231.
48. Blohm M.E., Vesterling-Horner D., Calaminus G., Gobel U., Alpha-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol*, 1998. 15: s. 135-42.
49. Germa J.R., Llanos M., Tabernero J.M., Mora J., False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer*, 1993. 72: s. 2491-4.
50. Bartlett N.L., Freiha F.S., Torto F.M., Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1991. 5: s. 1245-60.
51. Bloomer J.R., Waldman T.A., McIntire K.R., Klatskin K., Alpha-fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. *Jama* 1975. 233: s. 38-41.
52. Group IGCCC. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997. 15(2): s. 594-603.
53. Gobel U., Calaminus G., Schneider D.T., et al., Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie*, 2002. 25: s. 14-22.
54. Schwartz P.E., Morris J.M. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol*, 1988. 72(3, pt 2): s. 511-515.
55. Koshida K., Nishino A., Yamamoto H., et al., The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. *J Urol*, 1991. 146: s. 57-60.
56. Yoshida M., Koshiyama M., Konishi M., et al., Ovarian dysgerminoma showing high serum levels and positive immunostaining of placental alkaline phosphatase and neuron specific enolase associated with elevation of serum prolactin level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998. 81(1): p. 123-128.
57. Hempling R.E., Tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Clinical applications. Obstet Gynecol Clin North Am* 1994. 21(1): s. 41-61.
58. Altaras M.M., Goldberg G.L., Levin W., et al. The value of cancer antigen-125 as a tumor marker in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*, 1986. 25(2): s. 150-159.

59. Cushing B., Perlman E.J., Marina N.M., Castleberry R.P., Germ cell tumors, in Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo and P.D. pa, Editors. 2006, Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. s. 1116-1138.
60. Heifetz S.A., Cushing B., Giller R., et al., Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. Am J Surg Pathol, 1998. 22: s. 1115-1124.
61. Dehner L.P., Germ cell tumors of the mediastinum. Semin Diagn Pathol, 1990. 7(4): s. 266-284.
62. Kallis P., Treasure T., Holmes S., et al., Exocrine pancreatic function in mediastinal teratoma: an aid to preoperative diagnosis? Ann Thorac Surg, 1992. 54: s. 741-743.
63. Marina N.M., Cushing B., Giller R., et al., Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 1999. 17(7): s. 2137-2143.
64. Gobel U., Calaminus G., Engert J., et al., Teratomas in infancy and childhood. Med Pediatr Oncol, 1998. 31(1): s. 8-15.
65. Logothetis C.J., Samuels M., Trindale A., et al., The growing teratoma syndrome. Cancer, 1982. 50: p. 1629-1635.
66. Fredeicke J.R., Pediatric germ cell tumors. Seminars in Pediatric Surgery, 2012. 21: s. 51-60.
67. Talerman A., Germ cell tumors of the ovary, in Blaustein's pathology of female genital tract, K. RJ, Editor. 1987, Springer-Verlag: New York. s. 659.
68. Ho D.M., Liu H.C., Primary intracranial germ cell tumor. Pathologic study of 51 patients. Cancer, 1992. 70(6): s. 1577-1584.
69. Young R., Scully R., Germ cell tumors: nonseminomatous tumors, occult tumors, effects of chemotherapy in testicular tumors. 1990, Chicago: ASCP Press.
70. Hawkins E., Perlman E.J., Germ cell tumors in childhood: morphology and biology, in Pediatric neoplasia: morphology and biology, P. DM, Editor. 1996, Raven Press: New York. s. 297.

71. Ulbright T., Micheal H., Loehrer P., Donohue J.P., Spindle cell tumors resected from male patients with germ cell tumors: a clinicopathologic study of 14 cases. *Cancer*, 1990. 65: s. 148-56
72. Nakashima N., Fukatsu T., Angasaka T., Sobue M., Takeuchi J., The frequency and histology of hepatic tissue in germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1987. 11: s. 682-92
73. Belchis D.A., Mowry J., Davis J.H., Infantile choriocarcinoma. Re-examination of a potentially curable entity. *Cancer*, 1993. 72(6): s. 2028-2032.
74. Schneider D.T., Calaminus G., Wessalowski R., et al., Ovarian sex cord-stromal tumors in children and adolescents. *J Clin Oncol*, 2003. 21(12): s. 2357-2363.
75. Pizzo P.A., & Poplack, D. G, Germ Cell Tumors, in Principles and practice of pediatric oncology, T.A.O.D.T.S.E.J. Perlman, Editor. 2015, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. s. 2142-2196.
76. Harms D., Janig U., Gobel U., Gliomatosis peritonei in childhood and adolescence: clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. *Pathol Res Pract*, 1989. 184: s. 422-30.
77. Dehner L., Mills A., Talerma A, Billman GF, Krous HF, Platz CE., Germ cell neoplasms of head and neck soft tissues: a pathologic spectrum of teratomatous and endodermal sinus tumors. *Hum Pathol*, 1990. 21: s. 309-18
78. Harms D., Zahn S., Gobel U., et al., Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Padiatr* 2006. 218(6): s. 296-302.
79. Jorgensen N., Rajpert-De Meyts E., Graem N., et al. , Expression of immunohistochemical markers for testicular carcinoma in situ by normal human fetal germ cells. *Lab Invest*, 1995. 72(2): s. 223-231.
80. Manivel J., Reinberg Y., Niehans G.A., Fraley E.E., Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. *Cancer* 1989. 64: s. 715-20
81. Swamy R., Embleton N., Hale J. , Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn*, 2008. 28: s. 1048.

82. Rescorla F.J., Sawin R., Coran A.G., et al. , Long-term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Childrens Cancer Group. J Pediatr Surg 1998. 33: s. 171.
83. Schropp K.P., Lobe T., Rao B., et al. , Sacrococcygeal teratoma: the experience of four decades. J Pediatr Surg, 1992. 27: s. 1075.
84. Mahaur G.H., Sacrococcygeal teratomas CA Cancer J Clin, 1988. 38: p. 362.
85. Altman R.P., Randolph J., Lilly J.R., Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. J Pediatr surg, 1974. 9: s. 389-398.
86. Wilson R.D., Hedrick H., Flake A.W., et al. , Sacrococcygeal teratomas: prenatal surveillance, growth and pregnancy outcome. . Fetal Diagn Ther, 2009. 25: s. 15.
87. Batukan C., Ozgun M.T., Başbuğ M., First trimester diagnosis of sacrococcygeal teratoma using two- and three-dimensional ultrasound. J Clin Ultrasound 2011. 39: s. 160.
88. Roman A.S., Monteagudo A., Timor-Tritsch I., Rebarber A. , First-trimester diagnosis of sacrococcygeal teratoma: the role of three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2004. 23: s. 612.
89. Danzer E., Hubbard A., Hedrick H.L., et al., Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI. AJR Am J Roentgenol 2006. 187: s. 350.
90. Kirkinen P., Partanen K., Merikanto J., et al., Ultrasonic and magnetic resonance imaging of fetal sacrococcygeal teratoma. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;. 76: s. 917.
91. Quinn T.M., Hubbard A., Adzick N.S. , Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis J Pediatr Surg 1998. 33: s. 553.
92. Evans M.J., Danielian P., Gray E.S. , Sacrococcygeal teratoma: a case of mistaken identity. Pediatr Radiol, 1994. 24: s. 52.
93. Yu J.A., Sohaey R., Kennedy A.M., Selden N.R., Terminal myelocystocele and sacrococcygeal teratoma: a comparison of fetal ultrasound presentation and perinatal risk. AJNR Am J Neuroradiol 2007. 28: s. 1058.

94. Flake A.W., Fetal sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg*, 1993. 2: s. 113.
95. ED Sy, Filly R.A., Cheong M.L., et al. , Prognostic role of tumor-head volume ratio in fetal sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther* 2009. 26: s. 75.
96. Benachi A., Durin L., Vasseur Maurer S., et al., Prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: a prognostic classification. *J Pediatr Surg*, 2006. 41: s. 1517.
97. Makin E.C., Hyett J., Ade-Ajayi N., et al., Outcome of antenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: single-center experience (1993-2004). *J Pediatr Surg* 2006. 41: s. 388.
98. Hecher K., Hackeöler B., Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet* 1996. 347: s. 470.
99. Lam Y.H., Tang M.H., Shek T.W., Thermocoagulation of fetal sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn* 2002. 22: s. 99.
100. Paek B.W., Jennings R., Harrison MR, et al., Radiofrequency ablation of human fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Obstet Gynecol* 2001. 184: s. 503.
101. Roybal J.L., Mondenhauer J., Khalek N., et al., Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 2011. 46: s. 1325.
102. Göbel U., Scheneider D., Calaminus G., et al. , Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective analysis of 66 patients of the German cooperative protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol*, 2001. 19: s. 1943.
103. Calaminus G., Scheneider D., Bökkerink J.P., et al., Prognostic value of tumor size, metastases, extension into bone, and increased tumor marker in children with malignant sacrococcygeal germ cell tumors: a prospective evaluation of 71 patients treated in the German cooperative protocols Maligne Keimzelltumoren (MAKEI) 83/86 and MAKEI 89. *J Clin Oncol* 2003. 21: s. 78.
104. Kondagunta G.V., Motzer R., Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006. 24: s. 5493.

105. Andres M.M., Costa E., Canete A., Moreno L., Castel V., Solid ovarian tumours in childhood: a 35-year review in a single institution. *Clin Transl Oncol*, 2010. 12: s. 287-291.
106. Segelov E., Camphell J., Ng M, et al., Cisplatin-based chemotherapy for ovarian germ cell malignancies: the Australian experience. *J Clin Oncol* 1994. 12: s. 378.
107. Culine S, Lhomme C., Kattan J, et al. , Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol* 1997. 64: s. 160.
108. Taylor M.H., Depetrillo A., Turner A.R., Vinblastine, bleomycin, and cisplatin in malignant germ cell tumors of the ovary. *Cancer* 1985. 56: s. 1341.
109. Mayordomo J.I., Paz-Ares L., Rivera F., et al., Ovarian and extragonadal malignant germ-cell tumors in females: a single-institution experience with 43 patients. *Ann Oncol*, 1994. 5: s. 225.
110. Smith J.P., Rutledge F., Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. *Cancer* 1975. 36: s. 669.
111. Bafna U.D., Umadevi K., Kumaran C., et al., Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors? *Int J Gynecol Cancer* 2001. 11: s. 300.
112. Lovvorn H.N., Tucci L., Stafford PW., Ovarian masses in the pediatric patient. *Aorn J* 1998. 67: s. 568-76
113. Cronen P.W., Nagaraj H., Ovarian tumors in children. *South Med J*, 1988. 81: s. 464-8
114. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et all. , Children's Oncology Group (COG). Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescence: an intergroup study. *J Pediatr Surg*, 2004. 39: s. 424-9
115. Ablin A.R., Krailo M., Ramsay N.K., Malogolowkin MH, Isaacs H, Raney RB, et all. , Result of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1991. 9: s. 1782-1792.

116. Murugaesu N., Schmid P., Dancey G, et al., Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006. 24: s. 4862.
117. Giwercman A., Grindsted J., Hansen B., et al. , Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol*, 1987. 138: s. 1214-1216.
118. Exelby P., Testicular cancer in children. *Cancer* 1980. 45: s. 1803-9
119. Tseng A. Jr, Horning S., Freiha F.S., et al., Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer*, 1985. 56: s. 2534.
120. Ruston H.G., Belman A.B., Sesterhenn I., Patterson K., Mostofi F.K., Testicular spraing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*, 1990. 144: s. 726-30.
121. Cushing B., Giller R., Marina N., Results of surgery alone or surgery plus cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) in children with localised gonadal malignant germ cell tumor (MGCT): A Pediatric Intergroup result (POG 9049/CCG 8882). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997. 16: s. 511-515.
122. Donadio A.C., Motzer R., Bajorin D.F., et al. , Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol*, 2003. 21: s. 4285.
123. Ranganath P., Kesler K., Einhorn L.H., Perioperative Morbidity and Mortality Associated With Bleomycin in Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *J Clin Oncol* 2016. 34: s. 4445.
124. Billmire D., Vinocur C., Rescorla F., Colombani P., Cushing B., Hawkins E., et all., Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2003. 38: s. 315-8.
125. Bokemeyer C., Nichols C. R., Droz J.P. et al., Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: s. 1864-1873.
126. Lack E.E., Trawis W., Welch K.J., Retroperitoneal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathological study of 11 cases. *Cancer*, 1985. 56: s. 602-8.
127. Hoffman H.J., Otsubo H., Hendrick EB, et al., Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991. 74: s. 545.

128. Packer R.J., Cohen B., Cooney K., Intracranial germ cell tumors. *Oncologist*, 2000. 5: s. 312.
129. Osuka S., Tsuboi K., Takano S., Ishikawa E., Matsushita A., Tokuuye K., et al., Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. *J Neurooncol* 2007. 83: s. 71-79.
130. Brandes A., Pasetto L., Morfardini S., The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000. 26: s. 233-242.
131. Lanzkowsky P., Germ Cell Tumors, in *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology* J.L. Philip Lanzkowsky , Jonathan Fish, Editor. 2016, Elsevier: London. s. 555-567.
132. Tangir J., Zeltermann D., Ma W., Schwartz P.E., Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003. 101: s. 251.
133. Cushing B., Giller R., Cullen J.W., Marina N.M., et al., Randomized Comperison of Combination Chemotherapy with etoposide, bleomycine, and either high-dose or standart-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study- Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. . *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22: s. 2691-2700.
134. Bethesda MD., Childhood Extracranial Germ Cell Tumors Treatment (PDQ®) Health Professional Version, in *PDQ Pediatric Treatment Editorial*, 2017.
135. Schneider D.T., Hingelfeld E., Schwabe D, et al., Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol* 1999. 17(10): s. 3226–3233.
136. Schlatter M., Rescorla F., Giller R., et al., Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *Pediatr Surg Int*, 2003. 38: s. 319-24.
137. Loehrer PJ. Sr, Laurer R., Roth BJ., et al., Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med*, 1988. 109: s. 540.

138. Mandanas R.A., Saez R., Epstein R.B., et al., Long-term results of autologous marrow transplantation for relapsed or refractory male or female germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant* 1998. 21: s. 569.
139. Christopher J. Logothetis M., Melvin L., Samuels Md., The Growing Teratoma Syndrome. *Cancer*, 1982. 50: s. 1629-1635.
140. Leena Rose Johnson, S.S., Rema Prabhakaran Nair, Rari P. Mony³, Jiss Elizabeth Sebastian, Iqbal M. Ahamed, Growing Teratoma Syndrome Following Treatment for Immature Teratoma of Ovary-A Case Report and Review of Literature. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2016. 67(4): s. 295-298.
141. Smith H.O., et al., Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107: s. 1075-1085.
142. Arora R.S., et al. , Comparative incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in England 1979 to 2003. *Cancer*, 2012. 118: s. 4290-4297.
143. LoCurto M, Lumina F., Alaggio R., Cecchetto G., Almasio P., Indolfi P., Malignant germ cell tumors in childhood: Results of the first Italian cooperative study “TCG91”. *Med Pediatr Oncol*, 2003. 41: s. 417-425.
144. Greene M.H., Kratz C., Mai P.L., Mueller C., Peters J.A., Bratslavsky G., et a., Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*, 2010. 17: s. 109-21
145. Schneider D.T., Schuster A., Fritsch M.K., et al., Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. 34(1): s. 115-125.
146. Harms D, Jänig U., Germ cell tumours of childhood. *Virchows Archiv A*, 1986. 409: s. 223-239.
147. Pinkerton C.R., Malignant germ cell tumors in childhood. *Eu J Cancer* 1997. 33: s. 895-902.
148. Dieckmann K.P., Loy V., Petra B. , Prevalence of Bilateral Testicular Germ Cell Tumours and Early Detection Based on Contralateral Testicular Intra-epithelial Neoplasia. *British journal of urology* 1993. 71: s. 340-345.

149. Yang C., et al., Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution. *European journal of gynaecological oncology*, 2010. 32: s. 289-292.
150. Yalçın B., et al., Mediastinal germ cell tumors in childhood. *Pediatric hematology and oncology*, 2012. 29: p. 633-642.
151. Fresneau B. MD, Orbach D. MD, Faure-Contier C. MD, Verite C. MD, Castex M.P. MD, Kalfa N. MD, PhD, Martelli H. MD, PhD and Patte C., MD, Sex-Cord Stromal Tumors in Children and Teenagers: Results of the TGM-95 Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62: s. 2114-2119
152. Malogolowkin M.H., Mahour G.H., Krailo M., Ortega J.A. , Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience. *Pediatr Pathol*, 1990. 10: s. 231-41.
153. İnce D, Mutafoğlu K., Yenigülbüz F., et al. , Germ Hücreli Tümör Deneyimimiz, in 21. Ulusal Kanser Kongresi. 22-26 Nisan 2015: Antalya.
154. Schmidt P., et al., Results of the German studies (MAHO) for treatment of testicular germ cell tumors in children an update. *Klinische Padiatrie* 2001. 214: s. 167-172.
155. Nguyen H.A., Hanoi B.N., Characteristics of extracranial germ cell tumours in children at national hospital of pediatrics, Vietnam. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61: s. 295-295.
156. Vaysse C. et al., Ovarian germ cell tumors in children. Management, survival and ovarian prognosis A report of 75 cases. *Journal of pediatric surgery* 2010. 45: s. 1484-1490.
157. Mann J.R., et al., Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989. 63: s. 1657-1667.
158. Güler E., Kutluk T., Büyükpamukçu N., Çağlar M., Varan A., Akyüz C., Büyükpamukçu M., Testicular germ cell tumors in childhood: treatment results of 52 patients. *Pediatric hematology and oncology*, 2004. 21: s. 49-56.
159. Erdenen D.F., *Istanbul Tıp Dergisi*, 2007. 49(4): s. 5215-19
160. Suita S., Shono K., Tajiri T., Takamatsu T., Mizote H., Nagasaki A., et all. , Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment, and outcome. A

- report from the study group for pediatric solid malignant tumors in the Kyushu Area, Japan. *J Pediatr Surg*, 2002. 37: s. 1703-6131
161. De Backer A., Madern G.C., Oosterhuis J.W., Hakvoort-Cammel F, Hazebroek F.W.J., Ovarian germ cell tumors in children: A clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46: s. 459-464.
 162. Ries L. MD, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al., SEER Cancer Statistics Review 1975-2004, in National Cancer Institute. 2007: Bethesda, MD, s. 37.
 163. Cornejo K., Frazier M., Lee L., Kozakewich R.S., Young R.H. , Yolk Sac Tumor of the Testis in Infants and Children: A Clinicopathologic Analysis of 33 Cases. *The American journal of surgical pathology*, 2015. 39: s. 1121-1131.
 164. Mann J.R., Raafat F., Robinson K., Imeson J., Gornall P., Phillips M., et al., UKCCSG's germ cell tumour (GCT) studies: improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumours-carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1998. 30: s. 217-27.
 165. Lee S.C., Chun Y., Jung S.E., Park K.W., Kim W.K., Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony abnormality, and presacral mass--a review of 11 cases. *J Pediatr Surg*, 1997, 32: s. 58-61.
 166. Yoneda A., Usui N., Taguchi T., Kitano Y., et al. , Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatric Surgery International*, 2013. 29: s. 1119-1125.
 167. Özyörük D., MD, Demir H.A., MD, Emir S., MD, Haberal A.N., MD, Buğdaycı M., MD ve Ötkün İ., MD, Primary Ovarian Malignant Melanoma Arising in Teratomatous Component of Mixed- Germ Cell Tumor in a Child: Case report. *Pediatric Hematology and Oncology* 2014. 31: s. 362-365.
 168. Gupta D., Deavers M., Silva E.G., et al. , Malignant melanoma involving the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(6): s. 771-780.
 169. De Wit R, Roberts J., Wilkinson P.M., de Mulder P.H., Mead G.M., Fosså S.D., Cook P., de Prijck L., Stenning S., Collette L., Equivalence of three or

- four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.*, 2001. 19(6): s. 1629-40.
170. O’Sullivan J.M., Huddart R.A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D.P., Horwich A., Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Annals of Oncology* 2003. 14: s. 91-96.
171. Moss P.E., Hickman S., Harrison B.R., Ototoxicity associated with vinblastine. *Ann Pharmacother*, 1999. 33(4): s. 423-5.
172. Gezen F., İş M., Moyamoya Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006. 2(16): s. 180-4.
173. Emir S., Ergen S., Keyik B., Güler E., Köse G., Moyamoya Disease in a Child with Germ Cell Tumor. *Turkish J Pediatr Dis*, 2013. 7(1): s. 63-65.
174. Baranzelli M.C., Kramar A., Bouffet E., et al., Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999. 17: s. 1212-1218.
175. Gerl A, Clemm C., Lamerz R, et al. , Cisplatin based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumors, a single institution experience. *Cancer* 1996. 77: s. 526-532.
176. Büyükpamukçu M., Varan A., Küpeli S., Ekinci S., Yalcin S., Kale G., Akyüz C., Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in children: a 30-year experience from a single institution. *Tumori* 2012. 99: s. 51-56.