

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERM HÜCRELİ TÜMÖR
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZELİHA DEMİRTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. F. GÜÇLÜ PINARLI

ANKARA

MAYIS 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERM HÜCRELİ TÜMÖR
OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZELİHA DEMİRTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. F. GÜÇLÜ PINARLI

ANKARA

MAYIS 2011

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Embriyogenez ve Histogenez	4
2.3. Çevresel Faktörler	7
2.4. Predispozan Sendromlar	8
2.4.1. İnmemiş Testis	8
2.4.2. Disgenetik Gonad	9
2.5. Genetik ve Moleküler Biyoloji	10
2.5.1. Adolesan Testis Tümörlerinin Genetik Karakteristikleri	11
2.5.2. Adolesan Over Tümörlerinin Genetik Karakteristikleri	11
2.5.2.1. Matür teratom	11
2.5.2.2. İmmatür teratom	12
2.5.2.3. Over Kaynaklı Maliyn Germ Hücreli Tümörler	12
2.5.3. Adolesan Ekstragonadal Germ Hücreli Tümörlerin Genetik Karakteristikleri	12
2.5.4. Erken Çocukluk Döneminde Germ Hücreli Tümörlerin Genetik Karakteristikleri	13
2.6. Patoloji	14
2.6.1. Teratom	14
2.6.1.1. Matür Teratom	15
2.6.1.2. İmmatür Teratom	15
2.6.1.3. Maliyn Teratom	16
2.6.2. Yolk Sak Tümörü	16
2.6.3. Germinom	17
2.6.4. Embriyonal Karsinom	17
2.6.5. Koryokarsinom	18
2.6.6. Gonadoblastom	18
2.6.7. Poliembriyom	18
2.6.8. Mikst Maliyn Germ Hücreli Tümörler	19
2. 7. Germ Hücreli Tümörlerle Birlikte Görülen Patolojik Bulgular	19
2.7.1. Gliomatozis Peritonei	19
2.7.2. İntratubuler Germ Hücre Neoplazisi	19
2.8. Tümör Belirteçleri	20
2.8.1. Alfa Fetoprotein	20
2.8.2. İnsan Korionik Gonadotropin	21

2.8.3. Laktat Dehidrogenaz	22
2.8.4. Plasental Alkalen Fosfataz	23
2.9. Klinik Özellikler	23
2.9.1.Over Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	24
2.9.1.Testiküler Germ Hücreli Tümörler	28
2.9.3. Ekstragonadal Tümörler	32
2.9.3.1. Sakrokoksiks Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	32
2.9.3.2. Mediasten Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	36
2.9.3.3. Kranial Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	38
2.9.3.4. Retroperitoneal Germ Hücreli Tümörler	40
2.10. Germ Hücreli Tümörlerin Klinik ve Laboratuar Olarak	41
Değerlendirilmesinde Gerekli Olan Tetkikler	
2.11. Germ Hücreli Tümörlerde Tedaviye Genel Bakış	43
2.11.1. Germ Hücreli Tümörlerde Kemoterapi	43
2.12. Hedef Tedaviler	49
2.13. Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri	50
2.14. Relaps	52
2.15. Prognoz	53
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
4. BULGULAR	57
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ	107
7. KAYNAKLAR	110
8. ÖZET	132
9. SUMMARY	134
10. ÖZGEÇMİŞ	136

KISALTMALAR

AFP	Alfa-Fetoprotein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
β -hCG	Beta- insan korionik gonadotropin
COG	Children Oncology Group
FDG PET	Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GHT	Germ Hücreli Tümör
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
i(12)p	izokromozom 12p
JEB	Karboplatin, Etoposid, Bleomisin
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LH	Lüteinize Edici Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OSK	Olaysız Sağ Kalım
PEB	Sisplatin, Etoposid, Bleomisin
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PLAP	Plasental Alkalen Fosfataz
PVB	Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin
RT	Radyoterapi
SK	Sağ Kalım
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TSPY	Testis Spesifik Protein Y
USG	Ultrasonografi
VAC	Vinkristin, Aktinomisin D, Siklofosfamid

TABLÖLAR

Tablo 1	Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümörlerinin Sınıflandırılması	14
Tablo 2	Süt Çocuklarında Normal Serum AFP Değerleri	21
Tablo 3	Maliyn Over Germ Hücreli Tümörlerinde Cerrahi Yaklaşım	26
Tablo 4	Çocukluk Çağındaki Overin Germ Hücreli Tümörlerinin Evrelendirilmesi (COG)	26
Tablo 5	Testis Germ Hücreli Tümörlerinde COG Evreleme Sistemi	30
Tablo 6	Ekstragonadal Germ Hücreli Tümörlerin COG Evrelendirilmesi	35
Tablo 7	Pediyatrik Germ Hücreli Tümörlerde Standart Tedavi Rejimleri	45
Tablo 8	Pediyatrik Germ Hücreli Tümörlerde Tedavi Yaklaşımı	47
Tablo 9	Tanı Yaşlarına Göre Olguların Cinsiyetlerinin Dağılımı	57
Tablo 10	Cinsiyete Göre Tümör Histopatolojilerinin Dağılımı	59
Tablo 11	Tanı Yaş Gruplarına Göre Tümör Histopatolojilerinin Dağılımı	60
Tablo 12	Tümör Histopatolojisine Göre Tanıdaki Yaş Dağılımı	61
Tablo 13	Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre Olguların Tanı Yaşı	62
Tablo 14	Tümörün Histopatolojisine Göre Primer Yerleşim Yeri	63
Tablo 15	Tümör Histopatolojisinin Evreye Göre Dağılımı	64
Tablo 16	Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	65
Tablo 17	Yaş Gruplarına Göre AFP ve LDH Düzeyleri	66
Tablo 18	Tümör Histopatolojisine Göre AFP Düzeyleri	67
Tablo 19	Metastaz Görülen 17 Olgunun Metastaz Bölgeleri	68
Tablo 20	Histopatolojiye Göre Metastaz Görülme Durumu	69

Tablo 21	Olguların Başvuru Yakınmaları	69
Tablo 22	Yakınmaların Başlangıcı ile Başvuru Arasında Geçen Süre	70
Tablo 23	Tümörün Yerleşim Yerine Göre Uygulanan Cerrahi Yöntemi	70
Tablo 24	Tümörün Yerleşimine Göre Uygulanan Cerrahi	71
Tablo 25	Tanıda Total Cerrahi Uygulanan Olguların Histopatolojileri	72
Tablo 26	Tümör Histopatolojisine Göre Kemoterapi Protokolleri	74
Tablo 27	Olguların Histopatoloji ve Yerleşim Bölgelerine Göre Rekürrens Görülme Durumu	77
Tablo 28	Histopatolojiye Göre Olguların Son Durumları	80
Tablo 29	Tanıda Total Cerrahi Yapılabilen Olguların Son Durumları	81
Tablo 30	Metastaz Bölgelerine Göre Sağ Kalım Analizi	88
Tablo 31	Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Sağ Kalım Üzerine Etkisi	90

ŞEKİLLER

Şekil 1	Germ Hücreli Tümörlerin Histogenenezi	7
Şekil 2	Sakrokoksigeal Germ Hücreli Tümörlerde Pelvik Uzanıma Göre Sınıflandırma	34
Şekil 3	Germ Hücreli Tümörlerde Tanı-Tedavi	48
Şekil 4	Olguların Histopatolojilerine Göre Dağılımı	59
Şekil 5	Germ Hücreli Tümörlerin Primer Yerleşim Bölgeleri	61
Şekil 6	Olguların evreleri	63
Şekil 7	Olguların Genel Sağ Kalım Grafiği	82
Şekil 8	Olguların Olaysız Sağ Kalım Grafiği	83
Şekil 9	Olguların Histopatolojisine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği	84
Şekil 10	Olguların Evrelerine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği	86
Şekil 11	Cerrahi Müdahale Durumuna Göre Sağ Kalım Grafiği	87
Şekil 12	Tanıda Metastazı Olan ve Olmayan Olguların Olaysız Sağ Kalım Grafiği	88
Şekil 13	Olguların Rekürrens Görülme Durumuna Göre Sağ Kalım Grafiği	89

GİRİŞ

Ovum ya da sperm oluşumu için koşullanmış germ hücre serilerinden gelişen tümörler germ hücreli tümörler (GHT) olarak adlandırılır. Germ hücreli tümörler öncül germ hücrelerinden köken alır ve çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar. On beş yaş altında malignite tanısı alan olguların %3,5'i germ hücreli tümördür. Ergenlik dönemi ile birlikte özellikle gonadal germ hücreli tümör insidansında artış görülür. Bu dönemde germ hücreli tümörler, malignite tanısı alan olguların %16'sını oluşturur. Tüm germ hücreli tümörlerin %20'si malignindir (1-3). İnterseks olgularında gonadlarda gonadoblastom gelişme riski, inmemiş testisli hastalarda da normal kişilere oranla testis kanseri riski 30-50 kat artmıştır (4). Çocukluk çağı GHT'leri en sık olarak sakrokoksigeal bölgede, ikinci sıklıkta overde yerleşim gösterirler. 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 (2,3).

Germ hücreli tümörlerin tanısında tümör belirteçlerinin rolü iyi bilinmektedir. En sık kullanılan tümör belirteçleri olan Alfa-feto-protein (AFP) ve β - insan korionik gonadotropin (β -hCG), tanıda, tedaviye yanıtın takibinde, rezidüel ya da ilerleyici hastalığın varlığını göstermede kullanılırlar (2,3).

Germ hücreli tümörlerin tedavisi yaşa, yerleşim bölgesi ve histopatolojik tanıya göre farklılık göstermektedir. Teratom gibi beniyin tümörlerin tedavisinde total cerrahi eksizyon yeterli iken, malign tümörlerde tanı anında cerrahi rezeksiyon küçük tümörlerde ve komplikasyon olasılığı düşük olgularda

yapılabilir. Total eksizyonu güç olan maliyn tümörlerde, metastatik hastalık varlığında, organ disfonksiyonu olasılığında ve vital yapıların risk altında olduğu durumlarda etkili kemoterapi seçeneği bilindiğinden, cerrahi rezeksiyondan önce kemoterapi uygulanması önerilir. Bu durumda tanısal amaçlı biyopsi alınmasını takiben neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında da gecikmiş primer rezeksiyon uygun bir tedavi yöntemi olacaktır (4). Gerek erişkin gerek ise çocuklarda germ hücreli tümörlerin standart tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi protokolü BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin)'dir (1).

Germ hücreli tümörlerde tam klinik remisyon yaşa göre normal düzeyde tümör belirteçleri ile birlikte şüpheli rezidüel kitlenin olmaması olarak tanımlanır. Prognozu belirleyen en önemli faktörler, histopatoloji, primer tümör yerleşimi ve tümör evresidir. Germ hücreli tümörlerin tedavisine sisplatinin girmesi ile birlikte prognozda belirgin bir iyileşme görülmüştür. Sisplatin sonrası dönemde tümörün tam rezeksiyonu en önemli prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır. İleri evre tümörlerde preoperatif kemoterapi sonrası tam rezeksiyon sağlanabilmektedir. Sisplatin içeren protokollerin kullanıma girilmesi ile yaşam oranı %90'lara çıkmıştır (2,4,5).

Bu çalışma ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilen germ hücreli tümörlü hastaların epidemiyolojik ve klinik verilerini saptamak, uygulanan cerrahi yöntemleri ve kemoterapi protokollerini değerlendirmek, yaşam oranlarını ve geç sekenleri belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Germ hücreli tümörler tüm çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluşturur. On beş yaş altı çocuklarda her yıl 5,4/1.000.000 yeni germ hücreli tümör vakası görülmektedir (3).

Çocukluk döneminde germ hücreli tümörler bimodal dağılım gösterir. Çocukluk çağı GHT'lerinde ilk pik yenidoğan döneminde, ikinci pik ise pubertal dönemde izlenir. Yenidoğan döneminde en sık olarak teratom gözlenir; bu yaş grubunda maliyn germ hücreli tümörleri nadirdir. Dört-on bir yaşları arasında germ hücreli tümörün insidansı düşük seyredir. Pubertal dönemde GHT sıklığında artış görülür. Bu artış özellikle gonadal germ hücreli tümörlerdedir. Testiküler germ hücreli tümörler her yaş grubunda over yerleşimli germ hücreli tümörlere göre daha sık izlenmekle beraber, bu fark özellikle pubertal dönemde belirginleşir. Ekstragonadal GHT insidansı da erkek çocuklarda puberte döneminde artar, ancak bu artış gonadal tümörlerde görülen artış kadar yüksek değildir. Kız çocuklarda ise pubertal dönemde ekstragonadal GHT sıklığında artış görülmez, yenidoğan dönemi haricinde kız çocuklarında ekstragonadal GHT nadirdir (3,5,6).

Germ hücreli tümör insidansı yaş, cinsiyet, histopatolojiye göre değişiklik gösterir. Erkek çocuklarda germ hücreli tümör insidansı (12,0/milyon) kız çocuklara (11,1/milyon) göre hafifçe yükseklik gösterir. Yenidoğan döneminde kız çocuklarında germ hücreli tümör insidansı erkek çocuklara göre daha yüksektir. Süt çocukluğu döneminden itibaren erkek çocuklardaki GHT insidansı

artar ancak puberte öncesi dönemde tekrar kız çocuklarında GHT insidansı yükselir. Puberte ile birlikte artan testiküler GHT etkisi ile erkek çocuklarında görülen GHT sıklığı kız çocuklarından yüksek olarak izlenir (3,6).

Tümörün histopatolojisi de yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan ve küçük çocuklarda teratom ve yolk sak tümörü daha sık izlenirken, peripubertal dönemde yolk sak tümörünün yanı sıra embriyonal karsinom, koryokarsinom, germinom daha sıklıkla görülen germ hücreli tümörlerdir (1,6).

Yerleşim yerine göre gonadal GHT, ekstragonadal GHT'lere göre daha sık görülür. Erkek çocuklarda görülen GHT'lerin %15'i, kız çocuklarında ise %33'ü ekstragonadal yerleşimli tümörlerdir. Ekstragonadal tümör insidansı erkek çocuklarda puberte ile birlikte artış gösterir (1,6).

Germ hücreli tümör insidansında zaman içinde de artış dikkati çekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1975-1979 yılları arasında 15 yaş altında 3,7/1.000.000 çocukta GHT tanısı alırken, 1990-1995 yılları arasında 5,4/1.000.000 çocukta GHT bildirilmiştir (3).

2.2. Embriyogenez ve Histogenez

Germ hücreli tümörler, heterojen bir grup olmalarına karşın, primordial germ hücresi olarak isimlendirilen ortak bir öncül germ hücresinden köken alan tümörlerdir. Öncül germ hücreleri hem embriyonik hem de stromal yapılara farklılaşma kapasitesine sahip, sperm ve ovumu oluşturmaya yönelmiş totipotent hücrelerdir (1). Embriyonik hayatın dördüncü haftasında ilk germ hücreleri ekstraembriyonik yolk sakda görülür. Orta ve dorsal mezenter boyunca migrasyon

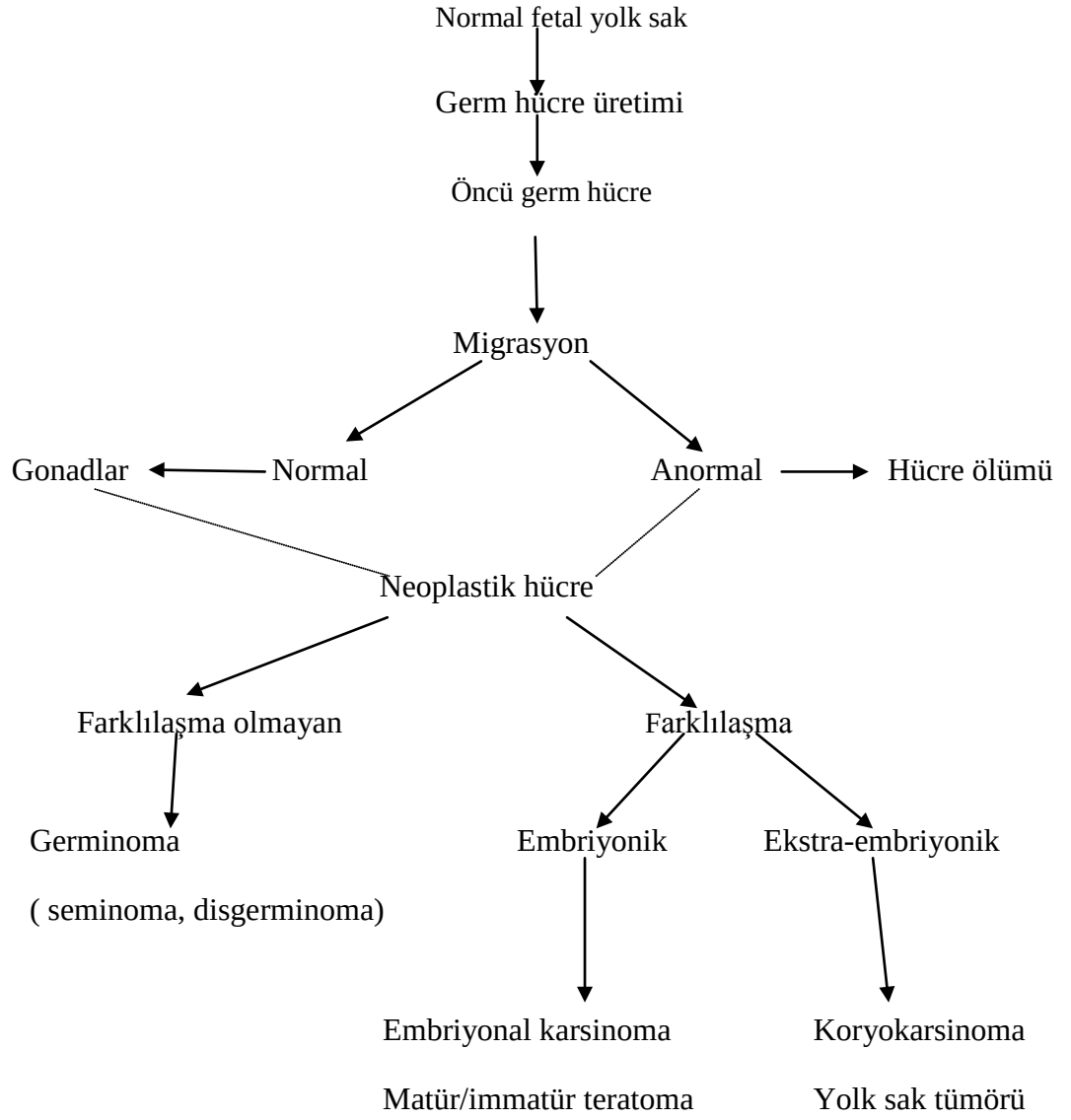
göstererek altıncı haftada gonadal çıkıntıya ulaşır. Bu bölgede bulunan çöломik epitel çoğalmaya başlar ve altta bulunan mezenşimi kaplayarak primitif seks kordları oluşturur. Öncül germ hücreleri seks kordları tarafından çevrelenerek farklılaşmamış gonadı oluşturur. Her iki cinstе benzer şekilde gelişen farklılaşmamış gonad, bu aşamadan sonra genetik cinsiyete göre gelişimine devam eder. Erkeklerde Y kromozomunda bulunan testis-belirleyici SRY geni gonadın testis yönünde farklılaşmasını sağlar. Gelişimin sekizinci haftasında testosteron üreten Leydig hücreleri oluşur, dördüncü ayda seks kordu, germ hücreleri ve destekleyici Sertoli hücrelerini içermektedir. Leydig hücrelerinden salınan testosteron üretimi dış genital yapıların erkek cinsiyeti yönünde farklılaşmasını sağlarken, sertoli hücrelerinden salınan anti-müllerian faktör iç genital yapıların dişi cinsiyet yönünde farklılaşmasını önler. 46,XX kromozom yapısı içeren kızlarda SRY geninin olmaması sonucu farklılaşmamış gonad over yönünde gelişir (6-9).

Öncül germ hücreleri, hücre membranlarında c-kit reseptörü eksprese eder. Germ hücrelerinin migrasyon yolu boyunca giderek artan konsantrasyonda c-kit ligandı (kök hücre faktörü) eksprese edilir. Bu gradiyent farkı germ hücrelerini kök hücre faktörünün en yoğun olarak bulunduğu gonadal kabartıya yönlendirir. Migrasyon sırasında germ hücrelerinin canlılığı c-kit ile kök hücre faktörünün uygun ilişkisi ile sağlanır. Öncül germ hücrelerinde c-kit eksprese edilmeyen hayvan modellerinde germ hücrelerinin gonadal migrasyonunun ve proliferasyonunun düzenli olmadığı gözlenmiştir. Ekstragonadal germ hücreli

tümörlerin aberan migrasyon gösteren bu öncül hücrelerden geliştiği düşünülmektedir (6-9).

Gonadlar neoplastik potansiyeli olan üç hücre türü içerir. Germ hücrelerinden germ hücreli tümörler gelişir. Seks kordu oluşturan hücrelerden testiküler Sertoli veya Leydig hücreli tümör, ovarian granüloza hücreli tümör gibi stromal tümörler, overi kaplayan çöломik epitelden epitelyal neoplaziler gelişebilir. Embriyonik ve fetal hayatta gonadların anormal gelişimi, germ hücreli tümörlerin gelişiminde risk oluşturan kriptorşidizm ve gonadal disgeneziye yol açabilir (1,6).

Tümörün köken aldığı germ hücrelerinin gelişim evresine ve embriyonik-stromal dokulara farklılaşma kapasitesine göre farklı germ hücreli tümörler oluşur. Hücre germinal dönemde kalabileceği gibi embriyonal ya da ekstraembriyonal diferansiyasyon gösteren hücrelere de dönüşebilir. Embriyonal farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden embriyonal karsinom ve teratomlar oluşurken, embriyo dışı yapılara farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden koryokarsinoma ve endodermal sinüs tümörü, farklılaşma kapasitesine sahip olmayan ilkel germ hücrelerinden ise germinomlar gelişir (1). Germ hücreli tümörlerin histogenezini gösteren şema Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Germ Hücreli Tümörlerin Histogenenezi (10)

2.3. Çevresel Faktörler

Yıllar içinde artan germ hücreli tümör insidansı (3), tümör gelişiminde çevresel faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Germ hücreli tümör gelişimiyle ilgili bir hipoteze göre, prenatal dönemde yüksek maternal östrojen maruziyeti gonadal gelişimi etkileyerek germ hücreli tümör gelişiminde rol oynayabilir. Gebelik döneminde dietilstilbesterol kullanan annelerin erkek çocuklarında testiküler GHT için risk faktörü olduğu bilinen kriptorşidizmde artış

görülür (11). Benzer şekilde östrojen seviyesinin yüksek olduğu hiperemezis gravidarumu olan annelerin bebeklerinde GHT riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (12,13). Artan maternal östrojen seviyeleri ile ilişkili olan artmış doğum ağırlığı ile birlikte testiküler GHT riskinde de artış izlenir (14). 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 (15). Children Oncology Group (COG) tarafından yapılan bir çalışmada annenin eksojen hormon maruziyeti ile çocukluk çağı GHT arasında ilişki saptanmamıştır. Gebelikte hiperemezis, preeklampsi, hipertansiyon, östrojen seviyesi, doğum ağırlığı ile GHT riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (16).

2.4. Predispozan sendromlar

2.4.1. İnmemiş Testis

Genel popülasyonda inmemiş testis insidansı %0,4 iken testiküler maliynite olan olgularda inmemiş testis oranı %3,5- %12'dir. İnmemiş testisli hastalarda normal kişilere oranla testis kanseri riski 30-50 kat artmıştır (17). İntraabdominal yerleşimli testislerde bu oran daha da yüksektir (18). 2009'da yayınlanan bir meta-analiz sonucuna göre inmemiş testis olgularında aynı taraflı testiste maliynite gelişimi için relatif risk 6,3 iken karşı taraf inmiş testiste maliynite relatif riski 1,74 olarak saptanmıştır (19). İnmemiş testis olgularında testiküler maliynite riskindeki artışın sebebi tam olarak bilinmemekle beraber bu konuda iki görüş vardır. İntraabdominal yerleşimli testisin karşılaştığı daha yüksek sıcaklığın testiküler maliyniteye yol açabileceği öne sürülmüştür. Diğer bir

görüş ise inmemiş testise sebep olan faktörlerin aynı zamanda testiküler maliyniteye de sebep olduğu görüşüdür. On iki yaşından sonra orşiopeksi yapılan ya da inmemiş testis nedeniyle tedavi almayan olgularda, prepubertal dönemde orşiopeksi yapılan olgulara göre testiküler maliynite 2-6 kat daha sık izlenir (20). İnmemiş testiste görülen maliyn transformasyon daha çok seminom yönündeyken, düzeltilmiş inmemiş testiste ve skrotal testiste görülen maliyn dejenerasyon daha çok non-seminomatözdür (20).

2.4.2. Disgenetik Gonad

Seks kromozomu anomalileri olan kişilerde gonad gelişimi de anormal seyreder, disgenetik gonad oluşur ve bu olgularda fenotipik olarak cinsiyet ayrımında güçlükler gözlenir. Benzer şekilde genetik olarak 46,XY kromozom yapısında olup önceleri erkek psödohermafrodizm olarak tanımlanan olgularda anormal gonad gelişimi sonucu genital organların gelişimi de yetersizdir. Bu olgularda gonadlardan en az biri ya disgenetik gonaddır ya da çizgi gonad şeklinde bulunmaktadır. Parsiyel ve saf gonadal disgenezi olgularında gonadoblastom riski artmıştır. Gonadoblastom; yolk sak tümörü, immatür teratom ve koryokarsinoma transforme olabilen bir in situ germ hücreli tümördür. Disgenetik gonad olgularında, gonadoblastom riski Y kromozomu veya Y kromozom parçacığı bulunması ile ilişkilidir (21,22). Y kromozomunun sentromer bölgesine yakın bir alanda tanımlanan *Gonadoblastom Duyarlı Bölge* diğer pek çok gen ile beraber *Testis Spesifik Protein Y (TSPY)* içerir (23). TSPY erkek kök germ hücre çoğalma ve farklılaşmasında rol alır. Gonadoblastom, testiküler karsinoma in situ, seminom olgularında ektopik olarak TSPY ifade edilir. Ektopik

TSPY aktivitesi, anormal protein sentezini uyarır ve hücre proliferasyonunu artırır. Çalışmalar TSYP'nin onkogeneizde rolü olduğunu düşündürmektedir (24-26).

Gonadal disgenezisi olan olgularda ise 20 yaşında %10 olan maliynite gelişme riski 30 yaşında %19'a çıkmaktadır (27). Turner sendromu X kromozomunda kısmi ya da total kayıp sonucu 45,X karyotipi ile karakterize bir sendromdur. Etkilenen kızların overleri çizgi gonad şeklindedir. Turner sendromu olgularının bir kısmında Y kromozom parçacıkları bulunabilir. Bu olgularda gonadoblastom riski artmıştır (28). Klinefelter sendromu fazla X kromozomu varlığıyla 47,XXY karyotipe sebep olan bir sendromdur. Bu olgularda anormal testiküler gelişim ve infertilite görülür. Bunun yanı sıra, Klinefelter Sendromu olgularında ekstragonadal germ hücreli tümör riski de artmıştır. (29,30). Androjen duyarsızlığı sendromları, karyotipik olarak XY yapısına sahip fenotipik olarak dişi olgulardan oluşan sendromlardır. Bu olgularda abdominal, inguinal veya nadiren labial yerleşimli kriptorşidik testislerde gonadoblastom riski artmıştır. Androjen duyarsızlığı olgularında maliynite gelişme riski 20 yaşında %3,6 iken 30 yaşında bu risk %22'ye çıkmaktadır (27). Maliynite riski nedeniyle gonadal disgenezisi olan çocuklarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir (6,31).

2.5. Genetik ve moleküler biyoloji

Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri heterojen yapıları ile genetik ve moleküler yönden de dört kategoriye ayrılırlar: süt çocuğu GHT, adolesan testis tümörleri, adolesan over tümörleri ve adolesan ekstragonadal tümörler.

2.5.1. Adolesan testis tümörlerinin genetik karakteristikleri:

Adolesan testis tümörleri histolojik olarak heterojen bir grup olmasına karşın genetik özellikleri göz önüne alındığında nispeten homojen özellikler gösterirler. Erişkin maliyn germ hücreli tümörlerdeki sitogenetik çalışmalar %80'den fazla olguda 12p izokromozomu [i(12p)] göstermiştir (32). İzokromozom 12p, kromozom 12'nin kısa kolunun iki kopyasından oluşur; i(12p)'nin GHT'nin öncü lezyonu olan intratubuler maliynitelerde görülmemesi, 12p amplifikasyonunun GHT patogeneğinde geç evrede gerçekleştiğini düşündürür. Testiküler germ hücreli tümörlerde ayrıca kromozom 4, 5, 11, 13, 18 ve Y kromozomunda kayıp, kromozom 7, 8, 12 ve X'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 (33-36).

2.5.2. Adolesan over tümörlerinin genetik karakteristikleri:

Over kaynaklı germ hücreli tümörlerin genetik yapısı testis kaynaklı GHT ile karşılaştırıldığında oldukça komplekstir ve matür teratom, immatür teratom, overin maliyn germ hücreli tümörleri olmak üzere ayrı başlıklarda incelenir.

2.5.2.1. Matür teratom:

Sitogenetik olarak 325'den fazla over kaynaklı matür teratom değerlendirildiğinde %95'inin karyotipik olarak normal olduğu görülmüştür. Bu tümörlerin %5'inde ise olgudan olguya farklı olmak üzere kromozom kazanımları

gösterilmiştir. Moleküler lokus çalışmalarında matür over tümörlerinin önemli bir kısmının mayoz bölünmeye başladığı ancak tamamlamadığı görülmüştür (37,38).

2.5.2.2.İmmatür teratom:

Over kaynaklı immatür teratomlar genetik olarak heterojen bir gruptur. Kromozomal anormallikler matür teratomlara göre daha sık görülür. Over immatür teratomlarında da i(12p) tanımlanmıştır. Sitogenetik olarak anormallik gösteren immatür teratomlarda rekürrens daha sık izlenir. Karyotipik olarak normal olan olgularda ise rekürrens gözlenmemiştir (39-42). İmmatür teratomların histolojik evresi ile DNA içeriği arasında korelasyon izlenir. Grade 1 ve 2 tümörler diploid iken, grade 3 tümörler anöplid olarak izlenir (43).

2.5.2.3.Over kaynaklı maliyn germ hücreli tümörler:

Adolesan maliyn germ hücreli tümörlerinin büyük çoğunluğu anöplididir. Yaklaşık olarak %75'i i(12p), %42'si 21. kromozomda, %32'si ise 1q'da kazanım; %25'i 13. kromozomda, %42'si 8. kromozomda kayıp içerir (44-46). Over kaynaklı germ hücreli tümörlere topluca bakıldığında; overin maliyn germ hücreli tümörlerinin testiküler germ hücreli tümörlere benzer moleküler özellikler gösterdiği, ancak immatür ve matür teratomların farklı mekanizmalar ile geliştiği görülür.

2.5.3. Adolesan ekstragonadal germ hücreli tümörlerin genetik karakteristikleri:

Ekstragonadal GHT'lerin öncül germ hücrelerin migrasyonunda defekt sonucunda geliştiği düşünülür. Diğer bir hipotez ise, normal farklılaşmayı

düzenleyen embriyonik kontrol mekanizmalarından kaçan totipotent embriyonal hücrelerden geliştiği yönündedir (47,48).

Büyük çocuklarda ekstragonadal germ hücreli tümörler sıklıkla mediasten ve merkezi sinir sistemi yerleşimlidir. Merkezi sinir sistemi teratomlarının sitogenetik incelemesinde sıklıkla seks kromozomu anomalileri gözlenir. Bu anomaliler genellikle X kromozom sayısında artma şeklindedir. Bazı pineal germinomlarda i(12p) tanımlanmış, ancak pineal teratomda i(12p) gözlenmemiştir. Diploidi, tetraploidi, izokromozom 12p mediastinal germ hücreli tümörlerde de gösterilmiştir (49,50).

2.5.4.Erken çocukluk döneminde germ hücreli tümörlerin genetik karakteristikleri:

Erken çocukluk dönemi germ hücreli tümörlerinde adolesan germ hücreli tümörlerinden farklı genetik özellikler izlenir. Adolesan teratomlarında sıklıkla sitogenetik anomaliler izlenirken, erken çocukluk döneminde testiküler ve ekstragonadal teratomlarda genellikle sitogenetik anomali saptanmaz. Erken çocukluk döneminde görülen yolk sak tümörlerinde kromozom 1p, 3p ve 20q'da kazanım, kromozom 1p ve 6q ve 18q'da kayıp bildirilmiştir (50,51).

2.6. Patoloji:

Germ hücreli tümörlerin sınıflamasında International Working Classification'a göre sınıflama Tablo 1 'de verilmiştir (52).

Tablo 1. Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümörlerinin Sınıflandırılması (52)

- 1) Germinom
 - a) İnvazif olmayan (intratubuler germ hücreli neoplazi)
 - b) İnvazif (germinom, disgerminom)
- 2) Teratom
 - a) Matür
 - b) İmmatür
 - c) Maliyn teratom (germ hücreli olmayan bir maliyn hücre bileşeni olan teratom)
- 3) Embriyonal karsinom
- 4) Endodermal sinüs tümörü (yolk sak tümörü)
- 5) Koriokarsinom
- 6) Gonadoblastom
- 7) Poliembriyom
- 8) Mikst maliyn germ hücreli tümör (birden fazla maliyn germ hücre komponenti içeren)

2.6.1. Teratom:

Teratomlar her üç germ yaprağına (endoderm, ektoderm, mezoderm) ait dokular içeren tümörlerdir. Tümör tamamen matür dokuları içeriyorsa “matür teratom”, beraberinde immatür doku da içeriyorsa “immatür teratom” olarak adlandırılır. Matür teratom diyebilmek için, tüm tümörün immatür nöral elemanlar ya da maliynite odağı içermediğini göstermek gerekir. İmmatür teratom ile birlikte germ hücre dışı maliyn bileşen içeren tümörler maliyn teratom olarak adlandırılır.

2.6.1.1. *Matür teratom:*

Çocukluk çağının over ve ekstragonadal yerleşimli germ hücreli tümörleri içinde en sık görülen histopatolojik alt tipi matür teratomlardır. Beniyn ve iyi diferansiye bir tümördür. Her üç germ yaprağına ait dokuları içerir. En sık deri ve ekleri, yağ dokusu, matür beyin ve intestinal epitel görülür. Teratomlar; insulin, büyüme hormonu gibi biyolojik aktif hormonlar salgılayabilir. Yerleşim bölgesi en sık sakrokoksigeal bölge ve over olmakla birlikte, bunun yanı sıra abdomen, pelvis, mide, karaciğer, vajina, pineal ve suprasellar alanda da görülebilir. Gonadal matür teratomlar kapsüllü, multikistik ya da solid tümörlerdir. Gonad dışı tümörlerde ise gonadal tümörlerden farklı olarak açık şekilde tanımlanabilir bir kapsül bulunmaz. Kapsülsüz olmaları nedeniyle sakrokoksigeal bölge teratomlarının cerrahi tedavisi koksiksin de çıkarılmasını içermelidir (53).

2.6.1.2. *İmmatür teratom:*

İmmatür teratomlar, makroskopik olarak ve yerleşim bölgeleri ile matür teratomlara benzer özellik gösterirler. Üç germ yaprağına ait dokuları bulundurmakla beraber özellikle immatür nöroepitel içerirler. İçerdikleri immatür dokunun miktarına göre 1'den 3'e kadar derecelendirilir. Işık mikroskopunda histopatolojik incelemede küçük büyütme (x40) ile immatür elementler ve nöroepitel en fazla 1 alanda izlenir ise 1. derece, 2-3 alanda izlenir ise 2. derece, 4 ve daha fazla alanda izlenir ise 3. derece olarak kabul edilmektedir (52). Bu derecelendirmenin özellikle erişkin over kökenli teratomlarda prognostik önemi vardır. İmmatür teratomlar fokal maliyn germ hücre elemanları içerdiklerinde ya

da ileri evre gibi bazı karakteristik klinik özelliklere sahip olduklarında maliyn potansiyel gösterebilirler (52,54).

2.6.1.3.Maliyn teratom:

İmmatür teratom ile birlikte germ hücre dışı maliyn bileşen (örneğin sarkom) içerebilirler. Maliyn teratomların tedavisi, cerrahi eksizyonun yanı sıra maliyn bileşene yönelik tedaviyi de içerir (1).

2.6.2.Yolk sak tümörü:

Endodermal sinüs tümörü olarak da adlandırılır. Çocukluk çağının en sık görülen maliyn germ hücreli tümörüdür. Gonad ve gonad dışı yerleşim gösterebilir. Çocukluk çağında testiküler yerleşimli germ hücre tümörleri içinde en sık görülenidir (55). Çocuklarda overde sık görülen yolk sak tümörü nadir olarak pineal bölge, mediasten, vajina ve retroperitonda da bulunabilir. Adolesanda gonad dışı bölgelerde saf olarak bulunması nadirdir, ancak mikst tipin komponenti olarak bulunabilir. Gros olarak kolay parçalanabilen, soluk gri mukoid dokudan oluşur. Kanama ve nekroz alanları içerebilir. Dört patolojik tipi içinde psödopapiller tip ve retiküler tip çocukta en sık görülenlerdir. Her iki tip de Schiller-Duval cisimcikleri içerir. Mikroskopik paternde eozinofilik globüller ve AFP ya da α 1-antitripsin ile yama tarzında boyanmalar bulunur. Solid patern ise genellikle fokal olarak bulunur ve embriyonal karsinomu andırır. Dördüncü patern poliveziküler vitellin paternidir. Tek sıra maliyn hücrelerle çevrili, küçük boş kistik yapılarla karakterizedir. Olguların çoğunda AFP düzeyleri yüksek olmakla beraber AFP seviyesi ile prognoz arasında ilişki yoktur (52,56,57).

2.6.3.Germinom:

Farklılaşmamış germ hücrelerden gelişen bir tümördür; embriyonal ve ekstraembriyonal dokulara farklılaşma göstermez. Testiste olduğunda seminom, overde olduğunda disgerminom, ekstraponadal bölgelerde yerleştiğinde germinom olarak adlandırılır (52). Çocukluk çağında esas olarak adolesan kızlarda overde, adolesan erkeklerde pineal bölgede ve üçüncü ventrikülde saf şekilde bulunur (58,59). Germinom inmemiş testis ve disgenetik gonadda en sık görülen maliyn germ hücreli tümördür. 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. İmmunhistokimyasal olarak plasental alkalen fosfataz ve c-kit ile pozitif boyanır. İçerdiği sinsityotrofoblast benzeri dev hücrelerden insan koryonik gonadotropin salgılayabilir (52).

2.6.4. Embriyonal karsinom:

Çocukluk çağında nadiren saf formda görülen embriyonal karsinom genellikle mikst germ hücreli tümörün komponenti olarak izlenir (60). Mikroskopik olarak vakuollü, pembe, zengin sitoplazmalı, poligonal hücreler az miktardaki stroma içinde tabakalar, tübüller ve papiller yapılardan oluşur. Diğer germ hücreli tümörlerden farklı olarak immunhistokimyasal olarak CD30 ile pozitif boyanır. Hastalarda -hCG ve plasental alkalen fosfataz yüksekliği saptanabilir (52).

2.6.5.Koryokarsinom:

Germ hücreli tümörler içinde erken dönemde akciğer, karaciğer ve beyine metastaz yapabilen agresif seyirli bir tümördür. Genellikle diğer germ hücreli tümörler ile birlikte bulunur; çocukluk çağında tek başına bulunması nadirdir. Mikroskopik olarak sinsityotrofoblastik ve sitotrofoblastik hücrelerin görülmesi tanının konması için gereklidir. Sinsityotrofoblastik elemanlar β -hCG ile pozitif boyanır (52).

2.6.6.Gonadoblastom:

Yirmi yaş altındaki disgenetik gonadı olan hastalarda görülen nadir bir intratubuler neoplazidir. Beniyn bir tümördür. Fenotipik olarak dişi görünümlü fakat Y kromozomunun en azından bir kısmını taşıyan çocuklarda görülür. Çoğunlukla küçük, yumuşaktan sert kadar değişebilen kıvamda, gri renkten kahverengiye kadar değişen tonlarda az lobule tümörlerdir. Tümörde multifokal kalsifikasyon sıktır. Hem germ hücrelerinde hem de seks kordu hücrelerinde proliferasyon izlenir. Tümörde kalsifikasyonlar izlenebilir. Germ hücreleri plasental alkalen fosfataz ile pozitif boyanır (52,61).

2.6.7. Poliembriyom

Germ hücrelerinden köken alan nadir görülen immatür agresif seyirli bir tümördür. Sıklıkla over yerleşimli olmakla beraber nadiren testis, mediasten yerleşimli de olabilir. Histolojik olarak matür ve immatür teratoid yapılar, primitif embriyonik doku ile embriyo benzeri yapılardan oluşur. Poliembriyom, immatür

teratom, embriyonal karsinom, yolk sak tümörü gibi farklı immatür germ hücreli maligniteleri de içerebilir (1).

2.6.8. Mikst malign germ hücreli tümörler:

Germ hücreli tümörlerinin %10-40'ı mikst histoloji gösterir. Tümörde benign ve malign karakterler bir arada bulunur. Tümörün içerdiği komponentlere bağlı olarak hastalarda serum AFP, -hCG, ve plasental alkalen fosfataz yüksekliği saptanabilir (52).

2. 7. Germ hücreli tümörlerle birlikte görülen patolojik bulgular

2.7.1. Gliomatosis peritonei:

Over teratomlarında, peritonda ve/veya lenf bezlerinde matür glial elemanlardan oluşan nodüller bulunması durumu “gliomatosis peritonei” olarak adlandırılır (62). Benzer şekilde baş-boyun bölgesi yerleşimli teratomlarda servikal lenf bezlerinde matür glial nodüller gözlenebilir (63). Bu durum tümörün evresini ve prognozunu etkilemez.

2.7.2. İntratubuler germ hücre neoplazisi:

Adolesan ve erişkinlerde testisin malign germ hücre tümörlerine bitişik seminifer tübüllerde bol şeffaf sitoplazmalı, belirgin nukleoluslu, çok sayıda atipik germ hücreleri bulunabilir. Bu hücreler plasental alkalen fosfataz ve c-kit ile pozitif boyanabilirler. İn situ neoplaziye eşlik eden bu hücreler intratubuler germ hücre neoplazisi olarak adlandırılırlar (52,64).

2.8. Tümör belirteçleri:

Germ hücreli tümörlerin tanısında tümör belirteçlerinin rolü iyi bilinmektedir. Tümör belirteçleri tedaviye yanıtın takibinde, rezidüel ya da ilerleyici hastalığın varlığını göstermede kullanılırlar. Cerrahi öncesi serum seviyelerine bakılmalıdır. Genel olarak normal düzeylere dönmeme rezidüel, rekürren ya da ilerleyici hastalığa işaret etmekle birlikte cerrahi ve kemoterapi sonrasında erken dönemde tümör yıkımına da bağlı olabilir (47).

Klinik olarak germ hücreli tümör belirteçleri üç kategoride incelenir. (a) onkofetoproteinler (AFP, β -hCG), (b) hücrel enzimler (LDH, PLAP), (c) sitogenetik ve moleküler belirteçler (genetik ve moleküler biyoloji bölümünde verilmiştir).

2.8.1. Alfa fetoprotein:

Alfa-fetoprotein (AFP), fetal yaşamın ana serum proteini olup karaciğer, yolk sak ve gastrointestinal traktusda yapılır. Fetal karaciğer tarafından da üretilen AFP, en yüksek konsantrasyona fetal yaşamın 12-14 haftasında ulaşır. Alfa-fetoprotein sentezi doğumu takiben hemen kesilmez. Yarı ömrü ilk ay içinde 5 gün, 1-2 aylık süt çocuklarında 14 gün, 2-4 aylık çocuklarda 28 gün, 4-6 aylık bebekte 42 gündür. Yaşamın ilk iki yılında erişkin döneme göre yüksek olarak izlenir. Sağlıklı süt çocuğunda normal serum AFP değerleri Tablo 2’de verilmiştir (65-69).

Tablo 2. Süt Çocuklarında Normal Serum AFP Değerleri

Yaş	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ SD (ng/ml)
Prematüre	11	134.734 $\pm$ 41.440
Yenidoğan	55	48.406 $\pm$ 34.718
Yenidoğan-2 hafta	16	33.113 $\pm$ 32.503
2 hafta- 1 ay	12	9.452 $\pm$ 12.610
2 ay	40	323 $\pm$ 278
3 ay	5	88 $\pm$ 87
4 ay	31	74 $\pm$ 56
5 ay	6	46,5 $\pm$ 19
6 ay	9	12,5 $\pm$ 9,8
7 ay	5	9,7 $\pm$ 7,1
8 ay	3	8,5 $\pm$ 5,5

Serum AFP değerinde yükselme ya da tümörün immunohistokimyasal olarak AFP ile boyanması, maliyn bileşenin özellikle yolk sak ya da embriyonal karsinom olduğuna işaret eder. 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 (70). Serum AFP değerini artıran diğer nedenler; hepatoblastom, hepatosellüler karsinom, pankreas ve gastrointestinal sistem kanserleri, akciğer kanseri, siroz ve hepatik disfonksiyonlardır (71,72).

2. 8. 2. İnsan korionik gonadotropin:

İnsan korionik gonadotropin, ve β ünitelerinden oluşan bir glikoproteindir. Normalde gebelik sırasında sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanır. İnsan korionik gonadotropinin altünitesi luteinize edici hormon

(LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), tiroid uyarıcı hormon (TSH)'ın alt ünitesine benzer özellik gösterir; insan korionik gonadotropinin FSH, LH, TSH'dan ayırımında β alt ünitesi kullanılır. Sağlıklı insanda serum β -hCG düzeyi 5 mIU/mL'den azdır ve yarılanma ömrü 24-36 saat arasında değişmektedir (52,71).

Serum β -hCG seviyelerinde yükselme germ hücre tümörlü hastalarda sinsityotrofoblast (tipik olarak koryokarsinom) ya da germinomlarda ve bazen erişkin embriyonal karsinomlarda bulunan sinsityotrofoblastik dev hücrelerin varlığını düşündürür. Kemoterapi sonrası β -hCG seviyesi artış gösterebilir. Multipl myelom, karaciğer, pankreas, gastrointestinal traktus, meme, akciğer, mesane kanserlerinde de serum β -hCG seviyeleri orta derecede artış gösterebilir. Bilateral oofektomi, orşiektomi ya da kemoterapi sonrasında gelişen iatrojenik hipogonadizmde de artan LH ile çapraz reaksiyon olması nedeniyle serum β -hCG seviyesinde artış görülebilir (73,74).

2.8.3.Laktat dehidrogenaz:

Serum laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi glikolitik bir enzim olup çeşitli solid tümörlerin büyümesi ve regresyonu ile korelasyon gösterir. Germ hücreli tümörlerin herhangi bir alt tipi için özgül değildir. Disgerminomlu hastalarda LDH izoenzim-1 tümör kitlesi ile korele bulunmuş olup cerrahi tedavinin planlanmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir (75,76).

2.8.4. Plasental alkalen fosfataz:

Plasental alkalen fosfataz (PLAP) alkalen fosfatazın fetal izoenzimi olup evre I seminomlu hastalarda %30, ileri evre seminomlu hastalarda ise hemen hemen %100 oranında yüksek olarak saptanmaktadır. Alfa-fetoprotein ve β -hCG gibi PLAP da farklılaşmamış tümörlerin histolojik kökenini saptamada immunohistokimyasal olarak faydalı olabilir (77).

2.9. Klinik Özellikler

Klinik ve biyolojik özellikler, histopatolojik tanının yanı sıra tümörün lokalizasyonu ve evresine de bağlı olarak değişmektedir. Çocukluk çağı GHT'leri en sık olarak sakrokoksigeal bölgede (%42), ikinci sıklıkta overde (%24) yerleşim gösterirler. Vakaların %9'u testis, %7'si mediasten, %6'sı merkezi sinir sistemi, %4'ü retroperiton ve %8'i de diğer gonad dışı bölgelerde yerleşim gösterir. Yaş dağılımı da tümörün patolojisine göre farklılık göstermektedir. Median yaş germinomlar için 12 yaş, koriokarsinom için 11 yaş, embriyonal karsinom için 8 yaş, yolk sak tümörü için 2 yaş ve teratomlar için 5 aydır. Tümörün lokalizasyonuna göre de görülme yaşı değişmektedir. Sakrokoksigeal teratomlar en çok yenidoğan döneminde görülürken, over teratomları 6-14 yaşları arasında tanı almaktadırlar. Yolk sak tümörü testiste 2 yaş altında, overde ise 14-18 yaşlarında sık bulunur. Germ hücreli tümörler en sık lenf bezleri ve peritoneal yüzeyler olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve merkezi sinir sistemine metastaz yaparlar (2,52,78).

2.9.1.Over yerleşimli germ hücreli tümörler:

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'i overlerde yerleşir (79). Germ hücreli tümörlerin sakrokoksigeal bölgeden sonra en sık görüldüğü bölge overlerdir. Over yerleşimli tümörlerin 2/3'ünü germ hücreli tümörler, geri kalanını ise stromal ve epiteliyal kökenli tümörler oluşturur. Overdeki germ hücreli tümörlerin yaklaşık yarısı beniyin natürdedir. Çocukluk çağı over kitlelerinin yaklaşık yarısını oluşturan teratomlar overde en sık görülen germ hücreli tümörlerdir; bunların 3/4'ü matür, 1/4'ü immatür teratomlardır. Olguların %25'i disgerminom, %11'i mikst GHT, %16'sı yolk sak tümörü, %6'sı embriyonal karsinomlardan oluşmaktadır (80-82).

Overin germ hücreli tümörlerinin sıklığı yaş ile artarak 15-19 yaş arasında zirve yapar. Bu tümörlerin %10'undan azı 5 yaş altında, %20'si 5-9 yaş ve %70'den fazlası 10-14 yaşlarında saptanır. Testiküler tümörlerde olduğu gibi overin GHT'lerinin de gonadotropin salınımı ile paralellik göstermesi hormonal faktörlerin etiyojide rol aldığını düşündürür. Median yaş disgerminomlar için 16 yaş, yolk sak tümörü için 18 yaş, teratomlar için 10-15 yaş, embriyonal karsinom için 14 yaş, mikst germ hücreli tümör için 16 yaş ve gonadoblastom için 8-10 yaş olarak bildirilmiştir. Teratomların %10'u, disgerminomların %20'si bilateraldir. Çizgi gonad ve Y kromozomu taşıyan fenotipik olarak kız olgularda bilateral disgerminom gelişimi daha sıktır (80,83).

Hastalar sıklıkla karın ağrısı ve/veya kitle bulguları ile başvururlar. Ağrı genellikle kronik olmakla birlikte olguların 1/3'ü akut batın bulguları ile gelir ve

bunların çoğunluğu over torsiyonu ile birlikte dir. 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 (80,83). Fizik incelemede sıklıkla abdominal kitle palpe edilir. Kistik ve solid lezyonların değerlendirilmesinde ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanılır. Büyük çocuklarda basit over kistlerinin USG ile izlemi gerekmektedir (84). Ultrasonografide solid bileşen varsa bilgisayarlı tomografi (BT) ile kitle ve retroperitoneal lenf bezleri değerlendirilmelidir. Kitle overde ise AFP ve β -hCG seviyeleri ile akciğer de incelenmelidir. Overin germ hücreli tümörleri hızla büyüyerek intra-pelvik ve intra-abdominal yayılım gösterirler. Sıklıkla bölgesel lenf bezlerine, peritoneal yüzeyle metastaz yaparlar. Mediastinal lenf bezlerine, akciğere ve kemiğe metastaz olabileceği göz önüne alınarak değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografisi ve ^{99m}Tc -perteknetat sintigrafisi de yapılmalıdır (52,85).

Çocukluk çağı over GHT'lerinin tedavisinde cerrahi yaklaşım erişkin epitelyal over tümörleri için yapılan cerrahi yaklaşımdan geliştirilmiştir. Erişkin epitelyal over tümörleri intraperitoneal yayılırken, çocukluk çağı over GHT'leri retroperitondaki lenf bezlerine yayılmaktadır. Bu yaklaşım ile tümörün doğru evrelendirilmesi amaçlanmaktadır. Evre I tümörler için bu cerrahi yaklaşım tedavinin de temelini oluşturmaktadır (Tablo 3) (52).

Tablo 3. Maliyn Over Germ Hücreli Tümörlerinde Cerrahi Yaklaşım (52)

1	Periton kavitesine girildiğinde asit varsa asitin, asit yoksa periton yıkama sıvısının patolojik 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 bezlerinden biyopsi alınması
5	Bir over tutulmuş ise tek taraflı ooforektomi ile tümörün çıkarılması
6	Tümörün kapsülü aspire edilmemeli ve bütünlüğü bozulmamalıdır
7	Diğer overde nodül varsa biyopsi yapılmalı, normal görünümde ise biyopsiye gerek yoktur
8	Omentumda yapışıklık, nodül, implant varsa lezyonları içerecek şekilde tam ya da kısmi omentektomi

Çocukluk çağı over GHT'lerinin evrelemesinde kullanılan COG sistemi

Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Çocukluk Çağındaki Overin Germ Hücreli Tümörlerinin Evrelendirmesi (COG) (52)

Evre I	Overle (overlerle) sınırlı, periton yıkaması negatif, uygun yarılanma sürecinden sonra tümör belirteçleri negatif
Evre II	Mikroskobik rezidü ve ya pozitif lenf bezleri (<2 cm); periton yıkamada maliyn hücre negatif, tümör belirteçleri negatif ya da pozitif
Evre III	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 IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz

Overin germ hücreli tümörleri içinde en sık olarak görülen matür teratomlar beniyin olup sadece cerrahi eksizyon ile tedavi edilmektedir. Nadiren matür ve immatür teratomlarda matür glial dokunun omentum ve peritona implantasyonu (gliomatosis peritonei) görülür. Bu beniyin bir durum olup tanıyı kesinleştirmek için lezyonlardan örnek alınmalıdır. Standart yaklaşım tek taraflı ooforektomi, diğer tarafın dikkatle incelenmesi ve gerekirse biyopsi alınmasıdır. Retroperitoneal bölge büyümüş lenf bezleri açısından dikkatle incelenmeli ve eğer büyümüş ise örnek alınmalıdır.

İmmatür teratomlarda tedavi yaklaşımı değişkendir. Erişkin jinekolojik protokollerinin çoğu grade II-III olgularda kemoterapi uygulanmasını önerirken çocuk ve adolesanlarda yapılan CCG/POG çalışmasında overdeki immatür teratom olgularında sadece cerrahi ile %100 yaşam rapor edilmiştir (90). Kapsül ruptürü, gliomatosis peritonei ya da asitin yaşam üzerine olumsuz etkisi bildirilmemiştir (90). Children Oncology Group tarafından yapılan prospektif bir çalışmada 44 immatür over teratomunda cerrahi sonrası 4 yıllık olaysız yaşam %98 bulunmuş ve sadece bir hastada nüks görülmüştür (90). Bu hastanın patolojisi tekrar değerlendirildiğinde yolk sak tümörü komponenti varlığı saptanmıştır. Bu nedenle ileri evre immatür teratomlarda daha önce belirtilen düşük yaşam oranlarının patolojik inceleme sırasında maliyn komponentin atlanmış olmasına bağlı olabileceği yorumu yapılmıştır (86,90).

Kemoterapideki gelişmeler ile birlikte çocukluk çağı GHT'lerde yaşam dramatik olarak artmıştır. Bugün overin lokalize GHT'lerinde beklenen yaşam %90'nın üzerindedir. 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 (88). Mann ve ark. tarafından yapılan ve JEB (karboplatin, etoposid, bleomisin) protokolü ile tedavi edilen 184 maliyn GHT'li hastanın değerlendirildiği çalışmada cerrahi ve gözlemle izlenen dokuz evre I over GHT hastasından üçünde rekürrens gözlenmiştir (89). Ayrıca evre I olup sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların rekürrensleri kemoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Bu sonuçlar evre I olgulardan kemoterapinin çıkarılabileceğini, evre I over tümörlerinin de düşük risk grubuna alınabileceğini düşündürmüştür (52,89).

Disgerminomda evre I hastalıkta cerrahi sonrası ek tedavi gerekmez. Daha ileri evrelerde kemoterapi önerilmektedir. Germinomlar radyosensitif olmakla beraber radyoterapi yan etkileri nedeniyle dirençli veya nüks tümörlerde tercih edilir. 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 (91,92).

2.9.1. Testiküler germ hücreli tümörler:

Çocukluk çağında testiküler tümörler nadirdir. Erkek çocuklardaki solid tümörlerin yalnızca %2'si testis tümörleridir (93). Testisin germ hücreli tümörleri puberte öncesinde nadir görülür. Prepubertal dönemde germ hücre dışı Sertoli-

Leydig tümörleri ve paratestiküler rabdomyosarkomların görülme olasılığı daha fazladır. Çocukluk çağı GHT'lerinin %10'u testis yerleşimlidir. Adolesan dönemde tanı alan GHT'ler erişkinlerde görülen tümörlere benzer özellikler gösterse de prepubertal dönemde GHT'ler görülme sıklığı, klinik ve histopatolojik bulgular ile prognoz açısından farklıdır (94). Çocukluk çağında testis tümörlerinin %80'i lokalize kalırken erişkin tümörlerinde bu oran %39'dur. Sık metastaz yerleri akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve merkezi sinir sistemidir. Çocuklarda testis tümörü gelişmesinde en önemli risk faktörü inmemiş testis varlığıdır (95). İnmemiş testislerde testis kanseri riski 10-50 kat artmıştır ve sıklıkla seminom ve embriyonal karsinom görülür. İnmemiş testislerde orşiopeksinin en geç 18 ayda yapılması önerilmektedir (18-20).

Çocukluk çağı testis tümörlerinin %75'i germ hücreli tümörlerdir. Bunların %25'i yolk sak tümörü, %25'i teratomlar, %20'si embriyonal karsinom, %13'ü teratokarsinom ve kalan %16'sı koryokarsinom, mikst GHT ve seminomlardır (93,96). Olgular sıklıkla hassas olmayan skrotal kitle ile başvururlar. Ek bulguların az olması tanıda gecikmeye yol açar. Testiküler tümörler transilluminasyon vermezlerse de tanı anında hastaların %20'sinde reaktif hidrosel saptanır (97,98). Ayrıca, hastaların %21'inde eşlik eden inguinal herni bulunur (99). Metastaz retroperitoneal lenf bezlerine olur. 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 (100).

Operasyon öncesi değerlendirmede serum tümör belirteçlerinin düzeyinin belirlenmesi evreleme ve hasta takibinde gereklidir. Ultrasonografi hidrosel ile testiküler kitle ile ilişkili reaktif hidroselin ayırımında yardımcı olabilir. Olguların metastaz açısından değerlendirilmesinde abdominal ve pelvik USG ve bilgisayarlı tomografi, akciğer grafisi ve toraks BT, kemik tutulumu açısından 99m TC-perteknetat sintigrafisi yapılmalıdır. Çocukluk çağı testis GHT'lerinin evrelemesinde kullanılan COG sistemi Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Testis Germ Hücreli Tümörlerinde COG Evreleme Sistemi (52)

Evre I	Testisle sınırlı; tümör belirteçleri uygun yarılanma ömrünü takiben normal düzeyde
Evre II	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 III	Retroperitonda lenf bezi tutulumu (>2 cm), visseral ve abdomen dışı tutulum yok
Evre IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz

Testiküler tümörlere hem tanı hem de tedavi amaçlı cerrahi yaklaşım radikal inguinal orşiektomi ile yapılır. Radikal orşiektomi, spermatik kord yapılarının internal ring seviyesinde bağlanmasıyla yapılmalıdır. Transskrotal biyopsi tümörün deriye kontamine olmasını önlemek için kontrendikedir. Testis teratomları sadece cerrahi ve gözlem ile izlenebilir. Puberte öncesi testis teratomları lokal rezeksiyon ile tedavi edilebilirler. Lokal rezeksiyonda tümör testisin sağlam küçük bir kısmı ile çıkarılmalı, eğer testis dokusu pubertal değişiklik gösterirse radikal inguinal orşiektomi yapılmalıdır. 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. Genç erkek çocuklarda metastaz yapan teratom bildirilmediğinden inguinal orşiektomi bu hastalarda yeterli tedavidir. Testis koruyucu cerrahi yaklaşım olarak teratomun sadece enükleasyonu da bazı yazarlarca önerilmektedir (101). Bu yaklaşım gelişmekte olan çocukta psikolojik, kozmetik ve işlevsel avantaj sağlamaktadır. Maliyn tümörler retroperiton, toraks, servikal lenf bezleri, akciğer, kemik ve kemik iliğine yayılabilir. Retroperitondaki lenf bezlerinden örnekleme ya da lenfadenektomi yapılmasına, lenf bezinin büyüklüğüne göre karar verilir. Bilgisayarlı tomografi ile 4 cm ve üzerinde olduğu belirlenen lenf bezleri metastaz olarak değerlendirilip evre III hastalık olarak kabul edilir. Lenf bezi 2-4 cm büyüklüğündeyse lenf bezinden örnekleme yapılması gerekir. Daha küçük retroperitoneal lenf bezleri için biyopsi yapılmayıp tümör belirteçleri düzeyinin yakın takibi yapılabilir. Prepubertal dönemdeki bir olguda şüpheli lenf bezi için biyopsi yapılması durumunda tam lenf bezi diseksiyonu değil, lenf bezi eksizyonu tercih edilmelidir. biyopsi yapılmayan 2 cm'nin üzerinde lenf bezi tutulumları evre III olarak kabul edilir. Pubertal olgularda ise retroperitoneal lenf bezi diseksiyonu ejakulasyon bozukluklarını önlemek için sinir koruyucu teknikler kullanılarak yapılmalıdır (6).

Tam rezeke edilmiş ve skrotum dışında tümörü olmayan hastalarda tümör belirteçlerinin normal düşüşü izlenir. Normal düşüş gözlenen olgularda başka tedaviye gerek yoktur. Tümör belirteçlerinin yüksek kaldığı veya mikroskopik

rezidüel, retroperitoneal ya da metastatik tümör varlığında kemoterapi endikedir. COG çalışmasında sisplatin temelli tedavi rejimi (sisplatin, etoposid, bleomisin) ile yaşam tüm evreler için %90; evre I-II için %100 bulunmuştur. Evre I hastaların bir kısmının relaps olmasına karşın relapsların kemoterapi ile tedavi edilme oranı yüksektir (102).

2.9.3. Ekstragonadal Tümörler:

Gonad dışı bölgelerde yerleşen GHT'ler embriyonal gonadların migrasyon yolu üzerinde sıklıkla orta hat yerleşimlidir. Görülme sıklığına bakıldığında ekstragonadal GHT'ler en sık olarak sakrokoksigeal bölgede görülür. Bunun dışında mediastinal (perikard, akciğer ve kalp), intrakraniyal, retroperitoneal ve uterin yerleşimde GHT'ler görülür (1). Isaacs'nın 1965-2004 yılları arasında germ hücreli tümörleri taradığı çalışmada, sakrokoksigeal GHT'lerin ekstragonadal yerleşimli GHT'lerin %40'ını oluşturduğu saptanmıştır (103). Bu derlemede ayrıca servikal, orofaringeal-nazofaringeal, orbital, kardiyak, gastrik, mediastinal, fasiyal, plasental yerleşimli germ hücreli tümörler de belirtilmiştir. Aynı çalışmada dil, tonsil, karaciğer, retroperiton, ileum, mezenter, vulva ve anorektal bölgede yerleşen teratom olguları da bildirilmiştir (103). Ekstragonadal yerleşimli GHT'lerin semptomları tümörün yerleşim yeri ve histolojisine göre değişir.

2.9.3.1. Sakrokoksiks yerleşimli germ hücreli tümörler:

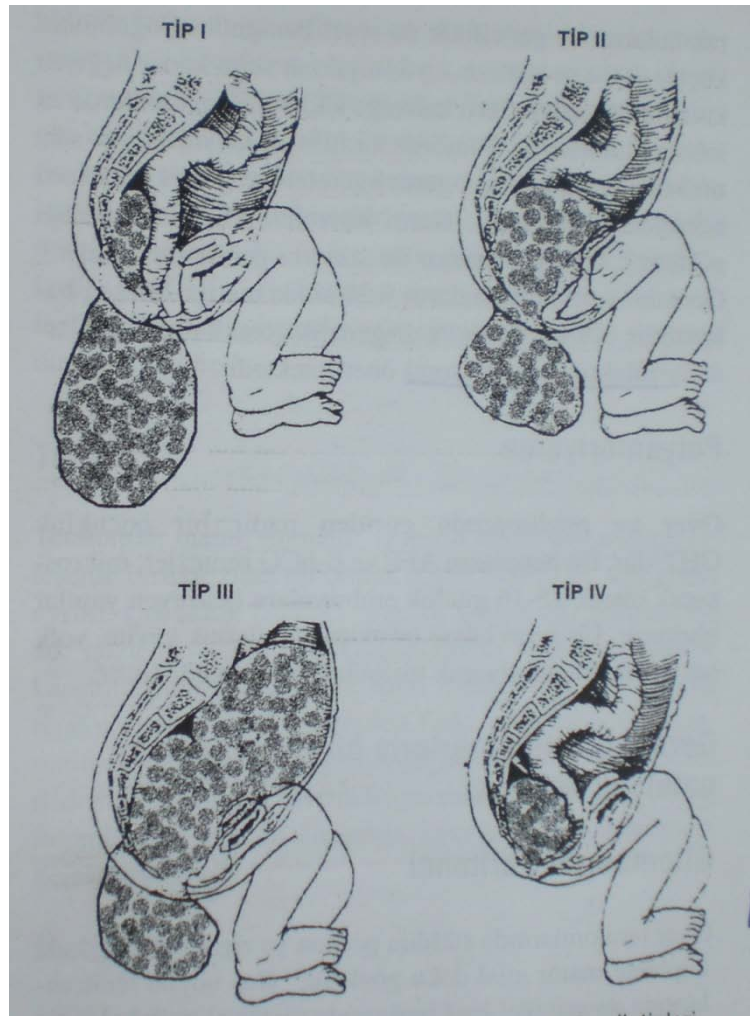
Germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü bölgedir. Sakrokoksisteiki GHT'lerin presakral yerleşimli germ hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. Tüm

germ hücreli tümörlerin %40'ı ve ekstragonadal GHT'lerin %78'i sakrokoksigeal bölgede yerleşmiştir (53).

Yenidoğanda 1/40000 oranında görülür. Olguların çoğu kız hastalardır; K/E oranı 4,2/1'dir (58,104). Hastaların %18'inde başta kas iskelet sistemi ve merkezi sinir sistemi olmak üzere doğumsal anomaliler görülmektedir (105). Sakrokoksigeal germ hücreli tümörlerin yaklaşık yarısı eksternal komponentiyle yaşamın ilk gününde tanı alır. Olguların %10 kadarı bir yaş sonrasında tanı alır. (6).

Sakrokoksigeal bölgede izlenen GHT'ler Altman ve ark. tarafından pelvik tümörün uzanımına göre sınıflandırılmışlardır (106). Tip I'de esas kısım dışarıdadır ve bu tip %46,7 oranında görülür. Tip II'de dışarıda bir kısım olmakla beraber pelvis içinde de tümör vardır (%34,7). Tip III'de ise dışarıda görülen bir kısım olmakla birlikte esas olarak kitle pelvis ve abdomen içindedir (%8,8). Tümüyle presakral bölge yerleşimli olan, dışarıda kitle görülmeyen durumlar ise tip IV (%9,8) olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2). Eksternal komponenti daha az belirgin olan sakrokoksigeal tümörler daha yüksek maliynite oranı gösterir. Maliynite oranı en fazla Tip IV'de gözlenmiştir, tip I %8 maliyn komponent içerirken, bu oran tip IV için %38'dir (1,6). Olguların %90'ında vücut dışına uzanan komponent olduğundan çoğu ilk ayda tanı alır. Eksternal komponent beş cm'den büyükse prenatal olarak tanı konabilir. Ayrıca hidrops fetalise de yol açabilir. Yenidoğan döneminde tanı alan teratomların büyük kısmı matürdür. Süt çocukluğundan sonra dört yaşa kadar olan dönemde daha çok eksternal komponenti olmayan pelvik teratomlar, genellikle kitle, mesane ve rektum

basısına bağılı semptomlar ile başvurlar. Genel olarak sakrokoksigeal teratomların %17'si maliyn elementler taşır. Maliynite riski, anatomik tipe, yaşa ve cinsiyete bağılıdır, ancak boyutla ilişkisi yoktur. İki aydan büyük bebeklerde maliynite oranı %50-60'a yükselmektedir. Olguların %5'inde tanı anında uzak metastaz söz konusudur. En sık görülen maliyn komponent yolk sak tümörü ve embriyonal karsinomdur (107,108).



Şekil 2: Sakrokoksigeal Germ Hücreli Tümörlerde Pelvik Uzanıma Göre Sınıflandırma (106).

Maliyn ekstragonadal germ hücreli tümörlerin evrelemesinde kullanılan COG evrelendirmesi Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. Ekstragonadal Germ Hücreli Tümörlerin COG Evrelendirmesi (52)

Evre I	Tümörün tam rezeksiyonu; tümör sakrokoksiks bölgesinde ise koksiksin çıkarılması; tümör sınırları negatif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre II	Mikroskopik rezidü; lenf bezleri negatif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre III	Gros rezidü ya da sadece biyopsi; retroperitondaki lenf bezleri pozitif ya da negatif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz

Erken ve tam cerrahi eksizyon presakral germ hücreli tümörlerinde tedavinin esasını oluşturur. Cerrahi sırasında tümörün tamamı blok olarak mutlaka koksiks ile beraber çıkarılmalıdır. Koksiks çıkarılmadığı takdirde rekürrens riski %37’ye kadar çıkmaktadır (90). Rektum ve/veya mesaneye yapışıklıklar olması ya da tümörün metastatik olması nedeniyle tümörün tamamen çıkarılamadığı durumlarda sadece biyopsi alınması, kemoterapiyi takiben tekrar cerrahi şansının değerlendirilmesi gerekir.

Yenidoğan dönemindeki matür ve immatür teratomlar cerrahi sonrası sadece gözlenirler. Rekürrens oranı %10-20 arasında değişmekte olup rekürrens sıklıkla ilk 3 yıl içinde görülmektedir (109). Matür ve immatür teratomda rezeksiyon sınırında mikroskopik tutulum olsa bile tümörde yolk sak elemanları yoksa sadece yakın takibin yeterli olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle patolojik inceleme sırasında tümörden çok sık kesitler alarak, yolk sak tümörü gibi maliyn odakları içermediğinden kesinlikle emin olmak gereklidir. Children’s Cancer

Group'un bir çalışmasında rekürrens, matür teratomlarda %11, immatür teratomlarda %4 olarak saptanmıştır (110). Rekürrenslerin %43-50'si maliyindir. Başlangıçta beniyin olan bir tümörün daha sonra maliyn olarak tekrarlaması başlangıçtaki patolojik incelemede maliyn elemanların gözden kaçırılması ya da total cerrahi çıkarılamama sonucunda kalan küçük bir beniyin kalıntı dokunun maliyn transformasyonu nedeniyle olabilir (6). Bu nedenle cerrahi sonrası bu hastaların rektal muayene dahil tam bir fizik inceleme ve AFP takibi ile izlenmesi gereklidir. Nadiren yenidoğandaki tümör maliynite gösterebilir ve tümör total çıkarılabilirse sadece takip yeterlidir. Daha büyük hastalar ise sıklıkla rezeke edilemeyen tümörler ile geldiğinden bu hastalara biyopsiyi takiben kemoterapi ve gecikmiş cerrahi uygulanır.

Çocukluk çağı presakral germ hücreli tümörlerinde sağ kalım oranı %95'in üzerindedir. Platin içeren tedavi protokollerinin kullanılmaya başlanmasından itibaren sağ kalım oranlarında belirgin artış izlenmiştir (108,110).

2.9.3.2. Mediasten yerleşimli germ hücreli tümörler:

Mediastinal GHT'ler çoğunlukla ergenlikte, erkeklerde daha sık görülür ve çocukluk çağı mediastinal kitlelerinin %20'sini oluştururlar (111,112). En sık olarak ön mediasten yerleşimlidirler. Adolesan çağda genellikle asemptomatik iken, süt çocuğu ve oyun çocuğunda ise hava yolu basısına bağlı öksürük, dispne, ortopne ve vena kava superior sendromu gibi ciddi olabilen solunum semptomları görülebilir. Ektopik olarak salınan insulin ve seks hormonlarına bağlı olarak nadiren hipoglisemi ve puberte prekoks ortaya çıkabilir (113-116).

Matür ve immatür teratomlar en sık görülen histolojik tiplerdir. Bunun dışında yolk sak tümörü ve germinom bildirilmiştir. Bir yaş altında görülen mediastinal GHT'ler histolojik olarak çoğunlukla matür/immatür teratom, puberte öncesinde ise yolk sak komponenti içeren tümörlerden oluşur. Mediastinal embriyonal karsinom daha çok 10 yaş sonrasında görülür. Mediastinal teratomlarda rabdomyosarkom, anjiosarkom gibi farklılaşmamış sarkom odağı bulunabilir. Bu odaklar oldukça maliyn olup teratom komponentinden hızlı büyümeye eğilimlidir (113). Mediastinal germ hücreli tümörler Klinefelter sendromu (47,XXY) ile ilişkili olabilir. Yolk sak tümörü komponenti olan mediastinal germ hücreli tümörlerle birlikte hematopoetik maliyniteler bildirilmiştir. Bu hematopoetik kanserlerin kökeninin bireyin kemik iliğinden değil, germ hücreli tümörün içindeki pluripotent hücrelerden kaynaklandığı öne sürülmektedir (117-119).

Tanıda görüntüleme yardımcıdır. Direk grafilerde matür teratomlarda yuvarlak opasite ile birlikte kalsifikasyon görülebilir. Mediastinal kitle saptanan hastalarda kitlenin uzanımı değerlendirmek için toraks tomografisi çekilmelidir. Hastada AFP, β -hCG yüksekliği saptanırsa biyopsiden kaçınılarak doğrudan kemoterapi başlanabilir. Cerrahi yapılacak olgularda vena kava superior sendromu yönünden dikkatli olunmalıdır. Matür ve immatür teratomlar cerrahi sonrası gözlem ile takip edilirken, maliyn lezyonlarda cerrahi ve kemoterapi uygulanır. Büyük kitle lezyonlarında tümör belirteçleri ya da biyopsi ile tanı konulursa kemoterapi verildikten sonra gecikmiş cerrahi yapılır. Mediastinal maliyn germ hücreli tümörlerde cerrahi komşu vital yapıların infiltrasyonu nedeniyle beniyn

tümörlere göre daha zordur. Cerrahi sırasında mümkünse tümör tamamıyla çıkarılmalıdır ve rezeksiyon sınırları komşu timus, perikard gibi hayati olmayan yapıları içermelidir. Vital yapılar riske giriyorsa sadece biyopsi ya da tümör küçültücü cerrahi yapılır. Bu vakalarda kemoterapiden sonra ikincil cerrahi uygulanabilir. Germinomlarda kemoterapi cevabı yetersiz ise tedaviye radyoterapi eklenebilir. Bu bölgede prognoz daha kötü olmakla beraber olaysız yaşam %57-%88'e kadar çıkmaktadır (120,121). Bölgesel lenf bezlerinden örnekler alınmalıdır. Neoadjuvan kemoterapiyi takiben tam rezeksiyon oranında artış görülmüştür. En önemli prognostik faktör tam cerrahi rezeksiyondur. Lokal evre ve uzak metastaz prognoz ile ilişkili bulunmamıştır (52,122).

2.9.3.3.Kranial yerleşimli germ hücreli tümörler:

Kranial germ hücreli tümörlerin pluripotent primordial germ hücrelerin migrasyonundaki bozukluk sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Pediatrik primer kafa içi tümörlerin yaklaşık %2-3 kadarı germ hücreli tümörlerdir. Sık olarak pineal (%62) ve suprasellar bölgede (%31) ya da ikisinde birden gelişir. Ancak bazal ganglion, talamus, orta beyin, dördüncü ventrikül gibi diğer bölgelerde de görülebilir (123). Çoğunlukla saf germinomdur. Geri kalanların çoğunluğu ise mikst GHT'lerdir (123,124). Matür/immatür teratomlar ve maliyn elemanlar (embriyonal karsinom, yolk sak tümörü, koriokarsinom) içerebilirler. Çoğu AFP ve/veya -hCG salgılar. Serumda ve beyin omurilik sıvısında bu belirteçlerin olması tanıda önem taşır. Medulla spinalise ekim metastazı ile akciğer, karaciğer ve kemiklere metastaz görülebilmektedir (125). Kranial germ hücreli tümörler sıklıkla erkeklerde ve adolesan çağda görülür.

Karakteristik bulguları üçüncü ventrikül obstrüksiyonu, hidrosefali, görme bozukluğu, diabet insipit, hipopitüitarizm, puberte prekoks ve Parinaud sendromudur (123,126). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast tutulumu saptanan kistik ya da kalsifiye kitle görülebilir. Ayrıca tanıda bu bölgede olabilecek astrositom, ependimom, pinealom ve ganglionörom düşünülmelidir.

Tümör belirteçleri salgılayan tümörlerde biyopsi yapılması gereksizdir ve cerrahi hasar nedeniyle önerilmez. Saf germinom tanısı için biyopsi gereklidir. Kemoterapi ve radyoterapiye hassas olduklarından tam cerrahi eksizyon için uğraşılmamalıdır. Tüm hastalar endokrin ve görme alanı keskinliği açısından araştırılmalıdır (127-129).

Merkezi sinir sistemi germ hücreli tümörlerinde de eksizyon tedavide ilk basamaktır. Saf germinomlarda tedavinin temel taşı radyoterapidir. Tüm beyine primer tümöre boost ile birlikte 40-50 cGy radyoterapi ile kür oranı %90'ların üzerine çıkmıştır (130). Yaygın hastalığı olanlarda serebrospinal ışınlama da önerilmektedir. Radyoterapinin nöroendokrinolojik disfonksiyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, intrakranial vasküler hasar, radyoterapiye sekonder tümör gibi yan etkileri ve germinomların kemosensitif de olmaları göz önüne alındığında kemoterapi de verilebilmektedir. Radyoterapi ile kombine kemoterapi ise radyoterapi dozunu ve alanını azaltarak yararlı olmaktadır. Bleomisin, etoposid, sisplatin ya da sisplatin, etoposid rejimleri ile radyoterapi verilmeksizin germ hücreli tümör olgularının çoğunda kür sağlanmaktadır. Ancak bu hastaların önemli bir kısmı kısa bir zaman içinde relaps yapmakta, ilave radyoterapi ve

kemoterapiye rağmen relaps yapmış hastalar kaybedilmektedir. Yüksek relaps oranı nedeniyle bugün hiçbir kemoterapi rejimi radyoterapi olmaksızın tek başına önerilmemektedir (127).

Tümör belirteçleri salgılayan intrakranial GHT'lerin prognozu germinoma göre daha kötüdür. Bu hastalara 4 kür sisplatin içeren kemoterapiyi takiben tümör rezeksiyonu ve radyoterapi uygulanmaktadır (127,128).

2.9.3.4. Retroperitoneal germ hücreli tümörler:

Retroperitoneal yerleşimli germ hücreli tümörler, çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin %4'ünü oluşturur (131). Olgularda 2:1 kız predominansı izlenmektedir. Yaklaşık yarısı hayatın ilk yılında, %73'ü ise beş yaşından önce görülür. Büyük kısmı beniyin 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 (131).

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. Tümör kalsifikasyon içerebilir.

Retroperitoneal GHT'lerin tedavisi olgunun evresine göre düzenlenir. Lokal rezeke edilebilen tümörlerde operasyon uygulanabilir. Lokal rezeke edilemeyen tümörlerde ise biyopsi alınarak seçilmiş olgularda pre-operatif kemoterapiyi takiben rezidü kitleye yönelik cerrahi girişim yapılabilir. Beniyin

tümörlerde ya da kemoterapiye iyi yanıt vermeyen tümörlerde agresif cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır (132,133).

2. 10. Germ Hücreli Tümörlerin Klinik ve Laboratuvar Olarak Değerlendirilmesinde Gerekli Olan Tetkikler

Öykü ve fizik inceleme: konjenital anomaliler saptanmalı, özellikle genital bir anomali olup olmadığı araştırılmalı, Klinefelter ve Turner sendromu bulgularına dikkat edilmelidir.

Tümör belirteçleri, tümörün histopatolojisi hakkında fikir verebileceğinden tedavi öncesinde belirlenmelidir. Serum AFP değeri özellikle yolk sak tümöründe yükselirken, embriyonal karsinom, immatür teratom, seminom ve disgerminomda da AFP’de bir miktar yükselme saptanabilir. β Yüksek -hCG seviyeleri koryokarsinom ya da sinsityotrofoblast içeren germinomlarda görülür. Serum LDH düzeyi özgül bir germ hücreli tümörü işaret etmese de yüksek LDH düzeyi disgerminomlu hastalarda tümör kitlesi ile birliktelik gösterir (69,73,75,76).

Tümörün yeri ve yayılımı çeşitli görüntüleme teknikleri ile değerlendirilir. Testiküler GHT olgularında, ultrasonografi testiküler kitlenin değerlendirilmesinde ilk aşamada kullanılabilir. Ultrasonografi ile kitlenin intratestiküler olduğunun gösterilmesi testiküler GHT’lerin paratestiküler rabdomyosarkomdan ayırımında yardımcı olur. Metastatik hastalığın değerlendirilmesi için pre-operatif olarak abdomen/pelvis ve toraks bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmelidir. Ekstragonadal tutulum, büyümüş lenf bezi varlığı ve lenf bezinin büyüklüğü olgunun evresi ve tedavi seçeneklerini etkiler (134).

Akut karın tablosu ile başvuran over kaynaklı GHT'lerde tanı anında genellikle ilk görüntüleme yöntemi olarak USG kullanılır. Primer tümörün görüntülenmesi ve abdominal lenf bezi tutulumunu göstermesi açısından abdominal ve pelvik BT yararlıdır (6,85,135). Sakrokoksigeal GHT'lerin primer tümör bölgesinin görüntülenmesinde BT'nin yanı sıra MRG de kullanılır. Metastatik hastalık açısından abdomen ve pelvisin BT görüntülenmesi gerekir. Mediastinal germ hücreli tümörler iki yönlü akciğer grafisinde mediastinal genişleme ile göze çarpabilir ve toraks BT ile ayrıntılı değerlendirme yapılır. İntrakranial GHT'lerin görüntülenmesinde kranial MRG de önerilmektedir (128).

Germ hücreli tümörlerin %10'unda, ileri evre olguların %26'sında kemik metastazı görülür. Kemik tutulumun değerlendirilmesi açısından kemik taraması özellikle ileri evre olgulara önerilir (6).

Nörolojik semptomları olan olgularda veya nörolojik semptom olmasa da evre IV hastalarda ve özellikle koryokarsinom olgularında kranial tutulum açısından kranial MR çekilmesi gerekir (136).

İntrakranial GHT'lerde hipofizer fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla TSH, kortizol, büyüme hormonu, FSH, LH düzeyleri tedavi öncesinde belirlenmelidir (128).

Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (FDG PET), hastalığın yaygınlığının ve kemoterapi sonrası relapsların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (137,138).

Kemoterapi alacak hastalarda; elektrolitler, kreatinin, glomerüler filtrasyon, ürik asit, serum protein, albumin, bilirubin, aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, magnezyum, kalsiyum, tam kan sayımı kemoterapi öncesinde bilinmelidir. Kemoterapinin yan etkisi olarak gelişebilecek işitme kaybı, pulmoner toksisite açısından tedavi öncesi işitme testi ve solunum fonksiyon testleri yapılabilir.

2.11. Germ hücreli tümörlerde tedaviye genel bakış:

Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin yerleşim yeri, histolojik tip, yaş açısından heterojen olması germ hücreli tümörlerin tedavisinde multimodal yaklaşımı gerektirmektedir.

2.11.1. Germ hücreli tümörlerde kemoterapi:

Kemoterapi öncesi dönemde GHT'lerin prognozu oldukça kötü olup 3 yıllık sağ kalım oranı %20 olarak bildirilmişti (139). Germ hücreli tümörlerin tedavisinde vinkristin, aktinomisin D, siklofosfamid (VAC) ile birlikte radyoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla sağ kalım %50'lere çıkmıştır (140). Ablin ve ark. sisplatin, vinblastin, bleomisinden oluşan PVB protokolünün uygulandığı 93 pediatrik GHT olgusunda, over tümörlerinde %67, ekstragonadal tümörlerde %42 sağ kalım oranları bildirmiştir (87).

Birleşik Krallık Çocuk Kanseri Çalışma Grubu'nun 1979-1987 yılları arasında GHT tedavisinde kullanılan çeşitli kemoterapi rejimlerini değerlendirdiği çalışmada düşük doz VAC protokolü uygulanan olgularda olaysız sağ kalım %8 olarak saptandı. Olaysız sağ kalım yüksek doz VAC ile %87, etoposid-sisplatin ile

%84; PVB protokolü alan olgularda ciddi pulmoner toksisite ile %67 olarak bildirildi (140).

Germ hücreli tümörlerinin tedavisinde aktinomisin-D, vinblastin, bleomisin, doksorubisin, sisplatin ve etoposidin tek ajan olarak etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu ilaçların sinerjistik aktiviteleri çoklu ilaç rejimlerinin de temelini oluşturmuştur (140-142).

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda vinblastin-bleomisin ile hastalıksız sağ kalım oranları %22 - %74 arasında izlenirken, sisplatin ve türevlerinin tedaviye girmesi ile hastalıksız sağ kalım oranlarında %68-%92'ye varan artış gözlenmiştir (143-145). Gerek erişkin gerekse çocuklarda nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin standart tedavisi BEP (sisplatin, etoposid, bleomisin)'dir. Sisplatinin nefrotoksik ve ototoksik olması nedeniyle tedavi protokollerine karboplatin girmiştir. İngiltere'de karboplatin, etoposid, bleomisin (JEB) ile yapılan çalışmada beş yıllık sağ kalım %90,9, olaysız sağ kalım %87,8 olarak saptanmıştır (89).

Evre III-IV gonadal, evre I-IV ekstraponadal tümörlerin tedavisinde standart doz sisplatin ve yüksek doz sisplatinin karşılaştırıldığı çalışmada 6 yıllık sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak olaysız sağ kalım oranı yüksek doz sisplatin içeren BEP protokolü alan olgularda daha yüksek saptanmıştır (146).

Pediyatrik germ hücreli tümörlerin tedavisinde kullanılan standart tedavi rejimleri Tablo 7'de verilmiştir (52).

Tablo 7. Pediatrik Germ Hücreli Tümörlerde Standart Tedavi Rejimleri (52)

BEP		
Sisplatin	20 mg/m ²	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-5. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1. gün
4-6 siklus uygulanır		
HDP/EP		
Sisplatin	40 mg/m ²	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-5. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1. gün
4-6 siklus uygulanır		
PEI		
Sisplatin	20 mg/m ²	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3 gün
İfosfamid	1500 mg/m ²	1-5 gün
2-4 siklus uygulanır		
PVB		
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		
Karboplatin	600 mg/m ²	2. gün
Etoposid	120 mg/m ²	1-3. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	3. gün
Beş siklus ya da remisyondan sonra 2 siklus uygulanır		
KARBOPEI		
Karboplatin	600 mg/m ²	1. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3; 22-24 günler
İfosfamid	1800 mg/m ²	22-26. gün

Children's Oncology Group tarafından önerilen şemaya göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır.

Düşük risk grubu:

Evre I gonadal ve tüm immatür teratomlar, tam rezeke edilen herhangi bir lokalizasyondaki immatür teratomlar (içinde maliyn eleman olsa bile) ve tam

rezeke evre I gonadal tümörlerde başka tedavi gerekmemektedir. Ancak bu grup hastalar “bekle, gör” politikası ile yakın takip edilmelidir. Bu olgularda rekürren tümörü gecikmeden saptamak için seri şekilde planlı olarak fizik muayene, serum tümör belirteçleri takibi ve primer tümörün görüntülenmesini içermelidir. Bu hastalarda COG, tümör belirteç takibini ilk iki ayda üç haftada bir, sonra altıncı aya kadar ayda bir, takiben iki yıla kadar üç ayda bir, sonrasında ise yıllık olarak yapılmasını önermektedir. Primer tümörün radyolojik görüntülenmesi ise cerrahi sonrası 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben yılda bir önerilmektedir.

Orta risk grubu:

Evre II-IV gonadal (15 yaş üstü evre IV testis tümörleri ve tüm evre IV over tümörleri hariç) ve evre I-II ekstragonadal tümörlü hastalar orta risk grubunda kabul edilir. Bu grup hastalarda 4-6 kür BEP ile %90 üzerinde kür elde edilmiştir, bu da tedavide azaltmaya gidilebileceğini düşündürmektedir. COG orta riskli hastalarda 3 haftada bir 3 kez verilen komprese BEP ile (sisplatin 33,3 mg/m²/doz, 1, 2, 3. günler; etoposid 167 mg/m²/doz, 1, 2, 3. günler; bleomisin 15 U/m²/doz) tedavi süresini ve kemoterapi dozlarını azaltmaya çalışmaktadır.

Yüksek risk grubu:

Tüm evre III-IV ekstragonadal germ hücre tümörlü hastalar ile 15 yaş üstü evre IV testis tümörleri ve tüm evre IV over tümörleri bu grupta yer alır. Bu grup hastalarda platine dayanan standart tedaviler (BEP, JEB) ile yaşam %80’ler civarındadır. COG intergrup çalışmasında yüksek doz BEP (HDBEP) ile standart

doz BEP'e göre daha iyi olaysız sağ kalım elde edilmiş, ancak HDBEP grubunda toksisitede belirgin artış gözlenmiştir.

Risk gruplarına göre COG tarafından önerilen güncel tedavi Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Pediatrik Germ Hücreli Tümörlerde Tedavi Yaklaşımı (52)

Düşük risk grubu:

Evre I gonadal, tüm immatür teratomlar

Tedavi cerrahi ve gözlem

Orta risk grubu:

Evre II-IV gonadal, Evre I-II ekstragonadal (15 yaş üstü evre IV testis tümörleri ve tüm evre IV over tümörleri hariç)

Tedavi cerrahi ve 3 kür BEP

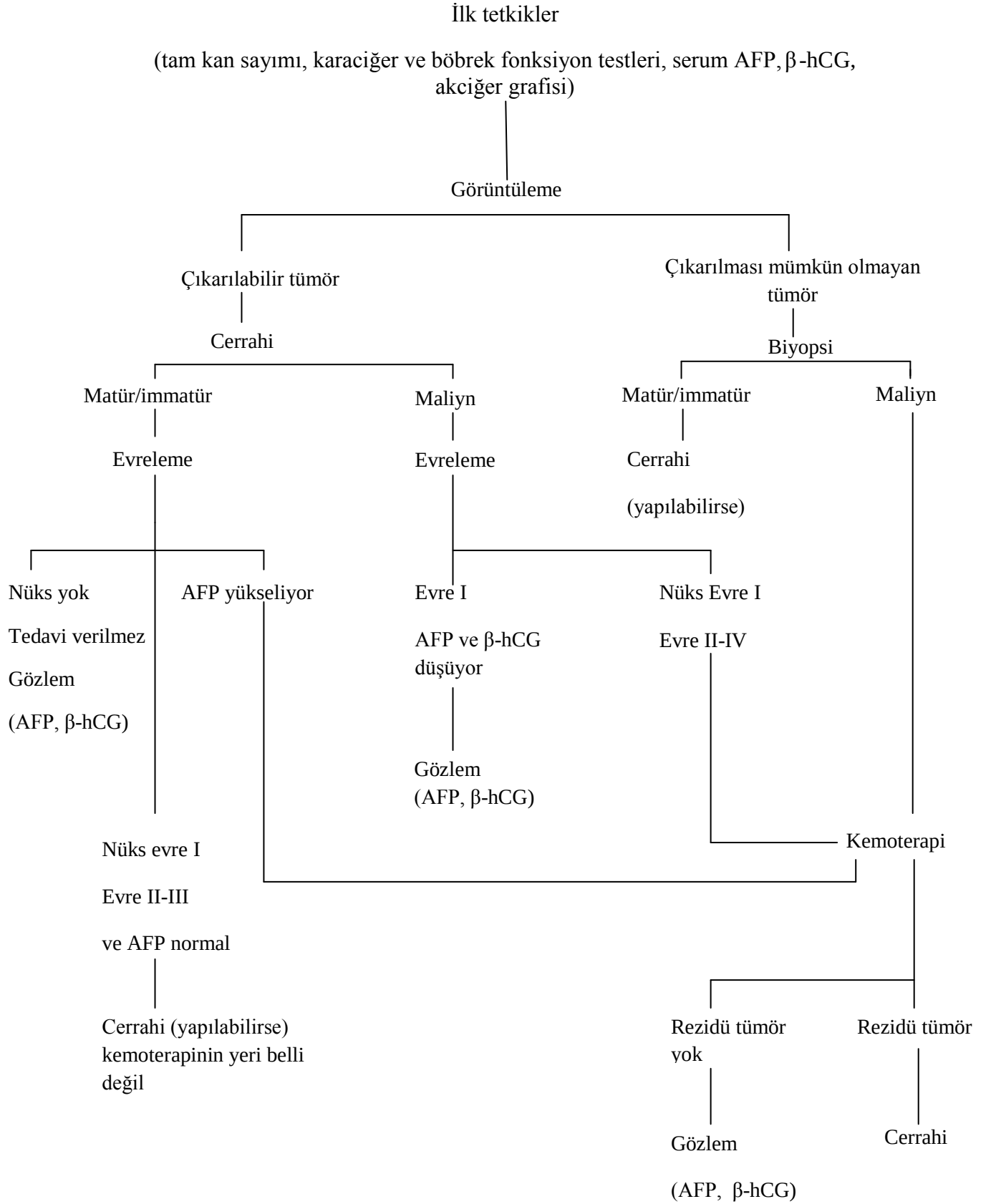
Yüksek risk grubu:

Evre III-IV ekstragonadal

15 yaş üstü evre IV testis tümörleri ve tüm evre IV over tümörleri

Tedavi cerrahi ve 4 kür BEP-siklofosfamid

Germ hücreli tümörlere tanı ve tedavi yaklaşımı Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Germ Hücreli Tümörlerde Tanı-Tedavi (147)

2.12. Hedef tedaviler:

Germ hücreli tümör gelişiminin moleküler mekanizmaları anlaşıldıkça yeni tedaviler gündeme gelmektedir. Hücre gelişme, büyüme ve farklılaşmasında rolü olan büyüme faktörlerinin çoğu intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir (148). Tirozin kinaz inhibitörleri, standart tedaviye cevap vermeyen germ hücreli tümörlerin tedavisinde denenmektedir.

Tip III tirozin kinaz reseptör ailesinden olan c-kit, germ hücreli tümörlerde, özellikle seminomlarda eksprese edilmektedir (148). Tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat germ hücreli tümörlerin tedavisinde denenmiştir. c-kit pozitif altı metastatik germ hücreli tümör olgusunda kullanılan imatinib mesilat ile olgularda tam remisyon sağlanamamıştır (149). Diğer tirozin kinaz inhibitörlerinin GHT tedavisinde kullanımı araştırılmaktadır.

Tümör angiogenezinin inhibisyonu pek çok tümör için umut verici görülmektedir. Castillo-Avila ve ark. farelerde germ hücreli testiküler tümörler üzerinde yaptıkları çalışmada anti anjiojenik ve anti tümör özellik gösteren tirozin kinaz reseptör inhibitörü olan sunitinib tedavisi ile daha uzun sağ kalım bildirmişlerdir (150). Feldman ve ark.'nın yaptığı faz II çalışmada sunitinibin iyi tolere edildiği ancak refrakter GHT tedavisinde anlamlı aktivite göstermediği belirtilmiştir (151).

2. 13. Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri:

Tam klinik remisyon yaşa göre normal düzeyde tümör belirteçleri ile birlikte şüpheli rezidüel kitlenin olmaması olarak tanımlanır. Bu kriterlere ulaşamıyorsa tedavinin gözden geçirilmesi ve yoğunlaştırılması gerekmektedir.

Relapsların büyük kısmı ilk iki yıl içinde görülür (109). Kemoterapi sonrası takip muayeneleri başlangıçta sık aralıklarla olmalı, tümör belirteçleri haftada bir bakılmalıdır. Hastalarda tümör belirteçlerinin serum yarı ömrünü takiben normal düzeylere düşmesi beklenir. Bu düşüşün yavaş olması ya da sonradan yükselmesi tam olmayan cerrahi rezeksiyon ya da tümörde rekürrens olduğunu düşündürür.

Hastaların takipleri sırasında primer tümör bölgesinin görüntülenmesi de önemlidir. Primer tümörün radyolojik görüntülenmesi tedavi sonrası 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben yılda bir önerilmektedir. Kemoterapi sonrası rezidüel tümör kalan olgularda, matür teratomun daha sonradan progresyon gösterme riski de olduğundan cerrahi rezeksiyon gereklidir (152). Matür teratom ile rezidüel nekroz veya skar pozitron emisyon tomografi (PET) ile tam olarak ayırlanamamaktadır. Bu nedenle bu olguların PET ile takibi uygun olmayacaktır (153).

İntrakranial tümörlerde takip sırasında özellikle suprasellar bölgeye yerleşmiş tümörler diabet insipit ve panhipopituitarizm gibi klinik tablolara yol açabileceğinden, endokrinolojik tetkikler de yapılmalıdır (2).

Kemoterapinin çeşitli sistemler üzerinde yan etkileri vardır. Myelosupresyon, orointestinal mukozit, nefrotoksisite (tubuler nekroz),

hepatotoksisite (serum transaminaz ve bilirubinlerde artış), eritematöz deskuamatif dermatid, akut pnömoni ve ototoksisite kemoterapinin sık görülen yan etkileridir (1).

Germ hücreli tümörlerin tedavisinde kullanılan BEP protokolünde sisplatin tubuler nefropatiye ve işitme kaybına yol açabilmektedir. Renal tutulum sonucu uzamış fosfatüri olan olgularda renal raşitizme bağlı olarak gelişme geriliği ve adolesan çağda osteomalazi görülebilmektedir (2,154). Sisplatine bağlı işitme kaybı özellikle yüksek frekanslarda saptanır. Bleomisin ilişkili intertisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis bildirilmiştir (155). İngiltere’den yapılan bir yayında 33 germ hücreli tümör olgusunda BEP protokolü sonrası gelişen toksisite değerlendirilmiştir. Bu olguların %45’inde renal toksisite, %10’unda işitme kaybı izlendiği belirtilmiştir. Bir olguda akut myeloid lösemi gelişmiştir. Haftada bir bleomisin alan olgularda bleomisin ilişkili pulmoner fibroze bağlı dört ölüm görülürken, üç haftada bir bleomisin alan olgularda pulmoner toksisite görülmemiştir. Sakrokoksigeal tümörü olan 17 olgunun dördünde nörojenik mesane/barsak bildirilmiştir. Kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni ve trombositopeni iki olguda bildirilmiştir (89). Curto ve ark.’nın yaptığı çalışmada GHT tanısı ile takip edilen olgulardan dördünün kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni ve trombositopeni nedeniyle sepsis ve intrakranial kanama ile kaybedildiği belirtilmiştir (4).

Kemoterapi alan hastalarda uzun dönemde ikincil maligniteler de görülebilir. Schneider ve ark.’nın çalışmasında maliyn GHT tedavisi sonrasında 10 yıllık takipte tedavi ilişkili ikincil lösemi için kümülatif riskin kemoterapi alan

olgular için %1,1 kemoterapi ve radyoterapi alan olgular için ise %4,2 olduğu belirtilmektedir (156).

2. 14. Relaps:

Kranium dışı germ hücreli tümörlerde tedavinin etkin olması az sayıda adolesan ve çocuk hastada relaps görülmesini sağlamaktadır. İleri evre gonadal hastalığı olan adolesanlarda ve ileri evre gonad dışı germ hücre tümörlü hastalarda %20-30 oranında rekürrens görülmektedir (89,146). Rekürrenslerin büyük çoğunluğu lokal olarak ve tedavi sonrası 6 ay içinde görülür (157,158).

Rekürren hastalığa yaklaşım tümörün tedaviye verdiği cevaba ve ilk kullanılan tedavi rejimine göre değişmektedir. Cerrahi eksizyon ile tedavi edilen, “bekle, gör” stratejisinin uygulandığı evre I testis ve over tümörlerinde relaps olması durumunda, cerrahi eksizyon ve BEP ya da JEB protokolleri uygulanır (159,160). Rekürren sakrokoksigeal GHT’lerin tedavisinde tümörün cerrahi rezeksiyonu gerekir. Tam cerrahi eksizyon yapılmayan olgularda lokal radyoterapi denenebilir (157). Schneider ve ark.’nın çalışmasında 22 rekürren sakrokoksigeal GHT olgusunda 42 relaps görülmüştür. Bu olguların 21’inde relaps bir kere, 14’ünde iki kere, beşinde üç kere, ikisinde ise dört kere olmuştur. On yedisi lokal, ikisi uzak, üçü lokal rekürrens ile birlikte uzak metastaz göstermiştir. Rekürrens sonrası 12 olguda tam remisyon, dokuz olguda parsiyel remisyon sağlandığı belirtilmiştir. Olguların 16’sında cerrahi rezeksiyon yapılmıştır. Farklı kemoterapi protokolleri uygulanan bu hastalarda platin türevi almayanların hiçbirinde remisyon sağlanamamıştır. Bu çalışmada olguların

sekizine lokal radyoterapi uygulanmıştır. Bu olgularda 45 cGy üzerinde radyoterapi alan beş olgunun üçünde tam remisyon sağlandığı, 45 cGy'nin altında radyoterapi alan olgularda ise tam remisyon olmadığı belirtilmiştir (157).

Standart BEP tedavisine cevap vermeyen erişkin relaps testis germ hücreli tümörlerinde paklitaksel, sisplatin ve ifosfamid kombinasyonu ile %70 üzerinde tam remisyon izlenmiştir (161). BEP tedavisine yanıtız olgularda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu denenmiştir. İki kür paklitaksel, ifosfamid tedavisini üç kür karboplatin ve etoposid takip etmiş, sonrasında olgulara periferik kök hücre nakli yapılmıştır. Olguların %55'inde tam remisyon sağlanmıştır (162).

Avrupa'da izlenen bir seride yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu ile relaps yapmış ekstragonadal GHT'li 23 çocuk hastadan 16'sında tam remisyon sağlanmış, bu olguların 10'unda uzun süreli hastalıksız yaşam elde edilmiştir (163).

2. 15. Prognoz:

Sisplatin öncesi dönemde, histoloji, primer tümör bölgesi ve tümör evresi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdi. Maliyn intrakranial nongerminamatöz GHT'ler %5 olaysız yaşam ile en kötü prognozu göstermekteydi. Germ hücreli tümör tedavisine sisplatinin girmesi ile prognozda belirgin iyileşme görülmüştür. Nongerminomatöz maliyn intrakranial GHT'ler en kötü prognozlu GHT'ler olmakla beraber güncel kemoterapi ile birlikte hastaların üçte ikisinde remisyon sağlanmaktadır. Sisplatin sonrası dönemde tümörün tam rezeksiyonu en önemli

prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır. İleri evre tümörlerde pre-operatif kemoterapi ile tam rezeksiyon sağlanabilmektedir (2).

Erişkin testis kanserlerinde yapılan çalışmalarda tümör belirteçlerinde yükseklik olumsuz bir prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Tedavi sonrasında tümör belirteçlerinin, yarı ömrüne göre beklenen süre içinde düştüğü olguların sağ kalım oranları, tümör belirteçlerinde beklenen düşüş görülmeyen olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (164,165). Çocuk GHT olgularında da yüksek AFP düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmıştır. Barenzetti ve ark.'nın çalışmasında AFP düzeyi 10.000 ng/ml'nin üzerinde olan, evre III ya da primer sakrokoksigeal ve mediastinal tümörlerde olaysız sağ kalım oranları daha düşük bulunmuştur (166). Marina ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yüksek AFP düzeyleri ile primer tümör yerleşiminin sağ kalım ve olaysız sağ kalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada tanı yaşı 12 ve üstünde olan olgularda daha kötü prognoz olduğu saptanmıştır (167).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 1991-2010 yılları arasında izlenen ve histopatolojik olarak germ hücreli tümör tanısı alan 48 olgu geriye dönük olarak incelendi.

Germ hücre tümörlü olguların sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), predispozan faktör varlığı (kromozomal anomali, inmemiş testis), prenatal öyküde risk faktörleri varlığı, (IVF gebelik, gebelikte hormon kullanımı); olguların semptomları ve semptom süreleri, primer tümörün histopatolojisi, yerleşim yeri, evresi; tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri; tümör belirteçleri (AFP, β -hCG, LDH, PLAP, CEA); tedavi yöntemleri (Cerrahi: total, parsiyel rezeksiyon, biyopsi, agresif cerrahiler, radyoterapi alan ve dozları, kemoterapi protokolleri); olguların izlem süreleri, sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranları; rekürrens gösteren olguların rekürrens bölgesi, zamanı ve uygulanan cerrahi tedaviler, kemoterapi protokolleri, radyoterapi alan ve dozları, olgularda görülen toksisite ve geç sekeller, olguların ölüm nedenleri dosya kayıtları üzerinden değerlendirildi. Evrelemede POG/CCG evreleme sistemi kullanıldı. AFP düzeyinin yaşa göre normal değerleri Tsuchida ve ark.'nın makalesine (68) dayanarak belirlendi.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 25.06.2010 Tarih/100 karar numarası ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Analize 48 hasta dahil edildi. Kategorik değişkenler için sayı tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (Ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum) sunuldu. Gruplar arası kategorik karşılaştırmalarda çapraz tablo istatistikleri verilerek Ki-Kare testi ile anlamlılık düzeylerine bakıldı. Sayısal karşılaştırmalarda normal dağılım koşulu sağlanmayan bağımsız gruplar için Mann Whitney ve Kruskal Wallis test istatistiği kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanarak Mann Whitney U testi yapıldı. Kategorik gruplarda sağkalım analizinde Kaplan-Meier test istatistiği kullanıldı (168). İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların 22'si (%45,8) erkek, 26'sı (%54,2) kız idi. Olguların tanı anında yaş dağılımı 0,2–210 (ortalama: 60,18±64,69 ortanca: 27,5) ay olarak izlendi. Cinsiyete göre tanı anında yaş değerlendirildiğinde; erkek olguların yaş dağılımı 0,3-156 ay (ortalama:27,90±33,09; ortanca:22,5); kız olguların yaş dağılımı 0,2-210 ay (ortalama:87,43±72,49; ortanca:101) olarak saptandı. Kız olgular tanı sırasında erkek olgulara göre daha büyük yaşıydılar ($p=0,023$). Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde; tanı sırasında 13-60 aylık 18 olgunun 13'ünün (%72,2) erkek olduğu, 61 aydan büyük 16 olgudan ise birinin erkek olduğu görüldü (Tablo 9). Olguların 0,2-139 (ortalama: 39,12±39,72; ortanca:20) ay izlendiği görüldü. Kız olgularda izlem süresi ortalama 36,39±37,94 ay, erkek olgularda ise 40,59±43,37 ay olarak hesaplandı.

Tablo 9. Tanı Yaşlarına Göre Olguların Cinsiyetlerinin Dağılımı

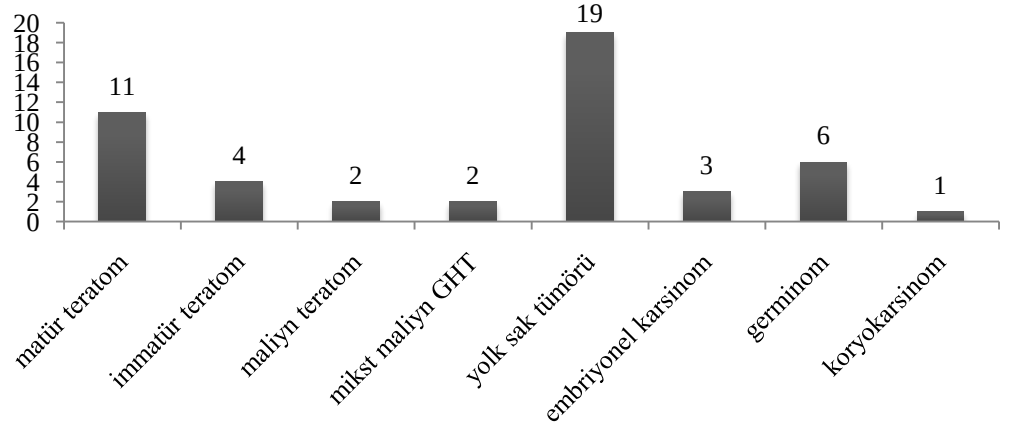
	Erkek	Kız
Yaş (ay)	n (%)	n (%)
0-12	8(36,4)	6(23,1)
13-60	13(59,1)	5(19,2)
61-144	0(0)	6(23,1)
>145	1(4,5)	9(34,6)
Toplam	22	26

Germ hücreli tümörler için predispozan faktörler (inmemiş testis, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu vb.) değerlendirildiğinde bir erkek olguda inmemiş testis olduğu, diğer olgularda predispozan faktör izlenmediği görüldü.

Olguların hiçbirinin öyküsünde, gebelik sırasında annenin hormon kullanmadığı görüldü. Olgulardan birinin yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan gebelikten, diğer olguların spontan gebelikten doğduğu saptandı.

Ailede maliynite öyküsü 11 (%22,9) olguda pozitif olarak saptandı. Olguların hiçbirinin birinci derece akrabasında maliynite izlenmedi. Yedi (%14,6) olgunun ikinci derece akrabasında, dört (%8,3) olgunun ise üçüncü derece akrabasında maliynite öyküsü mevcuttu. Aile öyküsünden öğrenilen maliyn hastalıkları içinde üç akciğer, bir meme, üç uterus, iki prostat, bir tiroid, bir mide kanseri öyküsü vardı; olguların hiçbirinin ailesinde germ hücreli tümör saptanmadı.

Olguların histopatolojik olarak dağılımı Şekil 4’de görülmektedir. On bir olguda (%22,9) matür teratom, dört olguda (%8,3) immatür teratom, iki olguda (%4,2) mikst maliyn germ hücreli tümör, iki olguda (%4,2) maliyn teratom, 19 olguda (%39,6) yolk sak tümörü, üç olguda (%6,2) embriyonal karsinom, altı olguda (%12,5) germinom, bir olguda (%2,1) koryokarsinom olduğu görüldü (Şekil 4). Mikst germ hücreli tümör görülen iki olguyu oluşturan bileşenler bir olguda germinom ve yolk sak, diğer bir olguda embriyonal karsinom ve koryokarsinom olarak saptandı.



Şekil 4: Olguların Histopatolojilerine Göre Dağılımı

Olguların histopatolojileri ile cinsiyetleri değerlendirildiğinde 22 erkek olgunun 13'ünde (%59,1) yolk sak tümörü, 26 kız olgunun altısında (%23,1) yolk sak tümörü, sekizinde (%30,8) matür teratom olduğu görüldü. Altı germinom olgusunun beşi kız (%83,3); 19 yolk sak tümörü olgusunun 13'ü (%68,4) erkek, altısı (%31,6) kız hastalardı (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete Göre Tümör Histopatolojilerinin Dağılımı

Histopatoloji	Erkek	Kız
	n (%)	n (%)
Matür teratom	3 (13,6)	8 (30,8)
İmmatür teratom	2 (9,1)	2 (7,7)
Maliyn teratom	0 (0)	2 (7,7)
Mikst maliyn GHT	0 (0)	2 (7,7)
Yolk sak tümörü	13 (59,1)	6 (23,1)
Koryokarsinom	0 (0)	1 (3,8)
Embriyonel karsinom	3 (13,6)	0 (0)
Germinom	1(4,5)	5(19,2)

Hayatın ilk yılında görülen 14 GHT olgusunun dokuzu (%64,3) teratom, 13-60 ay arası çocuklardaki 18 olgunun 13'ü (%72,2) yolk sak tümörü, 61-144 ay arası altı olgunun ikisi (%33,3) matür teratom, ikisi (%33,3) mikst germ hücreli tümör, 145 ay üstü olan 10 olgunun ise beşi (%50) germinom tanılı olgulardı. Yolk sak tümörünün 13-60 ay arası çocuklarda, teratomların 0-12 ay arası çocuklarda ve germinomların 145 ay üstündeki çocuklarda diğer yaş gruplarına göre sık görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tümör histopatolojilerinin tanı yaşına göre dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Tanı Yaş Gruplarına Göre Tümör Histopatolojilerinin Dağılımı

	0-12 ay	13-60 ay	61-144 ay	>145 ay
Histopatoloji	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Matür teratom	6(42,9)	1(5,6)	2(33,3)	2(20,0)
İmmatür teratom	3(21,4)	0(0)	0(0)	1(10,0)
Maliyn teratom	0(0)	2(11,1)	0(0)	0(0)
Mikst maliyn GHT	0(0)	0(0)	2(33,3)	0(0)
Yolk sak tümörü	4(28,6)	13(72,2)	1(16,7)	1(10,0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(10,0)
Embriyonal karsinom	1(7,1)	2(11,1)	0(0)	0(0)
Germinom	0(0)	0(0)	1(16,7)	5(50,0)

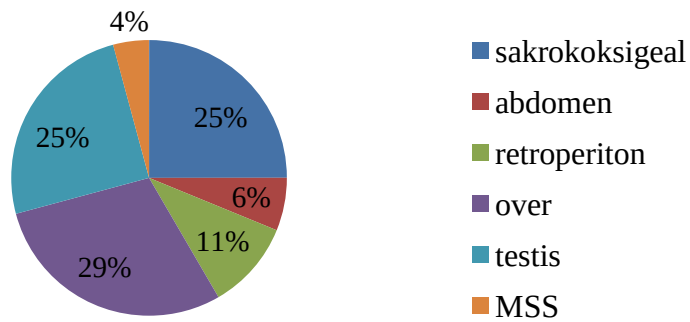
Matür teratom olguları tanı anında 0,2-210 aylık (ortalama: $60,34 \pm 79,80$; ortanca 7,5 ay), yolk sak tümörü olan hastalar 1-146 aylık (ortalama: $34,05 \pm 36,53$; ortanca: 24 ay) olgulardı. Yolk sak tümörü tanılı 19 olgunun 17'si 60 ayın altındaydı, iki olgunun tanı yaşı ise 114 ve 146 aydı. Germinom tanılı olgular 76-

161 ay (ortalama: $142,3 \pm 32,7$; ortanca: 156 ay) arasında tespit edildi. Germinom olguları tanı sırasında diğer tümörler göre daha büyük yaşta olgulardı (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör Histopatolojisine Göre Tanıdaki Yaş Dağılımı

Histopatoloji	n	Ortalama $\pm$ SD (ay)	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
Matür teratom	11	60,33 $\pm$ 79,80	0,2	210,0
İmmatür teratom	4	43,20 $\pm$ 77,93	0,3	160,0
Maliyn teratom	2	19 $\pm$ 7,07	14,0	24,0
Mikst maliyn GHT	2	109,50 $\pm$ 30,40	88,0	131,0
Yolk sak tümörü	19	34,05 $\pm$ 36,53	1,0	146,0
Koryokarsinom	1	195	195,0	195,0
Embriyonal karsinom	3	33,16 $\pm$ 24,83	4,5	48,0
Germinom	6	142,33 $\pm$ 32,72	76,0	161,0

Olguların primer tümör yerleşim bölgesine göre dağılımı Şekil 5’de görülmektedir. Olguların 12’si (%25,0) sakrokoksigeal bölge, üçü (%6,2) abdomen, beşi (%10,4) retroperitoneal bölge, 14’ü (%29,2) over, 12’si (%25,0) testis, ikisi (%4,2) merkezi sinir sistemi yerleşimliydiler (Şekil 5).



Şekil 5: Germ Hücreli Tümörlerin Primer Yerleşim Bölgeleri

Olguların primer yerleşim bölgeleri değerlendirildiğinde, 26 (%54,2) olgunun gonadal, 22 olgunun (%45,8) ekstragonadal yerleşimli olduğu görüldü.

Sakrokoksigeal bölgede tümörü olan olguların yaşları 0,2-28 ay (ortalama: $10,83 \pm 9,6$, ortanca: 10,5 ay) arasında olduğu saptandı. Over tümörlerinde tanı yaşı 76-210 ay (ortalama: $143,5 \pm 37,9$, ortanca: 152,5 ay), testis tümörlerinde ise tanı yaşı 0,5-48 ay (ortalama: $25,5 \pm 18,2$, ortanca: 25,5 ay) olarak saptandı (Tablo 13). Over tümörlerinin tanı yaşının yüksekliği diğer tümörlere göre dikkat çekiciydi ($p < 0,001$).

Tablo 13. Primer Tümör Yerleşim Yerine Göre Olguların Tanı Yaşı

Histopatoloji	n	Ortalama $\pm$ SD (ay)	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
Sakrokoksigeal	12	10,83 $\pm$ 9,63	0,2	28,0
Abdomen	3	30,00 $\pm$ 12,00	18,0	42,0
Retroperiton	5	38,80 $\pm$ 60,38	4,5	146,0
Over	14	143,57 $\pm$ 37,92	76,0	210,0
Testis	12	25,50 $\pm$ 18,25	0,5	48,0
MSS	2	79,50 $\pm$ 108,18	3,0	156,0

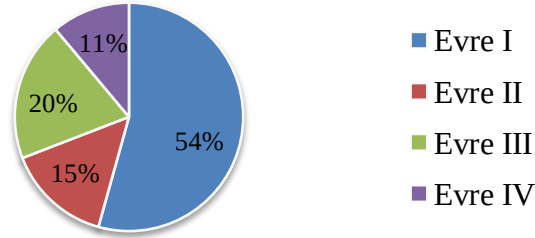
Sakrokoksigeal bölgede yerleşen 12 GHT olgusunun beşi (%41,6) teratom, yedisi (%58,4) ise yolk sak tümörüydü. On dört over tümörünün beşi (%35,7) teratom, beşi (%35,7) germinomdu. Testis tümörü olan 12 olgunun altısı (%50) yolk sak tümörü olan hastalardı. Germinom olan altı olgunun beşi (%83,3) over yerleşimliydi. Seminom olgusu izlenmezken germinom olan diğer hastada tümör intrakranial yerleşimliydi. Abdomen yerleşimli üç tümör, yolk sak tümörü olgularıydı. Merkezi siniri sisteminde bir matür teratom, bir germinom olgusu görüldü. Retroperitoneal yerleşimli beş olgunun üçü teratom, ikisi ise yolk sak

tümörüydü. İki mikst maliyn GHT olgusu ve bir koryokarsinom olgusu over yerleşimliydi (Tablo 14).

Tablo 14. Tümörün Histopatolojisine Göre Primer Yerleşim Yeri

Histopatoloji	Sakrokoksigeal n (%)	Abdomen n (%)	Retroperiton n (%)	Over n (%)	Testis n (%)	MSS n (%)
Matür teratom	3(25,0)	0(0)	1(20,0)	4(28,6)	2(16,7)	1(50,0)
İmmatür teratom	1(8,3)	0(0)	1(20,0)	1(7,1)	1(8,3)	0(0)
Maliyn teratom	1(8,3)	0(0)	1(20,0)	0(0)	0(0)	0(0)
Mikst maliyn GHT	0(0)	0(0)	0(0)	2(14,3)	0(0)	0(0)
Yolk sak tümörü	7(58,3)	3(100,0)	2(40,0)	1(7,1)	6(50,0)	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(7,1)	0(0)	0(0)
Embriyonal karsinom	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(25,0)	0(0)
Germinom	0(0)	0(0)	0(0)	5(35,7)	0(0)	1(50,0)

Olgularının tanı anında evrelenmesi değerlendirildiğinde; olguların 22'sinin (%45,8) evre I, altısının (%12,5) evre II, sekizinin (%16,7) evre III ve 12'sinin (%25) evre IV olduğu görüldü (Şekil 6).



Şekil 6. Olguların evreleri

Histopatolojiye göre tümörlerin evresi değerlendirildiğinde; yolk sak tümörü olan olguların %47,4'ünün evre IV, germinom olgularının %50'sinin evre I, %33,3'ünün evre II, iki mikst germ hücreli tümör olgusundan birinin evre IV, diğerinin evre III olduğu görüldü. Yolk sak tümörü olan olguların %15,8'inde evre I, %15,8'inde, evre II, %21,1'inde evre III, altı germinom olgusunun üçünde (%50) ise evre I hastalık izlendi (Tablo 15).

Tablo 15. Tümör Histopatolojisinin Evreye Göre Dağılımı

Histopatoloji	Evre I n (%)	Evre II n (%)	Evre III n (%)	Evre IV n (%)
Yolk sak tümörü	3(15,8)	3(15,8)	4(21,1)	9(47,4)
Germinom	3(50,0)	2(33,3)	1(16,7)	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(100,0)
Mikst maliyn GHT	0(0)	0(0)	1(50,0)	1(50,0)

Yolk sak tümörü olan hastalarda, evre IV hastalık sıklığı diğer histopatolojik tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,006$).

Gonadal tümörlerin %53,8'i evre I, %15,4'ü evre II, %11,5'i evre III, %19,2'si evre IV olgular, ekstragonadal tümörlerin %36,4'ü evre I, %9,1'i evre II, %22,7'si evre III, %31,8'i evre IV olguları.

Olgular tanı sürecinde çeşitli görüntüleme yöntemleriyle değerlendirildi. Görüntüleme yöntemleri incelendiğinde, olguların %66,7'sinde USG ve BT, %10,4'ünde USG, %10,4'ünde USG, BT ve MR, %6,2'sinde USG ve MR, %4,2'sinde MR ve BT, %2,1'inde yalnızca MR kullanıldığı görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

	n	%
USG	5	10,4
USG+BT	32	66,7
USG+BT+MR	5	10,4
USG+MR	3	6,2
BT+MR	2	4,2
MR	1	2,1

Tümörün yerleşim yerine göre kullanılan görüntüleme yöntemleri gözden geçirildiğinde, primer tümörün sakrokoksigeal bölgede yerleştiği olgularda USG ve BT'ye ek radyolojik tetkiklere gereksinim duyulduğu gözlemlendi ($p=0,005$). Yalnızca USG ile tanı konulan beş olgudan üçü over, ikisi sakrokoksigeal yerleşimli GHT'lerdi. İntrakranial yerleşimli teratom olgusunun görüntülenmesinde MRG kullanıldı.

Olguların 41'inde (%85) operasyon öncesi serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi elde olundu. Pre-operatif AFP düzeyleri 1,1–87.500 ng/ml (ortalama: $3940,122 \pm 14335,133$; ortanca: 300,0) arasında izlendi. Yaşa göre AFP düzeyi değerlendirildiğinde, pre-operatif AFP düzeyi bakılan 41 olgunun 17'inde (%41,5) AFP düzeyi normal, 24'ünde (%58,5) AFP düzeyi yüksek olarak bulundu. Dört olguda AFP düzeyi 10.000 ng/ml'nin üzerindeydi. Bu olgulardan üçü evre IV yolk sak tümörü olgularıydı, diğer olgu ise altı günlük iken tanı alan ve yaşa göre AFP düzeyi normal olan matür teratom olgusuydu.

Tedavi öncesi olguların 35'inde (%72,9) elde edilen laktat dehidrogenaz düzeylerinin 139-3076 IU/L (ortalama:584,89±702,52; ortanca:300) arasında olduğu görüldü. Laktat dehidrogenaz düzeyi belirlenen 35 olgunun yedisinde (%20) LDH düzeyi normal, 28 (%80) olguda ise yüksek bulundu.

Olgulardan 34'ünde (%70,8) beta-human korionik gonadotropin (β -hCG) düzeyi çalışıldı. Ölçülen β -hCG düzeyleri 0–1146,9 IU/mL (ortalama: 36,655 ±196,2406; ortanca: 1,2) tespit edildi. Beta-human korionik gonadotropin düzeyi çalışılan olguların 27'sinde (%79,4) β -hCG düzeyi normal, yedisinde (%20,6) yüksek saptandı.

Yaşa göre tümör belirteçlerinin yüksekliği incelendiğinde; AFP yüksekliği 0-12 aylık olguların %46,2'sinde, 13-60 aylık olguların ise %93,8'inde izlendi. Altmış ayın üstünde olan 12 olgunun üçünde (%25) AFP yüksek saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Yaş Gruplarına Göre AFP ve LDH Düzeyleri

		Tanı yaşı (ay)			
		0-12	13-60	61-144	>145
Tümör belirteci		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AFP(n=41)	Yüksek	6(46,2)	15(93,8)	1(25,0)	2(25,0)
LDH(n=35)	Yüksek	0(0)	2(28,6)	0(0)	5(71,4)

Tümör belirteçleri ile histopatoloji ilişkisi değerlendirildiğinde; yolk sak tümörü olan olguların %94,5'inde, teratom olan olguların ise %28,5'inde (AFP düzeyi belirlenen 14 olgunun dördünde) AFP'nin yüksek olduğu görüldü. Teratomlar içinde dokuz matür teratom olgusunun birinde AFP düzeyi yaşa göre yüksek saptandı. İmmatür teratom olan üç olgunun ikisinde, iki mikst maliyn

GHT olgusunun birinde AFP yaşıa göre yüksek saptandı. AFP düzeyi yaşıa göre yüksek olan mikst maliyn GHT olgusunda maliyn komponent embriyonal karsinomdu (Tablo 18).

Tablo 18. Tümör Histopatolojisine Göre AFP Düzeyleri

Histopatoloji	Normal n (%)	Yüksek n (%)
Matür teratom	8(88,9)	1(11,1)
Mikst maliyn GHT	1(33,3)	2(66,7)
Maliyn teratom	1(50)	1(50)
Yolk sak tümörü	1(5,5)	17(94,5)
Embriyonal karsinom	1(33,3)	2(66,7)
Germinom	4(80)	1(20)

Gonadal yerleşimli GHT'lerde AFP düzeyi belirlenen 21 olgunun 11'inde (%52,3), ekstragonadal GHT'lerde ise 20 olgunun 13'ünde (%65) AFP düzeyi yaşıa göre yüksek bulundu. Sakrokoksigeal yerleşimli 11 GHT'nin yedisinde (%63,7), testis yerleşimli 11 olgudan dokuzunda (%81,9), over yerleşimli on olgunun ikisinde (%20) AFP yaşıa göre yüksek izlendi. On sekiz Evre I olgunun 11'inde (%61,1) AFP yaşıa göre normal, 11 evre IV olgunun dokuzunda (%81,8) ise yüksek saptandı.

Olguların yedisinde β -hCG yüksek bulundu. Bu olguların üçü germinom, ikisi yolk sak tümörü, biri koryokarsinom, biri mikst maliyn GHT (yolk sak komponenti içeren teratom) olgularıydı. Yedi evre IV olgunun dördünde (%57,1) β -hCG yüksekti, diğer evrelerde ise β -hCG yüksekliği %12,0 oranında saptandı. Tümörün yerleşim yeri ile β -hCG yüksekliği değerlendirildiğinde over yerleşimli

tümörlerin %44,4'ünde, over dışı yerleşim gösteren tümörlerin ise %12,0'sindeβ - hCG yüksek izlendi.

Olguların 31'inde (%64,6) metastaz gözlenmezken, 17'sinde (%35,4) metastaz izlendi. Metastaz görülen olgularda metastaz bölgeleri incelendiğinde; lenf bezi (%35,3), akciğer (%29,3), akciğer ve lenf bezi (%11,8), akciğer ve karaciğer (%5,9), akciğer ve merkezi sinir sistemi (%5,9), lenf bezi ve kolon (%5,9), kemik (%5,9) metastazları saptandı (Tablo 19).

Tablo 19. Metastaz Görülen 17 Olgunun Metastaz Bölgeleri

Metastaz	n=17	%
Lenf bezi	6	35,3
Akciğer	5	29,3
Lenf bezi + akciğer	2	11,8
Lenf bezi + kolon	1	5,9
Akciğer + MSS	1	5,9
Akciğer + karaciğer	1	5,9
Kemik	1	5,9

Metastazı olan olgular histopatolojiye göre değerlendirildiğinde, metastazı olan 17 olgunun 11'inde (%64,7) primer tümörün yolk sak tümörü olduğu görüldü. Yolk sak tümörlerinin ise %57,9'unda metastaz saptandı. On yedi teratom olgusunun içinde maliyn teratom ve immatür teratom tanısı ile takipli iki olguda metastaz izlendi. Germinom tanılı altı olgudan birinde metastatik hastalık görüldü. Yolk sak tümörlerinde metastaz görülme sıklığı, yolk sak dışı tümörlere göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,008$) (Tablo 20).

Tablo 20. Histopatolojiye Göre Metastaz Görülme Durumu

Histopatoloji	Metastaz olan	
	n	%
İmmatür teratom (n=4)	1	25,0
Maliyn teratom (n=2)	1	50,0
Mikst maliyn GHT (n=2)	1	50,0
Yolk sak tümörü (n=19)	11	57,9
Koryokarsinom (n=1)	1	100,0
Embriyonal karsinom (n=3)	1	33,3
Germinom (n=6)	1	16,7

Olguların başvuru yakınmaları gözden geçirildiğinde 29 olgunun (%60,4) kitle yakınmasıyla başvurduğu görüldü. Olguların başvuru yakınmaları Tablo 21’de görülmektedir.

Tablo 21. Olguların Başvuru Yakınmaları

Yakınma	n=48	%
Kitle	29	60,4
İdrar yapamama	3	6,2
Gaita yapamama	7	14,6
Yürüyememe	2	4,2
Karın ağrısı	3	6,2
Vajinal kanama	2	4,2
Öksürük- nefes darlığı	1	2,1
Baş ağrısı-kusma	1	2,1

Olguların yakınmaların başlangıcından itibaren 1-365 gün (ortalama: 50,29±71,072; ortanca: 30 gün) içinde başvurdukları saptandı. Yakınma süresi sınıflandırıldığında olguların %39,6’sı ilk 15 gün içinde, %25,0 yakınmaların başlamasını takiben 16-30 gün içinde, %27,1’i 31-90 gün içinde, %8,3’ünün ise 91 günden sonra bölümümüze başvurduğu görüldü (Tablo 22).

Tablo 22. Yakınmaların Başlangıcı ile Başvuru Arasında Geçen Süre

Süre (gün)	n	%
1-15	19	39,6
16-30	12	25,0
31-90	13	27,1
>91	4	8,3

İzlemdeki 48 olgunun tümünde gerek doku tanısı gerekse tedavi amaçlı cerrahi uygulandı. Başlangıçta cerrahi tedavi olarak 27 olguda (%57,4) total eksizyon, 11 olguda parsiyel eksizyon (%22,9) yapıldı. İki olguda biyopsi alınması dışında cerrahi girişim uygulanmadı. Sekiz olguda ikinci bakış cerrahisi uygulandı.

Sakrokoksigeal tümörlerin %33,3'ü, over tümörlerinin %71,4'ü, testis tümörlerinin %75'i, retroperitoneal tümörlerin %40'ı, abdominal tümörlerin %33,3'ü total eksize edilebildi. Ancak, tümörün yerleşim yeri ile cerrahi yöntem arasında istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Tümörün Yerleşim Yerine Göre Uygulanan Cerrahi Yöntemi

Yerleşim	Total eksizyon n (%)	Parsiyel eksizyon n (%)	Biyopsi n (%)	İkinci bakış n (%)
Sakrokoksigeal	4(33,3)	5(41,7)	1(8,3)	2(16,7)
Abdomen	1(33,3)	0(0)	1(33,3)	1(33,3)
Retroperitoneal	2(40,0)	1(20,0)	0(0)	2(40,0)
Over	10(71,4)	2(14,3)	0(0)	2(14,3)
Testis	9(75,0)	2(16,7)	0(0)	1(8,3)
MSS	1(50,0)	1(50,0)	0(0)	0(0)
Toplam	27	11	2	8

Tümörün gonadal-ekstragonadal yerleşimi göz önüne alındığında; gonadal yerleşimli 26 olgunun 19'unda (%73,1), ekstragonadal yerleşimli 22 olgunun sekizinde (%36,4) total eksizyon yapıldığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,019) (Tablo 24).

Tablo 24. Tümörün Yerleşimine Göre Uygulanan Cerrahi

Yerleşim	Total eksizyon n (%)	Parsiyel eksizyon n (%)
Gonadal(n=26)	19 (73,1)	7 (26,9)
Ekstragonadal (n=22)	8 (36,4)	14 (63,6)
p=0,019		

Histopatolojiye göre cerrahi yöntemi değerlendirildiğinde; total eksizyon yapılan 27 olgunun 15'inin (%55,6) teratom, beşinin (%18,5) yolk sak tümörü, dördünün (%14,8) germinom, üçünün embriyonal karsinom (%11,1) olduğu saptandı. On dokuz yolk sak tümörü olgusunun beşinde (%26,3) ve 17 teratom olgusunun 15'inde (%88,2) total eksizyon yapıldığı görüldü. Total eksizyon yapılamayan iki teratom olgusu maliyn teratomdu; matür ve immatür teratom olgularında tam cerrahi eksizyon yapıldı. Üç embriyonal karsinom olgusuna da total eksizyon yapıldı. Altı germinom olgusundan dördüne total eksizyon uygulandı, ikisi ise total eksize edilemedi. Tümörün histopatolojisine göre uygulanan cerrahi yöntemi Tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 25. Tanıda Total Cerrahi Uygulanan Olguların Histopatolojileri

Histopatoloji	Total eksizyon	
	n	(%)
Matür teratom (n=11)	11	100,0
İmmatür teratom (n=4)	4	100,0
Maliyn teratom (n=2)	0	0
Mikst maliyn GHT (n=2)	0	0
Yolk sak tümörü (n=19)	5	26,3
Koryokarsinom (n=2)	0	0
Embriyonal karsinom (n=3)	3	100,0
Germinom (n=6)	4	66,7

Total cerrahi eksizyon yapılan olgular ile total eksizyon yapılamayan olgular cinsiyet, tanı yaşı, tümör belirteçleri (AFP, β DH, -hCG) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Operasyon sonrası 7-10 günlük dönemde olguların 25'inde (%52,1) AFP düzeyi çalışıldı. Operasyon sonrası dönemde AFP düzeyi 1-10799 ng/ml (ortalama: $486,4 \pm 2151,07$; ortanca: 6,4) arasında bulundu. Yaşa göre AFP düzeyleri değerlendirildiğinde operasyon sonrası dönemde AFP düzeyi ölçülen 25 olgunun 18'inde (%72,0) AFP normal iken yedi olguda (%28,0) AFP düzeyi yüksek saptandı. Postoperatif dönemde AFP düzeyi yüksek seyreden olgular üç yolk sak, bir immatür teratom, bir maliyn teratom, bir embriyonal karsinom, bir mikst GHT (germinom ve yolk sak) olgularıydı.

Cerrahi sonrasında olguların 28'inde (%58,3) tedaviye kemoterapi ile devam edilirken, 20 olguda (%41,7) ek tedavi uygulanmadı. Kemoterapi alan olgularda BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) ve PVB (Sisplatin, Vinblastin,

Bleomisin) kemoterapi protokolü verildi. On dört olguda sisplatin birinci gün 100 mg/m²/gün, bleomisin ikinci gün 15 mg/m²/gün, etoposid 1-3 günler 120 mg/m²/gün (BEP 1) şeklinde uygulandı. Altı olgu bleomisin birinci gün 15 mg/m²/gün, 1-5 günlerde etoposid 100 mg/m²/gün ve sisplatin 20 mg/m²/gün (BEP 2) şeklinde BEP protokolünü aldı. Altı olguda BEP protokolü sisplatin 33,3 mg/m²/gün, 1-3 günler; etoposid 167 mg/m²/gün, 1-3 günler; bleomisin 15 mg/m²/gün, 1 gün (BEP 3) şeklinde uygulandı. BEP 1 protokolü 1991- 1994 yıllarında ve Nisan 1996-Temmuz 2004 yılları arasında verildi. BEP 2 protokolü Temmuz 1994-Nisan 1996 yılları arasında uygulandı; Temmuz 2004'ten beri BEP 3 Protokolü uygulanmaktadır. İki germinom olgusuna birinci gün 120 mg/m²/gün'den sisplatin, 1-2 günler 10 mg/m²/gün'den vinblastin; 1, 8, 15. günlerde 10 mg/m²/günden bleomisin oluşan PVB protokolü verildi. Kemoterapi alan olgulardan beşinde tedaviye yanıtsızlık, üçünde toksisite gelişmesi nedeniyle ikincil kemoterapi protokolleri uygulandı. Bu olguların tümü yolk sak tümörü olgularıydı. Verilen ikincil protokol altı hastada JEB (karboplatin, etoposid, bleomisin), iki hastada ise VAC (vinkristin, aktinomisin-D, siklofosamid) protokolleriydi. BEP ve JEB protokolleri alan bir olguda yüksek doz etoposid kullanıldığından etoposid içermeyen VIP (vinkristin, ifosfamid, karboplatin) protokolüne geçildi.

Cerrahi tedaviyi takiben kemoterapi alan 28 hastanın histopatolojiye göre dağılımı Tablo 26'da verilmiştir. Yolk sak tümörü olan 19 olgunun ikisine (%10,5) kemoterapi verilmediği, 17 yolk sak tümörü olgusuna (%89,5) ise BEP kemoterapi protokolü verildiği görüldü. Kemoterapi almayan yolk sak tümörü

olguları evre I testiküler ve evre I abdominal yerleşimli cerrahi olarak tam rezeksiyon edilen tümörlerdi. Matür teratom olgularının kemoterapi almadığı, immatür teratom olan dört olgudan üçüne kemoterapi verilmediği, birine BEP protokolü uygulandığı saptandı. Kemoterapi verilen immatür teratom olgusu lenf bezi tutulumu olan over teratomuydu. Germinom olgularından biri (%16,7) kemoterapi almazken, üç germinom olgusu BEP, iki germinom olgusu ise PVB protokolü alan olgulardı. Kemoterapi almayan germinom olgusu yeni tanı alan ve erken post operatif dönemde olan intrakranial germinom olgusuydu.

Tablo 26. Tümör Histopatolojisine Göre Kemoterapi Protokolleri

	KT verilmeyen	BEP 1	BEP 2	BEP 3	PVB
Histopatoloji	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Matür teratom	11(100,0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
İmmatür teratom	3(7,5)	0(0)	1(25,0)	0(0)	0(0)
Maliyn teratom	0(0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0)	0(0)
Mikst maliyn GHT	1(50,0)	1(50,0)	0(0)	0(0)	0(0)
Yolk sak tümörü	2(10,5)	9(47,4)	8(47,1)	5(26,3)	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(100,0)	0(0)
Embriyonal karsinom	2(66,7)	0(0)	1(33,3)	0(0)	0(0)
Germinom	1(16,7)	3(50,0)	0(0)	0(0)	2(33,3)

BEP 1: sisplatin 1. gün 100 mg/m²/gün, bleomisin 2. gün 15 mg/m²/gün, etoposid 1-3 günler 120 mg/m²/gün.

BEP 2: sisplatin 1-5 günler 20 mg/m²/gün, bleomisin 1. gün 15 mg/m²/gün, etoposid 1-5 günler 100 mg/m²/gün

BEP 3: sisplatin 1-3 günler 33,3 mg/m²/gün, bleomisin 1. gün 15 mg/m²/gün, etoposid 1-3 günler 167 mg/m²/gün.

PVB: sisplatin 4-8 günler 20mg/m²/gün, bleomisin 1-3 günler 15 mg/m²/gün, vinblastin 1-2 günler 3mg/m²/gün

Total cerrahi rezeksiyon yapılan 27 olgunun dokuzunda (%33,3) ve total rezeksiyon yapılamayan 21 olgunun 19'unda (%90,5) tedaviye kemoterapi ile devam edildi. Bir Evre III embriyonal karsinom, iki evre II yolk sak tümörü, bir evre II immatür teratom, bir evre I yolk sak, bir evre II germinom ve üç evre I

germinom tanılı olgularda total cerrahi eksizyonu takiben tedaviye kemoterapi ile devam edildi. Total eksizyon sonrası kemoterapi almayan olgular; 11 evre I matür teratom, üç evre I immatür teratom, iki evre I embriyonal karsinom, iki evre I yolk sak tümörü olgularıydı. Total eksize edilemeyen olgulardan kemoterapi almayan iki olgu; yeni tanı alan merkezi sinir sistemi germinomu olgusu ve tanı aldıktan sonra altı gün içinde kaybedilen evre IV mikst germ hücreli tümör olgusuydu.

Kemoterapi alan olguların tümör belirteçleri karşılaştırıldığında -hCG yüksekliği olan yedi olgunun tümüne kemoterapi verildiği -hCG düzeyi normal olan olguların ise %48,1'inde kemoterapi uygulandığı görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,026$). Yaşa göre AFP düzeyi yüksek olan 24 olgunun 19'una (%79,2), AFP düzeyi normal olan 17 hastadan altısına (%35,3) kemoterapi verildiği saptandı ($p=0,005$). Yaşa göre yüksek AFP düzeyi olup kemoterapi almayan beş olgunun üçü evre I testis tümörleriydi. Diğer iki olgu ise evre I matür teratom ve evre I immatür teratom olgularıydı.

Olguların altısına (%12,5) radyoterapi verildi. Radyoterapi alan beş olgu yolk sak tümörü, bir olgu ise mikst maliyn GHT (germinom ve yolk sak) tümör olgusuydu. İki olgu primer tümör bölgesine, iki olgu metastaza, bir olgu hem primer tümöre hem de metastaza, bir olgu ise rekürren tümöre yönelik radyoterapi aldı. Hastalara 540-4140 cGy dozları arasında radyoterapi uygulandı. Primer tümöre radyoterapi uygulanan olgularda radyoterapi dozu 4140 cGy olarak belirlendi. Rekürren tümör nedeniyle radyoterapi alan mikst maliyn germ hücreli tümör olgusuna 3960 cGy dozunda radyoterapi uygulandı. Metastaza yönelik radyoterapi ise 540-1200 cGy arasında uygulandı. Tanı sırasında akciğer tutulumu

olan yolk sak tümörü olgusuna metastaza yönelik üç günlük 540 cGy dozunda radyoterapi uygulandı.

Radyoterapi alan olgular histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; radyoterapi alan altı olgunun beşinin (%83,3) yolk sak tümörü olduğu saptandı. Radyoterapi alan diğer olgu over yerleşimli rekürren evre III mikst maliyn GHT (yolk sak ve germinom) olgusuydu. Yolk sak tümörü olan 19 olgunun beşinde (%26,3) radyoterapi verildiği görüldü. Cerrahi olarak total eksizyon yapılan 27 olguda radyoterapi uygulanmadı. Buna karşılık total eksize edilemeyen 21 olgunun altısında (%28,5) radyoterapi verildi. Radyoterapi uygulanan altı hastanın dördü evre IV olguları. Sakrokoksigeal yerleşimli evre II yolk sak tümörü olan bir olgu ile over yerleşimli evre III mikst maliyn GHT olan bir olguda da cerrahi ve kemoterapiyi takiben radyoterapi uygulanan hastalardı.

Metastaz görülen olgularda parsiyel eksizyon/biopsi sonrası tedaviye kemoterapi ile devam edildiği; metastatik 17 olgunun 16'sında (%94,1) öncelikle kemoterapi verildiği (metastazı olan bir olgu ise tanıyı takiben erken dönemde kaybedildi) saptandı. Metastazı olan hastaların %23,5'inde, metastazı olmayan hastaların ise %6,5'inde tedaviye radyoterapi eklendiği saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Olguların yedisinde (%14,5) rekürrens izlendi. Rekürrens görülen olgularda tutulum bölgesi dört olguda primer tümör bölgesi iken üç olguda rekürrens primer tümörden uzak bölgede izlendi. Olgularda rekürrens 7-23 ayda (ortalama: $13,3\pm5,25$; ortanca: 12) görüldü. Rekürrens görülen olguların dördü

(%57,1) yolk sak tümörü, üçü (%42,9) ise yolk sak tümörü dışında [mikst maliyn germ hücreli tümör (germinom ve yolk sak), maliyn teratom ve matür teratom] tümörü olan olgulardı. Rekürrens görülen yedi olgudan dördü (%57,1) sakrokoksigeal bölgede yerleşmişti. Sakrokoksigeal bölge yerleşimli GHT’lerde rekürrens sıklığı diğer bölge tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,034$). Olguların histopatoloji ve yerleşim bölgelerine göre rekürrens görülme durumu Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Olguların Histopatoloji ve Yerleşim Bölgelerine Göre Rekürrens Görülme Durumu

	Rekürrens	
	n	%
Histopatoloji		
Matür teratom (n=11)	1	9,1
Maliyn teratom (n=2)	1	50,0
Mikst maliyn GHT (n=2)	1	50,0
Yolk sak tümörü (n=19)	4	21,1
Yerleşim		
Sakrokoksigeal (n=12)	4	33,3
Retroperiton (n=5)	1	20,0
Over (n=14)	1	7,1
Testis (n=12)	1	8,3

Total eksizyon yapılan 27 olgunun birinde (%3,7) rekürrens görülürken, total eksizyon yapılamayan 21 olgunun altısında (%28,6) rekürrens saptandı. Total cerrahi eksizyon yapılamayan olgularda rekürrens daha sık izlendi ($p=0,015$). Total eksizyon sonrası rekürrens görülen olgu sakrokoksigeal matür teratom olgusuydu.

Post-operatif dönemde AFP yüksekliği olan yedi olgudan üçünde (%42,9) rekürrens izlenirken, post-operatif AFP düzeyi normal olan olgularda rekürrens izlenmedi. Pre-operatif AFP yüksekliği ile rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanmazken, post-operatif AFP yüksekliği olan olgularda rekürrensin daha sık olduğu saptandı ($p=0,015$).

Başvurusu yakınmaların başlangıcından 30 günden sonra olan 17 olgunun hiçbirinde rekürrens izlenmezken, rekürrens görülen yedi olgunun tümü ilk 30 gün içinde başvuran olgulardı. Yakınmalarının ilk 30 günü içinde başvuran olgularda rekürrens görülme sıklığı, 30 günden sonra başvuran olgularla karşılaştırıldığında, anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0,035$).

Metastaz görülen on yedi olgudan üçünde (%17,6), metastaz olmayan 31 olgunun ise dördünde (%12,9) rekürrens izlendi. Rekürrens görülmesi ile metastatik hastalık arasında ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Rekürrens görülme durumu ile cinsiyet, tanı yaşı, histopatoloji, primer tümörün yerleşim yeri, hastalığın evresi ve kemoterapi alınması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p>0,05$).

Rekürrens görülen iki olguda total, iki olguda ise parsiyel eksizyon yapıldı. Üç rekürren olguda ise operasyon yapılmadı. Rekürren tümöre total eksizyon yapılan olgular kemoterapi almadı. Parsiyel eksizyon yapılan olgulardan önceden BEP ve JEB protokolü alan hastada karboplatin, ifofosfamid, paklitakselden oluşan kemoterapi verildi. Diğer olgu ise önceden BEP protokolü almıştı ve rekürren tümör tedavisinde vinkristin/siklofosfamid'den oluşan kemoterapi

uygulandı. Rekürrenste opere olmayan bir olgu hastalıklı olarak takipten çıktı. Opere olmayan diğer iki olguya ise sırasıyla adriamisin, siklofosfamid, bleomisin ve vinkristinden oluşan protokol ve VAC protokolü verildi. Bu hastalar önceden sırasıyla BEP ve BEP, JEB, VIP protokolleri almış ve ikinci hastaya metastaza yönelik radyoterapi uygulanmıştı. Rekürrens görülen olguların son durumları değerlendirildiğinde bir olgunun eksitus olduğu, üç olgunun hastalıklı olarak izlemiden çıktığı, iki hastanın hastalıklı takip edildiği görüldü. Rekürren matür teratom olgusunun ise remisyonda olarak izlemine devam edildiği görüldü.

Tedavi süresince karşılaşılan toksik etkiler incelendiğinde üç olguda ototoksisite, bir olguda nefrotoksisite, bir olguda ise hem ototoksisite hem de nefrotoksisite geliştiği gözlemlendi. Genel olarak değerlendirildiğinde beş (%10,4) olguda toksisite görüldü. Toksisite gelişen olgular üç yolk sak, bir germinom ve bir mikst maliyn GHT (germinom ve yolk sak) olgularıydı. Bu olguların tamamı kemoterapi, ikisi ek olarak (%40) radyoterapi almıştı. Beş olgunun da BEP 1 protokolünü aldığı, iki olguda toksisite gelişmesi nedeniyle JEB protokolüne geçildiği, bir olgunun refrakter hastalık nedeniyle VAC protokolü de verildiği saptandı. Toksisite gelişen olguların ikisi rekürren tümörü olan olgulardı.

Olguların son durumları incelendiğinde, 30 (%62,5) olgunun remisyonda izlendiği, üç (%6,2) olgunun eksitus olduğu, dört (%8,3) olgunun hastalıklı olarak izleme devam ettiği görüldü. Tedavi sırasında 11 (%22,9) olgunun izlemiden çıktığı saptandı. Tedaviyi terk eden olguların üçünün hastalıksız olarak, sekizinin ise hastalıklı olarak tedaviyi bıraktığı gözlemlendi.

Primer tümörün histopatolojisine göre olguların son durumları değerlendirildiğinde; eksitus olan üç hastanın sırasıyla yolk sak tümörü, immatür teratom ve mikst maliyn GHT (koryokarsinom-embriyonal karsinom) olguları olduğu görüldü. Yolk sak tümörü tanısı ile takipli 19 olgunun sekizi (%42,1) remisyonda iken altı olgunun hastalıklı olarak takipten çıktığı, üç olgunun hastalıklı olarak takibine devam edildiği, bir olgunun eksitus olduğu, bir olgunun ise hastalıksız olarak takipten çıktığı gözlemlendi. Matür teratom olan 11 olgudan dokuzu remisyonda izlenmekte, ikisi ise hastalıksız olarak takipten çıkmış bulunmaktaydı. Altı germinom olgusunun beşi remisyonda izlenirken, bir olgu ise henüz yeni tanı alan ve tedavisi sürmekte olan intrakranial germinom olgusuydu (Tablo 28).

Tablo 28. Histopatolojiye Göre Olguların Son Durumları

Histopatoloji	Remisyonda n (%)	Eksitus n (%)	Hastalıklı terk n (%)	Hastalıksız terk n (%)	Hastalıklı yaşıyor n (%)
Matür teratom	9(81,8)	0(0)	0(0)	2(18,2)	0(0)
İmmatür teratom	4(100,0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Maliyn teratom	0(0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0)	0(0)
Mikst maliyn GHT	0(0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0)	0(0)
Yolk sak tümörü	8(42,1)	1(5,3)	6(31,6)	1(5,3)	3(15,8)
Embriyonal karsinom	3(100,0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Germinom	5(83,3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(16,7)

Cerrahi yöntemi ile olguların son durumları arasında da anlamlı ilişki gözlemlendi. Total cerrahi eksizyon yapılan 27 olgunun 23'ünün remisyonda takip edildiği, iki olgunun hastalıklı olarak, iki olgunun hastalıksız olarak takipten

çıktığı görüldü. Total eksizyon yapılamayan 21 olgunun yedisinin (%33,3) remisyonda, onunun (%47,6) hastalıklı olarak takip edilen ya da takipten çıkan olgular olduğu görüldü. Eksitus olan üç olgu total cerrahi eksizyon yapılamayan olgulardı. ($p<0,001$) (Tablo 29).

Tablo 29. Tanıda Total Cerrahi Yapılabilen Olguların Son Durumları

Son durum	Total eksizyon	
	n=48	%
Remisyonda	23	85,2
Eksitus	0	0
Hastalıklı terk	2	7,4
Hastalıksız terk	2	7,4
Hastalıklı yaşıyor	0	0

Eksitus olan olgular:

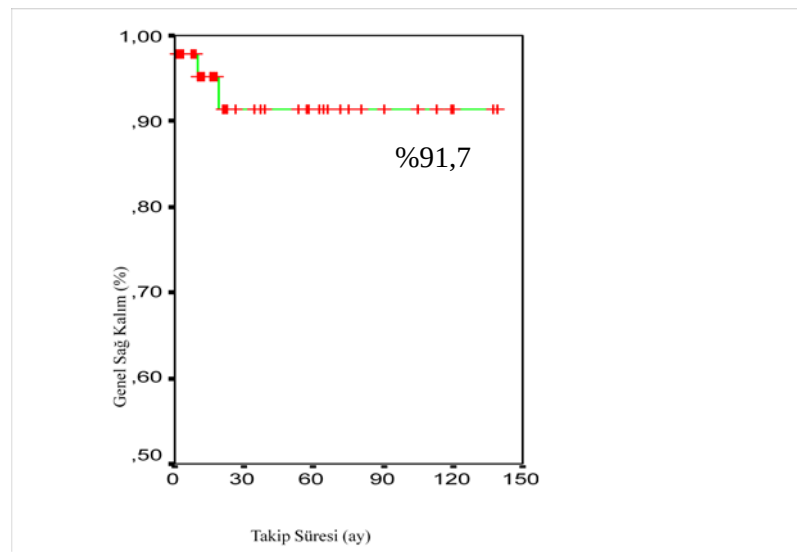
Eksitus olan üç olgu (bir erkek, iki kız) tümör progresyonu nedeniyle kaybedildi. Kaybedilen bu üç hasta tanı anında 38, 24, 88 aylıktı ve sırasıyla izlem süreleri 19, 10 ve 0,2 aydı. Kaybedilen tüm hastalar tanı anında evre IV idi. Histopatolojik tanıları ise sırasıyla testiküler yolk sak tümörü, retroperitoneal maliyn teratom ve over yerleşimli mikst maliyn germ hücreli (embriyonal karsinom ile koryokarsinomdan oluşan) tümördü. Üç olguda da LDH yüksekti. Yolk sak tümörü olan olguda AFP yüksek, β -hCG normal, maliyn teratomda ise AFP normal, β -hCG yüksekti. Kitle, gaita yapamama, yürüyememe yakınmaları ile başvuran bu hastaların tanı anında şikayetleri 3-30 gündür sürmekteydi. Olguların tümünde akciğer metastazı mevcuttu. Maliyn teratomu olan olguda ek olarak karaciğer metastazı; mikst maliyn GHT olan olguda ise MSS metastazı

mevcuttu. Mikst germ hücreli tümörü olan hasta yaygın, ilerlemiş hastalık nedeniyle yatışının altıncı gününde kaybedildi. Diğer iki hastada tedaviye kemoterapi (BEP) ile devam edildi. On dokuz ay izlenen yolk sak tümörü olan hastanın tedavisine önce JEB sonra VIP ile devam edildi. Hastanın tedavisinin 13. ayında rekürrens gelişmesi üzerine tedavisine VAC protokolü ile devam edildi ve akciğer metastazına yönelik radyoterapi uygulandı. Olgu rekürrensten 6 ay sonra eksitus oldu. Retroperitoneal yerleşimli maliyn teratomu olan hastada cerrahiye takiben BEP protokolü uygulandı. Hastanın 10 aylık izlemi sırasında akciğer ve karaciğer metastazı görüldü ve progresif hastalık nedeniyle kaybedildi.

Sağ kalım ve prognostik faktörler

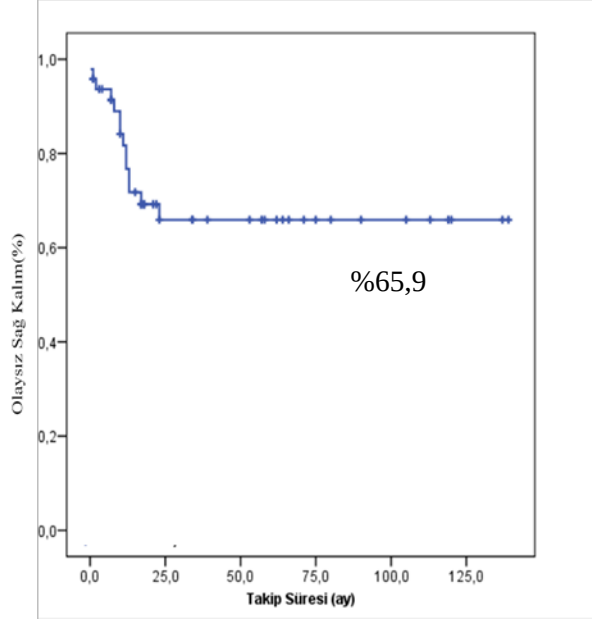
Beş yıllık genel sağ kalım (SK) %91,7; beş yıllık olaysız sağ kalım (OSK) %65,9 olarak hesaplandı. Olay olarak eksitus, rekürrens ve hastalıklı terk alındı.

Genel sağ kalımı grafiği Şekil 7’de verilmiştir.



Şekil 7. Olguların Genel Sağ Kalım Grafiği

Olaysız sağ kalımı grafiği Şekil 8’de verilmiştir.



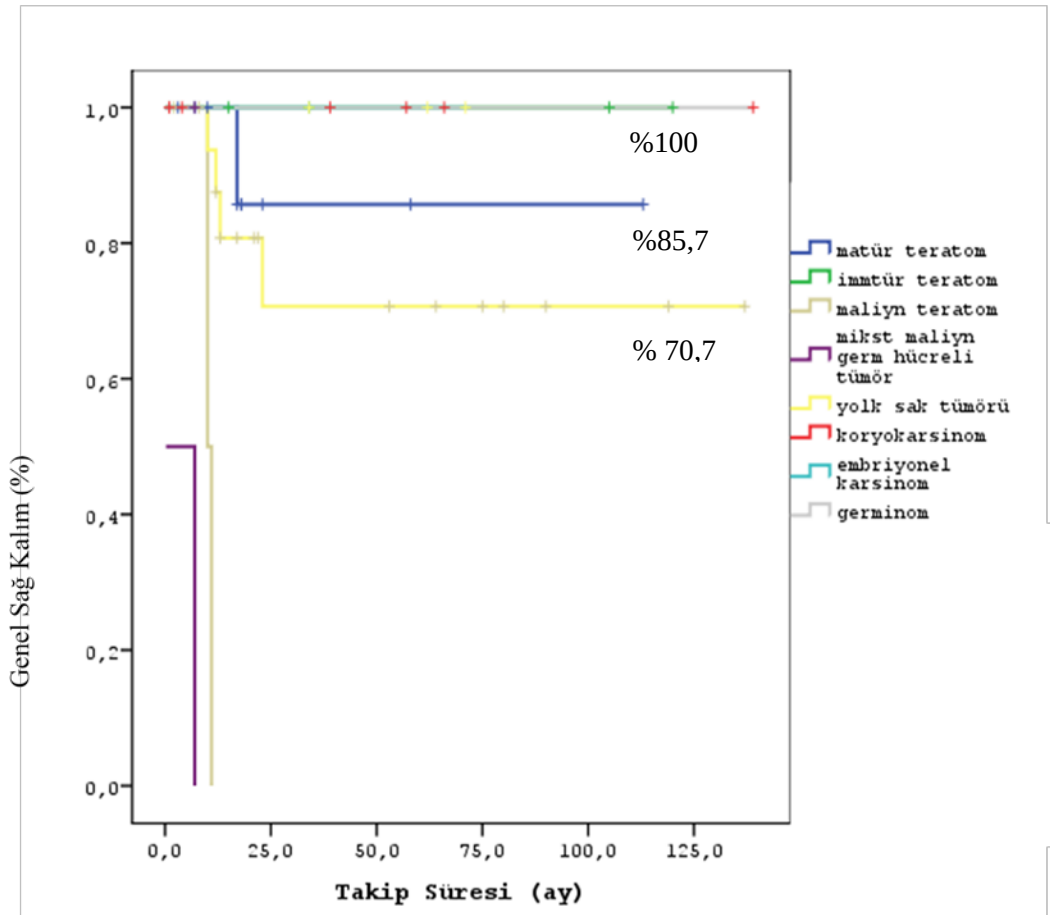
Şekil 8. Olguların Olaysız Sağ Grafiği

Cinsiyete göre sağ kalım analizinde, erkek hastaların beş yıllık SK oranı %71,5; kız hastaların ise %78,0 idi. Beş yıllık olaysız sağ kalım oranları erkek ve kız olgularda sırasıyla %52,8 ve %78 idi. Cinsiyetler arasında SK ve OSK açısından fark izlenmedi ($p>0,05$).

Yaş gruplarına göre sağ kalım analizinde, 0-2 yaş aralığındaki hastaların beş yıllık yaşama oranı %73,1; 2-5 yaş aralığındaki hastaların beş yıl yaşama oranı %76,2; 5-12 yaş aralığındaki hastaların beş yıllık yaşama oranı %62,5; 12 yaş üstündekilerin beş yıl yaşama oranı %85,7’ydi. Beş yıllık OSK oranı 0-2 yaş aralığındaki hastalarda %63,1; 2-5 yaş aralığında %55,6; 5-12 yaş aralığında %62,5; 12 yaş üstündeki hastalarda %85,7 saptandı. Olguların tanı yaşı ile SK ve OSK arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tümör histopatolojisine göre, matür teratom olan hastaların beş yıllık SK oranı %85,7; mikst maliyn GHT olan hastaların bir yıl SK oranı %50, yolk sak tümörü olan hastaların beş yıllık SK oranı %70,7’idi. Matür teratom olgularının beş yıllık OSK oranı %85,7; yolk sak tümörü olgularının ise beş yıllık OSK oranı %50,7’ydi. Tümör histopatoloji grupları arasında sağ kalım oranında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Matür teratom tümörü olan hastaların sağ kalım oranı yüksekti.

Histopatolojiye göre genel sağ kalımı grafiği Şekil 9’dedir.



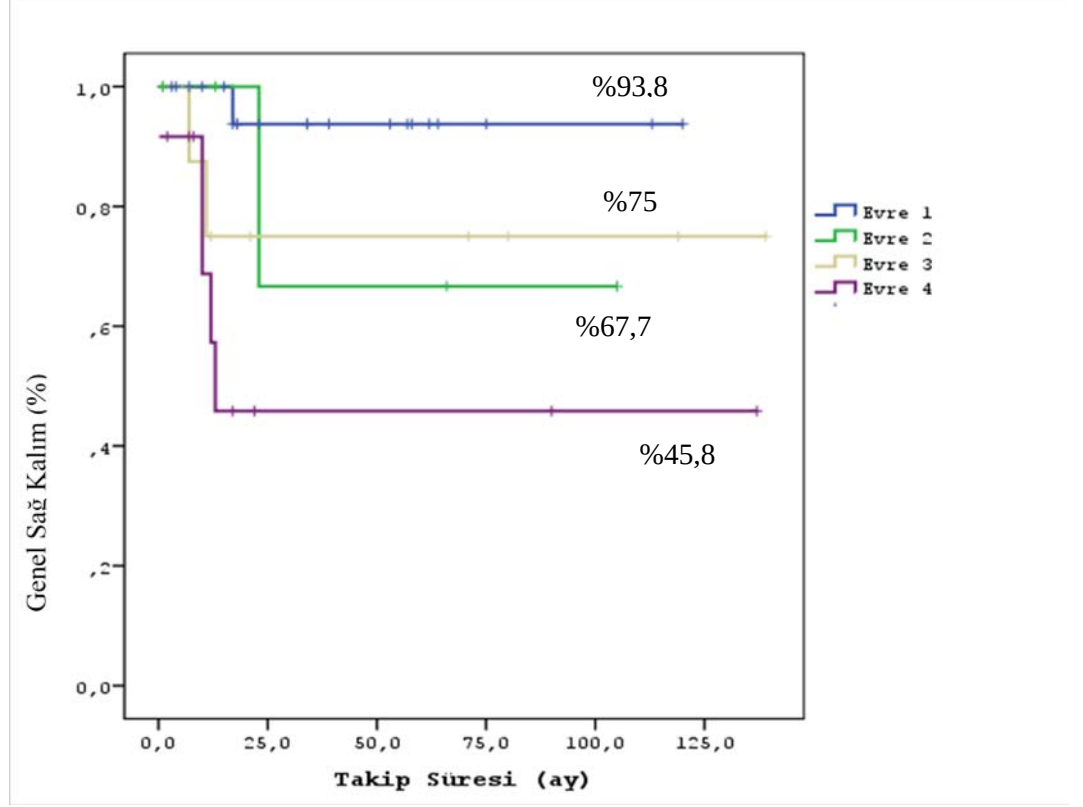
Şekil 9. Olguların Histopatolojisine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Tümörün primer yerleşim yerine göre sağ kalım değerlendirildiğinde, beş yıllık SK; sakrokoksigeal ve abdominal yerleşimli olgularda %100, retroperiton yerleşimli olgularda %75,0; testiküler olgularda %87,5 ve over yerleşimli olgularda ise %92,9 saptandı. Beş yıllık OSK sakrokoksigeal tümörlerde %47,7; abdominal tümörlerde %100, testiküler tümörlerde %87,5, over tümörlerinde %90,9 saptandı. Sağ kalım ve OSK açısından tümörün yerleşim yeri grupları arasında fark izlenmedi ($p>0,05$).

Yerleşim yeri ekstragonadal/gonadal olarak değerlendirildiğinde; gonadal yerleşimli tümörlerde beş yıl yaşama oranı %86,4; ekstragonadal yerleşimli tümörlerde beş yıl yaşama oranı %63,8 saptandı. Beş yıllık OSK gonadal tümörlerde %73,7; ekstragonadal tümörlerde ise %56,5 izlendi. Tümörün gonadal/ekstragonadal yerleşimi açısından SK ve OSK oranları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Evrelere göre sağ kalım analizine göre, Evre I olguların beş yıl yaşama oranı %93,8, Evre II'de beş yıl yaşama oranı %66,7; Evre III'de beş yıl yaşama oranı %75, Evre IV'de beş yıl yaşama oranı %45,8'di. Beş yıllık OSK evre I, II, III, IV olgularda sırasıyla 93,8; 41,7; 62,5; 37,0 hesaplandı. Evrelere göre sağ kalım oranlarında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,022$) Evre I hastaların olaysız sağ kalım oranı evre II ve evre IV olgulara göre istatistiksel anlamlı yüksekti (sırası ile $p=0,004$, $p<0,001$).

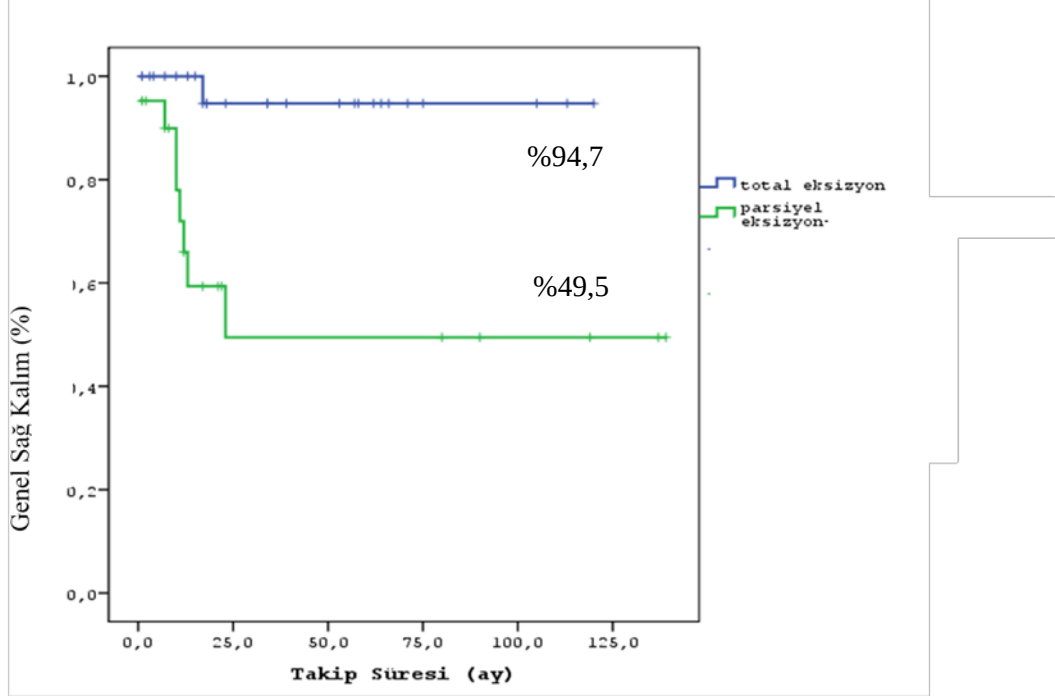
Evrelere göre genel sağ kalım grafiği Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10: Olguların Evrelerine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Tümör cerrahi müdahale durumuna göre sağ kalım analizinde; total cerrahi eksizyon yapılan olguların beş yıllık SK oranı %94,7; parsiyel eksizyon yapılan olguların beş yıllık SK oranı %49,5 saptandı. Beş yıllık OSK total eksizyon yapılan olgularda %86,9; parsiyel eksizyon/biyopsi yapılan olgularda ise %39,9 saptandı. Cerrahi müdahale durumuna göre total eksizyon ve parsiyel eksizyon grupları arasında SK ve OSK oranında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,001$). Total eksizyon yapılan olgularda sağ kalım oranı yüksekti.

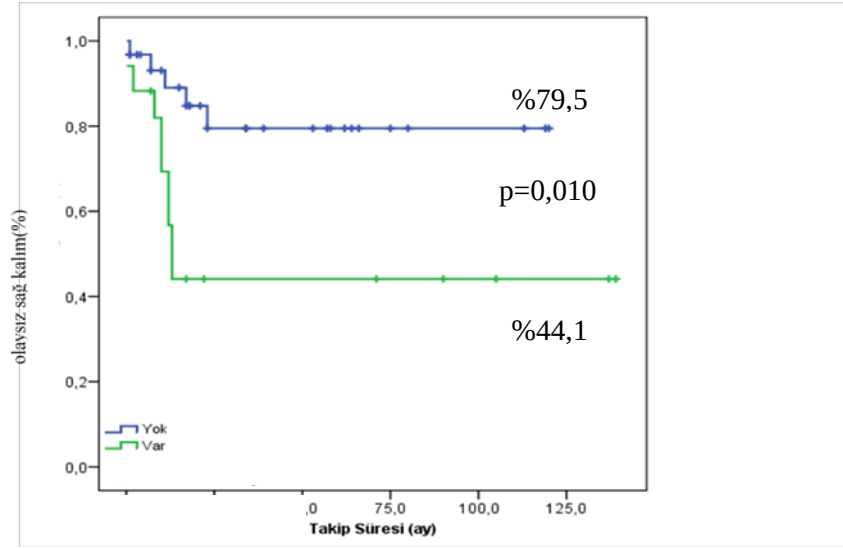
Şekil 11’de cerrahi girişim durumuna göre sağ kalımını gösteren grafik izlenmektedir.



Şekil 11: Cerrahi Girişim Durumuna Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Metastaz görülen olgularda beş yıllık SK %64,4; metastazı olmayan olguların ise beş yıllık SK %82,1’di. Metastaz görülmeyen olgularda beş yıllık OSK %79,5 iken, metastaz görülen olgularda bu oran %44,1’di. Genel sağ kalım açısından metastaz olan ve olmayan olgular arasında fark izlenmezken ($p=0,122$) metastaz görülen hastalarda OSK oranı istatistiksel anlamlı düşüktü ($p=0,010$) .

Şekil 12’de metastaz görülme durumuna göre olaysız sağ kalım grafiği görülmektedir.



Şekil 12: Tanıda Metastazı Olan ve Olmayan Olguların Olaysız Sağ Kalım Grafiği

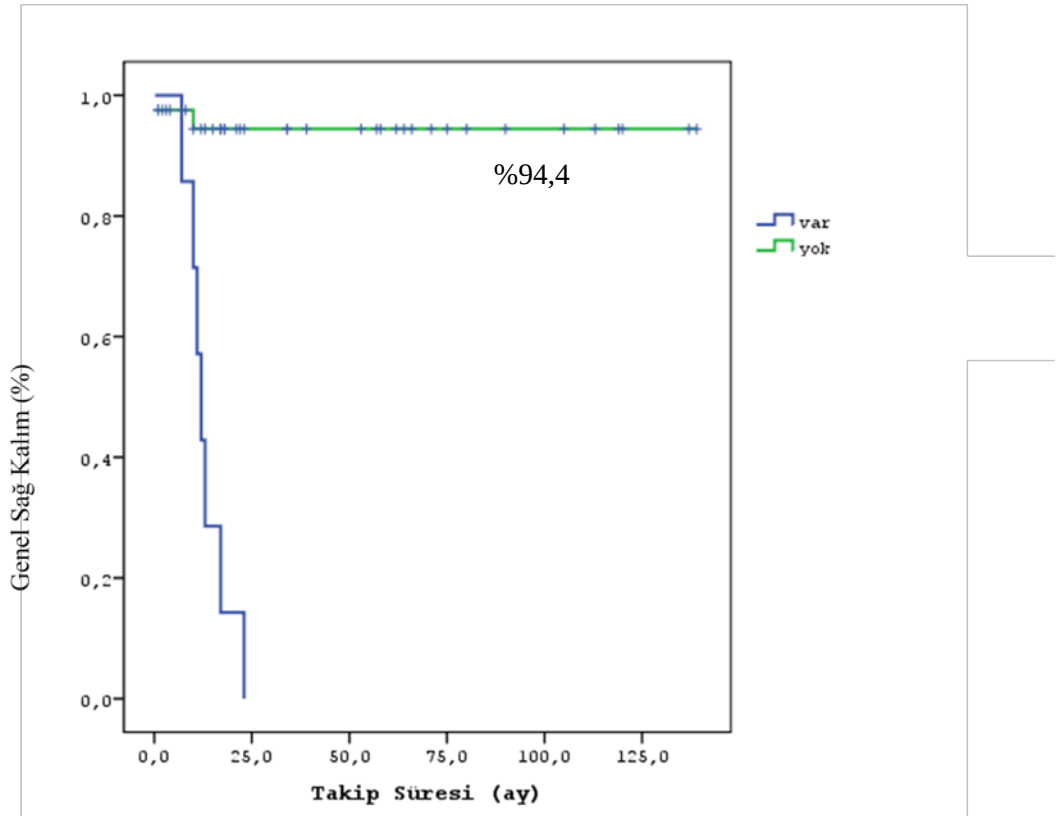
Metastaz bölgelerine göre sağ kalım analizinde; akciğerde metastaz görülen hastaların üç yıl yaşama oranı %33,3; diğer bölgelerde metastaz görülen hastaların üç yıl yaşama oranı %50,0’idi. Akciğer metastazı görülen olguların 12 aylık OSK oranı %20,0 saptandı. Akciğer metastazı görülen olguların sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranı diğer bölgelere metastazı olan olgulara göre anlamlı düşük izlendi (sırasıyla p=0,027 ve p= 0,007) (Tablo 30).

Tablo 30. Metastaz Bölgelerine Göre Sağ Kalım Analizi

	Genel Sağ Kalım		Olaysız Sağ Kalım	
	36 ay	p	12 ay	p
Akciğer	33,3	0,027	20,0	0,007
Diğer	50,0		50,0	

Rekürrens durumuna göre sağ kalım analizinde, rekürrens olan hastaların bir yıl yaşama oranı %57,1; rekürrens olmayan hastaların bir yıl yaşama oranı %94,4 idi. Rekürrens izlenen olguların bir yıllık olaysız sağ kalım oranı %43,6 iken rekürrens görülmeyen olgularda bir yıllık olaysız sağ kalım oranı % 89,4; üç yıllık olaysız sağ kalım oranı %80,8 idi. Rekürrens olmayan hastaların sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranları istatistiksel anlamlı yüksekti. ($p<0,001$).

Rekürrens görülme durumuna göre sağ kalımı gösteren grafik Şekil 13'dedir.



Şekil 13: Olguların Rekürrens Görülme Durumuna Göre Sağ Kalım Grafiği

Olguların demografik ve klinik özelliklerinin genel sağ kalım üzerine etkisi Tablo 31’de gösterilmiştir.

Tablo 31. Olguların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Sağ Kalım Üzerine Etkisi

	Genel Sağ Kalım		Olaysız Sağ Kalım	
	5 yıl	p	5 yıl	p
Cinsiyet				
Erkek	71,5	>0,05	52,8	>0,05
Kız	78,0		78,0	
Tanı yaşı				
0-2 yaş	73,1	>0,05	63,1	>0,05
2-5 yaş	76,2		55,6	
5-12 yaş	62,5		62,5	
12 yaş üstü	85,7		85,7	
Histopatoloji				
Matür teratom	85,7	<0,001	85,7	<0,001
Mikst maliyn GHT				
Yolk sak tümörü	70,7		50,7	
Tümör Yerleşimi				
Gonadal	86,4	>0,05	73,7	>0,05
Ekstragonadal	63,8		56,5	
Primer tümör				
Sakrokoksigeal	100,0	>0,05	47,7	>0,05
Abdomen	100,0		100,0	
Retroperiton	75,0		66,7	
Over	92,9		90,9	
Testis	87,5		87,5	
Evre				
Evre I	93,8	0,022	93,8	0,004
Evre II	66,7		41,7	
Evre III	75,0		62,5	
Evre IV	45,8		37,0	
Cerrahi				
Total eksizyon	94,7	0,001	86,9	0,002
Parsiyel eksizyon	49,5		39,9	

	Genel Sağ Kalım		Olaysız Sağ Kalım	
	60 ay	p	60 ay	p
AFP				
Normal	71,2	>0,05	71,2	>0,05
Yüksek	79,7		61,1	
B-hCG				
Normal	71,4	>0,05	64,1	>0,05
Yüksek	66,7		42,9	
LDH				
Normal	83,3	>0,05	83,3	>0,05
Yüksek	71,8		65,4	
AFP				
<10.000 ng/ml	77,8	>0,05	65,6	>0,05
>10.000 ng/ml	66,7*		66,7*	
Metastaz				
Var	64,4	>0,05	44,1	0,010
Yok	82,1		79,5	
Akciğer metastazı	33,3#	0,027	20,0#	0,007
Diğer metastaz			50,0	
Rekürrens				
Var	57,1&	<0,001	42,4&	<0,001
Yok	94,4		80,8	
Toksisite				
Var	50,0	>0,05	67,4	>0,05
Yok	78,3		50,0	

* 22 aylık sağ kalım, #17 aylık sağ kalım, & 23 aylık sağ kalım

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı Avrupa ve ABD’de sırası ile milyonda 130,9 ve 153,3’tür. Türkiye’de ise yıllık insidans milyonda 115,6 olarak bildirilmiştir (169,170). Her yıl ülkemizde 150.000 civarında erişkin, 2.500-3.000 civarında 0-14 yaş grubunda kanser vakası görülmesi beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ölüm sebepleri arasında dördüncü sıradadır (169,170).

Germ hücreli tümörler çocukluk çağı kanserleri içinde nadir görülen tümörlerdir ve çocukluk çağı maliyn tümörlerinin %2-3’ünü oluşturmaktadır (2-4). Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin içinde germ hücreli tümörlerin oranının %4,7 olduğu belirtilmiştir (170). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Kanser Kayıtlarına göre germ hücreli tümörler çocukluk çağı kanserleri içinde sıklık açısından lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinin ilk 3 sırayı paylaştığı listede onuncu sırada yer almaktadır (170).

Çalışmamızda, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümü tarafından takip ve tedavi edilen germ hücreli tümör olgularının epidemiyolojik ve klinik verilerini saptamak, uygulanan cerrahi yöntemleri ve kemoterapi protokollerini değerlendirmek, yaşam oranlarını ve geç sekelleri belirlemek amaçlanmıştır.

Olguların tanı anında yaşları 0,2 ay ile 210 ay (ortalama: 60,18± 64,69 ortanca: 27,5) arasındaydı. Olguların %45,8’i erkek, %54,2’si kız olgulardı. Kız:

Erkek oranı: 1,2:1 olarak saptandı. Gonadal olgular çıkarıldığında da K:E oranı:1,2:1 idi. Kız GHT olgularının erkek olgulara göre daha büyük yaşlarda olduğu görüldü. Curto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cinsiyet dağılımı ve tanı yaşı benzer özellik göstermektedir (4).

İnmemiş testis ve gonadal disgenezis olan olgularda özellikle gonadoblastom olmak üzere, germ hücreli tümör riskinin arttığı bilinmektedir. Olgularımızın birinde inmemiş testis izlendi. Bu olgu tanı sırasında 15 günlük olan ve matür teratom görülen bir erkek hastaydı. Kırk sekiz olgunun hiçbirinde gonadoblastom izlenmedi (8,9).

Olguların %22,9'unda ailede maliynite öyküsü mevcuttu. Hiçbir olgunun ailesinde germ hücreli tümör bildirilmedi. Literatür tarandığında testiküler germ hücreli erişkin olguların %1,4'ünde ailelerinde de germ hücreli tümör öyküsü olduğu görülmektedir (171). Bu durum erişkinlerde germ hücreli tümör olgularında sitogenetik anomalilerin sıklıkla görülmesi, buna karşılık çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinde nadiren saptanması ile ilişkili olabilir. Weir ve ark.'nın çalışmasında gebelik sırasında ekzojen hormon maruziyetinin testiküler germ hücreli tümör riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (172). Bizim olgularımızın ise prenatal öykülerinde ekzojen hormon maruziyeti görülmedi.

Olgularımızın %35,4'ünde teratom, %39,6'sında yolk sak tümörü, %12,5'inde germinom, %4,2'sinde mikst maliyn germ hücreli tümör, %6,2'sinde embriyonal karsinom olduğu görüldü. Malogolowkin ve ark.'nın Los Angeles Çocuk Hastanesinde 1941-1986 yılları arasında görülen GHT olgularını derlediği çalışmada olguların %26'sı teratom, %11'i yolk sak tümörü, %17'si embriyonal

karsinom, %20'si germinom, %15'i koriokarsinomdan oluşmaktadır (173). Japonya'dan Suita ve arkadaşlarının maliyn GHT'leri derlediği çalışmada 117 olgunun 89'unun embriyonal karsinom, 13'ünün germinom, dördünün koriokarsinom olduğu belirtilmiştir (174). Çocukluk çağında seminomlar nadir görülen tümörlerdendir (3,4). Olgularımızda da germinom olan altı hastanın beşi disgerminom, biri ise intrakranial yerleşimli germinomdu. Olgularımız içinde seminom görülmedi. Pediatrik germ hücreli tümörlerin %25'inde birden fazla histolojik alt-tip görülebilmektedir (3). Kırk sekiz olgumuzdan ikisinde (%4,2) mikst germ hücreli tümör izlendi. Yolk sak tümörü 13-60 ay arası çocuklarda, teratomlar 0-12 ay arası çocuklarda ve germinomlar 145 ay üstündeki çocuklarda daha sık izlendi. Erkek çocuklarda yolk sak tümörü sıklığı kız çocuklara göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Teratom olgularının %70,6'sı kız, %29,4'ü ise erkek çocuklardı. Histopatolojik tip ile cinsiyet ve en sık görüldüğü yaş arasındaki bu ilişki literatür bilgileri ile uyumlu görünmektedir (3,4,31).

Bizim serimizde germ hücreli tümörlerin %54,2'si gonadal, %45,8'i ekstragonadal yerleşim göstermekteydi. Olguların 12'si (%25,0) sakrokoksigeal bölge, üçü (%6,2) abdomen, beşi (%10,4) retroperitoneal bölge, 14'ü (%29,2) over, 12'si (%25,0) testis, ikisi (%4,2) merkezi sinir sistemi yerleşimli olarak izlendi. Literatür tarandığında GHT'nin %40'ının sakrokoksigeal bölgeden kaynaklandığı, ekstragonadal tümörler göz önüne alındığında bu oranın %78'e çıktığı görülmektedir (2,4,53). Sakrokoksigeal bölge tümörlerinin yaklaşık yarısını yenidoğan teratomları oluşturmaktadır (175). Bizim sakrokoksigeal bölge yerleşimli 12 GHT olgumuzun dördü yenidoğan döneminde tanı alan üç teratom

ve bir yolk sak tümörü olgularıydı. Tümörün yerleştiği bölge literatür bilgisi ile uyumlu olmakla beraber literatürde bildirilen ve nadir görülen mediasten ve baş-boyun yerleşimli olgu izlenmedi. Overin germ hücreli tümörlerinin %5'inin bilateral yerleşimli olduğu bilinmekle birlikte (175), bizim over yerleşimli germ hücre tümör olgumuzun hiçbirinde bilateral over tutulumu izlenmedi.

Yaş grubuna göre tümörün yerleşim bölgesi değerlendirildiğinde; sakrokoksigeal ve testiküler tümörlerin tümü 60 ayın altında izlenirken, over yerleşimli tümörlerde olgular 61 ay ve üzerindeydi. Over tümörü olan hastalar diğer yerleşimli tümörlere göre daha ileri yaşıydılar. Curto ve arkadaşlarının çalışmasında 23 over kaynaklı GHT'nin 14'ünün 12 yaş üstünde olduğu, testis tümörü olan 36 olgudan 25'inin 2 yaş altında, 30 sakrokoksigeal yerleşimli tümörün 23'ünün 2 yaş altında görüldüğü belirtilmektedir (4). Germ hücreli tümörlerin primer yerleşim bölgesi ile histopatolojisi arasındaki ilişki literatür bilgisi ile uyumlu olarak izlenmiştir (3,4,87,174).

Olguların %45,8'i evre I, %12,5'i evre II, %16,7'si evre III, %25,0'i evre IV olgularıdır. Garrett ve ark. 1981'de yayınladıkları çalışmada evre I olgularının %22,8, evre II olgularının %15,7, evre III olgularının %36,8, evre IV olgularının ise %24,5 olduğunu belirtmişlerdir (176). Japonya'dan 2002 yılında yayınlanan Suita ve ark.nın çalışmasında evre I hastalığın olguların %75,8'inde, evre IV olguların ise %17'sinde görüldüğü belirtilmiştir (174). Yıllar içinde gelişen tanı yöntemleri ile hastalar daha erken evrede tanı almaktadır.

Tanı ve evreleme sırasında görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmıştır. En sık olarak USG ve BT'nin beraber kullanıldığı ancak sakrokoksigeal bölgede

diğer bölgelerle karşılaştırıldığında daha sıklıkla ek görüntüleme tekniği kullanıldığı görüldü. Bu durum, sakrokoksigeal bölgenin anatomisi ve komşulukları göz önüne alındığında MR ile görüntülemenin BT'ye göre daha ayrıntılı bilgi vermesi ile açıklanabilir.

Tümör belirteçlerinden AFP değerinde yükselme maliyn bileşeni, özellikle de yolk sak tümörü ya da embriyonal karsinomu işaret eder (71,72). Yolk sak tümörü olgularımız içinde bir olguda AFP yaşa göre normal, diğer 17 olguda yüksek saptandı. Embriyonal karsinom olan üç olgunun ikisinde de AFP yüksekti. Teratomlarda, diğer tümörler ile karşılaştırıldığında AFP düzeyi düşük saptandı; yalnızca immatür teratom olan iki olguda ve matür teratom olan bir olguda AFP düzeyi yüksek izlendi. Gonadal tümörlere bakıldığında testis tümörlerinde AFP düzeyi over tümörlerine göre yüksek saptandı. Olgularımızda testis yerleşimli on iki olgunun altısının (%50) yolk sak tümörü olması, buna karşılık over yerleşimli on dört olgunun birinde (%7,1) yolk sak tümörü olması, over yerleşimli tümörlerinin %35,7'sinin teratom ve %35,7'sinin germinom olması, AFP yüksekliği açısından over ve testis yerleşimli tümör farklılığını açıklamaktadır. Yaşa göre AFP düzeyinde yükseklik, tanı anında yaşı 60 ay altında olan olgularda 60 ay ve üstü olan olgulara göre daha sık saptandı. Yolk sak tümörünün de en sık görüldüğü yaş grubu 60 ay altı olduğu için AFP değerinin diğer yaşlara göre yüksek olması beklenen bir durum olarak yorumlanabilir. Curto ve ark. derlemesinde 10.000 ng/ml'nin üzerindeki olguların AFP düzeyi daha düşük olgulara göre daha düşük sağ kalım oranları belirtilmektedir (4). Olgularımızın dördünde AFP 10.000 ng/ml'nin üzerinde saptandı, bu olgulardan birinde (6

günlük sakrokoksigeal matür teratom olgusunda) yaşa göre AFP düzeyi normaldi. Olgularımızda AFP düzeyinin >10.000 ng/ml olmasının sağ kalım üzerine etkisi olmadığı saptandı (p=0,513). Diğer bir tümör belirteci olan β -hCG koryokarsinom ve germinomlarda yüksek izlenmektedir (73,74). Yüksek β -hCG düzeyi olan yedi olgumuzun üçü germinom, ikisi yolk sak tümörü olgularıydı. Yolk sak tümörü olgularında β -hCG yüksekliği sıklıkla görülmemekle beraber β -hCG düzeyi yüksek saptanan yolk sak tümörü olgularımızda β -hCG 11,5 ve 12 IU/mL (sınırdan yüksek) idi. Bu olgularda cerrahi parsiyel eksizyon şeklinde uygulanmıştı. Saf germinom olgularında β -hCG yüksekliği beklenen bir durum değildir. Bizim üç germinom olgumuzda β -hCG yüksek izlendi. Bu olgulardan birinde parsiyel cerrahi eksizyon yapılmış olup diğer tümör komponentleri biyopsi alanında görülmemiş olabilir. Bu olguda β -hCG düzeyi 24 IU/mL idi, diğer iki olguda β -hCG düzeyi 7 ve 10,5 IU/mL olarak tespit edildi. Olgularımız içinde yüksek β -hCG düzeyi olan yedi hastanın altısında β -hCG düzeyi 7,0-24,0 IU/mL saptandı. Koryokarsinom olgumuzda ise β -hCG düzeyi 1146,9 IU/mL olup anlamlı yüksek izlendi.

Germ hücreli tümörler en sık olarak lenfojen ve hematojen yol ile yayılır. Testis ve over tümörlerinde lenf bezi tutulumu sık görülür; uzak metastaz bölgeleri de sıklıkla akciğer ve karaciğerdir (3). Olgularımızın %35,4'ünde metastaz izlendi. En sık metastaz bölgesi olarak dokuz hastada lenf bezi ve dokuz hastada akciğer tutulumu görüldü. İki olguda akciğer ve lenf bezi tutulumu beraber izlendi. Lenf bezi tutulumu olan dokuz olgunun altısı gonadal tümörlerdi. Garrett ve ark.'nın çalışmasında otuz beş hastanın yirmi beşinde akciğer metastazı

görüldüğü, karaciğer metastazının ise otopsi serileri göz önüne alındığında akciğer metastazı kadar sık (33 olgunun 22'sinde) olduğu, sekiz olgunun kemik tutulumu, on üç olgunun ise merkezi sinir sistemi tutulumu olduğu belirtilmektedir (176). Olgularımızda, kemik tutulumu bir hastada izlendi; hiçbirinde merkezi sinir sistemi tutulumu saptanmadı. Primer tümörün histopatolojisi değerlendirildiğinde, yolk sak tümörlerinin %42,1'inde, teratomların ise %11,7'sinde metastaz saptandı. Over yerleşimli immatür teratom olgusunda lenf bezi tutulumu, retroperitoneal yerleşimli maliyn teratom olgusunda akciğer ve karaciğer tutulumu izlendi. Matür teratomlarda metastaz izlenmedi.

Başvuru yakınmaları açısından cinsiyetler arasında farklılık izlendi. Erkek çocukların daha çok kitle şikayetiyle başvurduğu, kız çocuklarının ise kitle dışı sebeplerle başvurusunun daha sık olduğu görüldü. Bu farklılığın, 22 erkek olgunun 12'sinde testis tutulumu olması ve yerleşim yeri itibariyle diğer bölge tümörlerine göre kitle nedeniyle başvurusunun sık olmasından kaynaklanmakta olduğu düşünüldü. Literatür tarandığında çocukluk çağı testis tümörlerinin sıklıkla ağrısız kitle ile başvurduğu, eşlik eden yakınması olmayan hastalarda tanıda gecikmeye sebep olduğu bildirilmektedir (97,98). Over tümörü olan olgular ise kitle yakınması yanı sıra karın ağrısı, vajinal kanama gibi şikayetlerle başvurmaktadır (80,83).

Olguların %64,6'sı yakınmalarının başlangıcından itibaren 30 gün içinde bölümümüze başvurmuşken, on yedi olgu (%8,3) 90 günden sonra başvurmuştu. Bölümümüzün üçüncü basamak merkez olması nedeniyle bazı olgular önce dış merkezlere başvurmuşlar, sonrasında bölümümüze refere edilmişlerdir.

Germ hücreli tümör olgularının tedavilerinde ilk yaklaşım olarak cerrahi eksizyon uygulanmaktadır. Olgularımızın tümünde hem tanı hem tedavi amaçlı cerrahi girişim yapıldı. Matür teratomlar için total cerrahi eksizyon tek başına tedavi edicidir (4,90). Teratom olgularının %88,2'sinde total cerrahi eksizyon yapıldı. Total eksize edilemeyen iki teratom olgusu sırasıyla retroperitoneal bölgeden köken alan evre IV maliyn teratom ve sakrokoksigeal bölgede yerleşen evre III maliyn teratom olgularıydı. Matür teratomlarda tek başına total cerrahi eksizyon uygulandı. Curto ve ark.nın 183 matür ve immatür teratom olgusunu değerlendirdiği çalışmada 127 matür teratom olgusundan 117'sine (%92,1), 56 immatür teratom olgusunun 45'inde (%80,3) total eksizyon uygulandığı belirtilmiştir (177).

Yolk sak tümörü olgularımızın %26,3'ünde, germinom olgularının %66,7'sinde ve üç embriyonal karsinomlu hastanın tümünde total cerrahi eksizyon yapıldı. Yolk sak tümörünün total cerrahi eksizyonu literatürde de düşük olarak bildirilmektedir (178,179). Shebib ve ark.'nın yaptığı derlemede dokuz yolk sak olgusunun ikisinde tam cerrahi rezeksiyon yapılabildiği belirtilmiştir (179). Tümörün yerleşimi ile uygulanan cerrahi tedavi yöntemi arasında anlamlı ilişki izlenmektedir. Gonadal yerleşimli germ hücreli tümörlerin total cerrahi eksizyonu ekstragonadal tümörlere göre daha sık mümkün olmaktadır (140). Gonadal tümör olgularımızda total eksizyon olguların %73,1'inde, ekstragonadal tümörlerde ise olguların %36,4'ünde yapıldı.

Cerrahi eksizyon sonrası olguların tedavilerine kemoterapi ve/veya radyoterapi ile devam edilmektedir. Total cerrahi eksizyon yapılan olgularımızın

%33,3'ünün; total eksizyon yapılamayan olguların ise %90,5'inin tedavisine kemoterapi ile devam edildi. Total eksizyon yapılamayan 21 olgunun ikisine kemoterapi/radyoterapi uygulanmadı. Bu olgular; tanıyı takiben altı günde kaybedilen mikst maliyn GHT olgusu (koryokarsinom ve embriyonal karsinomdan oluşan) ve çalışma sırasında yeni tanı alan henüz kemoterapi tedavisi başlamamış olan germinom olgusu idi. Teratom olgularında cerrahi eksizyon tek başına yeterli olurken, yolk sak tümörlerinde cerrahi sıklıkla total yapılamadı. Yolk sak tümörü olan olguların %89,4'üne, germinom olgularının %83,3'üne kemoterapi verildi. Kemoterapi uygulanan teratom olguları; retroperitoneal evre IV maliyn teratom, sakrokoksigeal evre III maliyn teratom ve over yerleşimli evre II immatür teratom idi. Olgulara zaman içinde sisplatin dozunda farklılık gösteren üç farklı BEP protokolü uygulandı. İki germinom olgusunda PVB, üç olgusunda ise BEP protokolleri uygulandı. PVB protokolü 1994 yılında tanı alan olgularda kullanıldı. Sonraki yıllarda PVB protokolü yerine BEP protokolü uygulandı.

Japonya'dan Suita ve ark. derlemesinde 117 GHT olgusunun 116'sına cerrahi prosedür uygulandığı, olguların 88'ine total eksizyon yapıldığı; 28 olguya ise inkomplet rezeksiyon yapıldığı; olguların 88'ine kemoterapi verildiği, bir olguya ise yüksek doz çoklu kemoterapiyi takiben kök hücre nakli yapıldığı, 21 olguya radyoterapi verildiği belirtilmektedir (174). Curto ve ark.'nın İtalya'dan yaptıkları derlemede 95 olgu içinde yalnızca total cerrahi eksizyon yapılan olgular tüm olguların %32,6'sı olarak belirtilmekte ve bu olguların 26'sının evre I testiküler tümör, dördünün over yerleşimli evre I disgerminom, birinin evre II

testiküler germinom olduğu belirtilmektedir. Olguların 63'üne cerrahiyi takiben kemoterapi verilmiştir (4).

Beş olguda tedaviye yanıtızsızlık, üç olguda toksisite (bir olguda nefrotoksisite, iki olguda ototoksisite) gelişmesi nedeniyle BEP kemoterapi protokolünden sonra ikinci kür kemoterapi verildi. Sisplatin alırken ototoksisite geliştiren iki hastada JEB protokolüne geçildi. Nefrotoksisite gelişen olguda ise VAC protokolüne geçildi. Tedaviye yanıtı olmayan bir hastada VAC, dört hastada JEB protokolleri uygulandı. Bir olguda tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle VIP protokolü üçüncü kemoterapi olarak uygulandı. İkinci kemoterapi uygulaması yapılan sekiz olgunun tümü yolk sak tümörü olan olgulardı. 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 (89). Bu çalışmada JEB ile tedavi edilen 137 olgunun altısında çeşitli derecelerde işitme kaybı, bir hastada böbrek toksisitesi geliştiğı belirtilmiştir. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %90,9 saptanmıştır. JEB tedavi protokolünü alan ve rekürrens görülen 14 olgudan beşine VAC, dördüne sisplatin içeren rejimler, birine dönüşümlü olarak JEB ve VAC, üç hastaya sisplatin içermeyen diğer rejimler verilmiştir. Bir olgu palyatif tedavi almış ve kaybedilmiştir. VAC alan beş olgunun ikisi, sisplatin içeren rejim alan dört olgunun ikisi kaybedilmiştir.

Germ hücreli tümörlerin tedavisinde cerrahi ve kemoterapi öncelikli olmakla beraber intrakranial GHT tedavisinde KT ile birlikte RT de etkindir (129,130). Olgularımız içinde iki intrakranial GHT'nin biri matür teratom olup

total cerrahi eksizyon sonrası remisyonda izlenmekte, diğer olgu ise yeni tanı alan germinom olgusuydu. Ekstrakranial germ hücreli tümör tedavisinde RT ileri evre, yaygın hastalık ve KT'ye yanıtı iyi olmayan olgularda uygulanmaktadır (180,181). Bu kapsamda toplam altı olgumuza RT verildi. Akciğer metastazı izlenen bir hastada mediastene radyoterapi uygulandı. Radyoterapi alan dört olgu tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle BEP protokolü dışında ikinci KT rejimi (bir hastada VAC, üç hastada JEB) alan olgulardı. Radyoterapi bir hastada rekürren tümörde, bir hastada ise primer tümör ile birlikte metastaza yönelik olarak verildi.

Yedi olguda (%14,5) rekürrens görüldü. Rekürrens olgularının dördü primer bölgede, üçü ise uzak bölgede idi. Rekürrens 7-23 ayda (ortalama: $13,3 \pm 5,25$) ayda izlendi. Curto ve ark.'nın çalışmasında olguların %14,7'sinde relaps görüldüğü belirtilmektedir (4). Rekürrenslerin %90'ının primer tümör bölgesinde olduğu bilinmektedir (3). Primer tümörün sakrokoksigeal bölgeye yerleşmesi ile rekürrens görülmesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Sakrokoksigeal bölge yerleşimli GHT'de rekürrensin sık olması, olgularımız içinde bu bölgede yerleşen GHT'lerin rekürrensin diğer histopatolojik tiplere göre daha sık gözlemlendiği yolk sak tümörü olması ile açıklanabilir. Sakrokoksigeal GHT'lerde koksiks eksizyonu rekürrensi azaltmaktadır. Olgularımızda cerrahi eksizyon sırasında koksiks eksizyonu da yapılmıştır. Rekürrens görülen olgular değerlendirildiğinde bu olguların altısında (%85,7) total eksizyon yapılamadığı, bir olguda ise total eksizyon sonrası rekürrens görüldüğü belirlendi. Total eksizyon sonrası rekürrens görülen bu olgu sakrokoksigeal yerleşimli evre I matür teratom idi. Total eksizyon sonrası kemoterapi almayan bu olguda primer bölgede

17 ay sonra rekürren tümör izlenen olguda cerrahi uygulandı. Olgunun ilk tanı anından beri 18 aydır izlemine devam edilmektedir. Curto ve ark. yedi matür teratom ve sekiz immatür teratom olgusunda rekürrens izlediklerini belirtmektedir. Rekürrens olan yedi matür teratom olgusunun beşinde total rezeksiyon, sekiz immatür teratom olgusunun birinde total rezeksiyon yapılmıştır (177).

Olgularımızda pre-operatif AFP yüksekliği ile rekürrens arasında ilişki görülmezken post-operatif yüksek seyreden AFP düzeyi ile rekürrens görülmesi arasında anlamlı ilişki izlendi. Post operatif dönemde yüksek seyreden AFP tam cerrahi rezeksiyonun yapılamadığı ve daha agresif seyirli tümörlerde görülmekte ve bu tümörlerde rekürrens daha sık izlenmektedir. Semptom süresi 30 günden az olan olgularda rekürrens görülme sıklığının daha geç başvuran olgularda yüksek olması, erken başvuran olguların daha hızlı seyirli olması ile ilgili olabilir.

Beş olguda toksisite (%10,4) izlendi. Toksisite kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkili bulundu. Toksisite gelişen olguların ikisi KT ile birlikte RT alan olgulardı, bu olgulardan birinde ototoksisite geliştiği görüldü. Diğer olgu batına RT alan ve ototoksisite yanı sıra böbrek yetmezliği gelişen olguydu. Toksisite gelişen tüm olgular başlangıç kemoterapilerinde BEP 1 protokolü almışlardı. Bu protokolde sisplatin tedavinin ilk gününde $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda verilmekteydi. Sisplatinin bölünmüş dozlarda verildiği BEP 2 protokolünü ($20\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ sisplatin, 1-5 günlerde) ve BEP 3 protokolünü ($33,3\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 1-3 günler) alan olgularda nefrotoksisite ya da ototoksisite izlenmedi. Kemoterapi protokolünde yer alan bleomisine bağlı pulmoner toksisite literatürde belirtilmekle (142,146)

beraber olgularımızda pulmoner toksisite saptanmadı. Schneider ve ark.'nın çalışmasında maliyn GHT tedavisini sonrasında 10 yıllık takipte tedaviyle ilişkili sekonder lösemi için kümülatif riskin kemoterapi alan olgular için %1,1 kemoterapi ve radyoterapi alan olgular için ise %4,2 olduğu belirtilmektedir (122,156). İzlem süresi 10 yılı aşan üç olgumuzla beraber olgularımızın 0,2-139 (ortalama: $39,12 \pm 39,72$; ortanca:20) ay takiplerinde sekonder maliynite izlenmedi.

Germ hücreli tümörlerde sisplatin öncesi dönemde prognozu etkileyen faktörler tümör histolojisi, yerleşim bölgesi ve evresi olarak belirtilmekteydi. Sisplatin öncesinde sakrokoksigeal maliyn GHT'lerde olaysız sağkalım %5-10 civarındaydı (3,4). Malogowkin ve ark.'nın sisplatin öncesi dönemde yaptığı derlemede maliyn germ hücre tümörlü 54 olguda sağ kalım %46, olaysız sağ kalım %42 olarak belirtilmektedir (173). Tedavide sisplatin kullanımı ile sağkalım %80'in üzerine çıkmıştır. İtalya'dan Curto ve ark. GHT'lerde %82,7 sağ kalım, %71,4 olaysız sağ kalım saptamıştır. Bizim de kemoterapi alan olgularımızın tümünde sisplatin içeren protokoller uygulandı. Olgularımızda beş yıllık genel sağ kalım %91,7; beş yıllık olaysız sağ kalım %65,9 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda total cerrahi rezeksiyon yapılan olguların primer tümörün yerleşim yerinden bağımsız olarak bir ve üç yıllık sağ kalım oranları anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Matür teratom olgularında beş yıllık sağ kalım %85,7, yolk sak tümörlerinde %70,7, mikst maliyn GHT olgularımızda bir yıllık sağ kalım %50 saptandı. Benzer şekilde evre I hastalıkta yaşama oranı yüksek iken, evre IV hastalıkta düşük saptandı. Metastaz görülen olgularda beş yıl yaşama oranı %64,4; metastazı olmayan hastaların beş yıl yaşama oranı %82,1

hesaplandı. Rekürrens görülen olgularımızın sağ kalım oranı rekürrens olmayan olgulara göre düşük saptandı. Tümörün cerrahi tam eksizyonu tümörün histopatolojisi ve evresi ile ilişki bulunmuştu. Cerrahi eksizyonu yapılabilen tümörler olan teratomlarda sağ kalım yüksek izlenirken, parsiyel eksizyonun uygulandığı mikst maliyn GHT olgularında düşüktü. Benzer şekilde ileri evre hastalıkta total cerrahi eksizyon yapılamazken, düşük evreli hastalıkta total eksizyon mümkün olmuştur. Parsiyel eksizyon yapılan olgularda rekürrens, total eksizyon yapılan olgulardan anlamlı sık izlendi. Buna karşılık akciğer metastazı olan hastalarda bir ve üç yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %66,7 ve %33,3 olarak saptandı ve akciğer metastazı olan olguların sağ kalım oranı anlamlı düşük bulundu.

Suita ve ark.'nın derlemesinde tanı yaşının <1 yıl olması, primer testis yerleşimli tümör olması ve tam cerrahi rezeksiyon yapılması iyi prognostik faktörler olarak saptanmıştır (174). Bu çalışmada histopatolojik olarak koryokarsinomda beş yıllık sağ kalım %50 bulunmuştur. Evre III ve evre IV olgularda tam cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi ile tedavinin tam olmayan rezeksiyon ve kemoterapiyle karşılaştırıldığında belirgin olarak sağ kalımın yüksek olduğu belirtilmiştir (174). Bu çalışmada; bizim sonuçlarımıza benzer şekilde; akciğer metastazı olan olgularda beş yıllık SK oranı %33,7, diğer bölgelere metastazı olan olgularda ise %88,9 saptanmış olup akciğer metastazı olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada testiküler tümörlerde beş yıllık sağ kalım oranı (%93,4), diğer bölgelerde yerleşen tümörlere göre yüksek saptanmıştır. Curto ve ark.'nın çalışmasında da testiküler yerleşimli

tümörlerde OSK oranının yüksek olduğu (%84,5), sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerde düşük olduğu (%58,8) belirtilmiştir (4). Bizim olgularımızda tümörün yerleşim yerinin sağ kalım üzerine etkisi saptanmadı. Gonadal tümörlerde total eksizyon ekstragonadal tümörlere göre daha sıklıkla yapılmasına ve literatürde gonadal GHT’de ekstragonadal olgulara göre daha yüksek sağ kalım bildirilmesine rağmen olgularımızda tümörün gonadal/ekstragonadal olmasının sağ kalım üzerine etkili olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, olgularımız değerlendirildiğinde histopatolojik tanının teratom olması, erken evrede tanı alması, total cerrahi eksizyon yapılması, akciğer metastazının olmaması ve rekürrens görülmemesi durumlarında daha yüksek sağ kalım oranları izlendi. Tümör belirteçlerinin yüksekliği, tümörün yerleşim yeri ve tanı yaşının sağ kalım üzerine etkisi saptanmadı. Akciğer metastazı, ileri evre hastalığı, yolk sak tümörü ya da mikst maliyn germ hücreli tümörü olan, rekürrens görülen, total cerrahi eksizyonun yapılamadığı olgularda sağ kalım düşük olarak izlendi.

Germ hücreli tümör olgularımız yaş, cinsiyet, tümör yerleşimi, tanı ve tedavi süreçleri, sağ kalım ve olaysız sağ kalım açısından literatür ile uyumlu özellikler göstermektedirler.

SONUÇ:

- Değerlendirilen 48 olgunun 22'si (% 45,8) erkek, 26'sı (%54,2) kız idi.
- Olguların tanı anında yaş dağılımı 0,2–210 (ortalama:60,18±64,69 ortanca: 27,5) ay idi.
- Olgular ortalama:39,12±39,72 ay izlendi. Kız olgularda izlem süresi ortalama 36,39±37,94 ay, erkek olguların ise 40,59±43,37 aydı.
- Erkek olguların ortalama:27,9 ± 33,09; kız olgular yaş dağılımı ortalama:87,43±72,57 idi. Tanı sırasında erkek olguların kız olgulara göre daha küçük yaşta olduğu saptandı (p=0,023).
- Olguların %22,9'unun aile öyküsünde maliynite mevcuttu, hiçbir olgunun ailesinde germ hücreli tümör öyküsü yoktu.
- Histopatolojik olarak; matür teratom 11, immatür teratom dört, malign teratom iki, mikstmaliyn germ hücreli tümör iki, yolk sak tümörü 19, embriyonel karsinom üç, germinom altı, koryokarsinom bir olguda görüldü.
- 0-12 ay arası çocuklarda teratom, 13-60 ay arası çocuklarda yolk sak tümörü, 145 ay üstündeki çocuklarda germinomlar diğer yaş gruplarına göre daha sık olarak saptandı (p<0,001)
- Sakrokoksigeal bölge 12, abdomen üç, retroperitoneal bölge beş, over 14, testis 12, merkezi sinir sistemi iki olguda tümörün primer bölgesi olarak izlendi. Yirmi altı olgu gonadal, 22 olgu ekstragonadal yerleşimliydi.
- Over tümörlerinin tanı yaşı diğer bölge tümörlerine göre yüksek saptandı (p<0,001).

- Olguların 22'si evre I, altısı evre II, sekizi evre III, 12'si evre IV idi. Yolk sak tümörü olan hastalarda, evre IV hastalık sıklığı diğer histopatolojik tipler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmış saptandı (p=0,006).
- Görüntüleme yöntemi olarak olguların %66,7'sinde USG ve BT kullanıldı.
- Tümör belirteçlerinden AFP %58,5, ~~5~~ -hCG %20,6; LDH %80 olguda yüksek bulundu.
- Olguların 17'sinde (%35,4) metastaz izlendi. En sık metastaz bölgesi akciğer ve lenf nodu olarak görüldü. Yolk sak tümörü olgularının % 57,9'unda metastaz görülürken, teratom olgularının % 11,7'sinde metastaz saptandı.
- Yirmi dokuz (%60,4) olgu kitle yakınması ile başvurdu.
- Olguların 31'i (%64,6) yakınmaların başlangıcından itibaren 30 gün içinde başvurdu.
- Total cerrahi eksizyon olguların 27'sinde (%56,2) uygulandı.
- Yirmi altı olguya (%54,2) BEP ve iki olguya (%4,2) PVB protokolü uygulandı.
- Altı olgu tedavide primer bölge ya da metastaza yönelik radyoterapi aldı.
- Dört olguda primer bölgede, üç olguda primer bölgeden uzak bölgede nüks görüldü. Sakrokoksigeal bölge tümörlerinde rekürrens daha sık olarak izlendi (p=0,034).
- Üç olguda ototoksisite, bir olguda nefrotoksisite, bir olguda ise hem ototoksisite hem de nefrotoksisite geliştiği gözlemlendi. Toksisite gelişen

olgularda BEP protokolünde sisplatin 100 mg/m²/gün, bir gün olarak verildi.

- Üç olgu progresif hastalık nedeniyle kaybedildi. Sekiz olgu hastalıklı olarak çalışmayı terk etti. Dört olgu hastalıklı olarak takip edilmektedir. Otuz olgu ise remisyonda izlenmektedir.
- Beş yıllık genel sağ kalım oranı % 91,7; olaysız sağ kalım oranı % 65,9 olarak hesaplandı.

KAYNAKLAR:

1. Cushing B, Perlman E, Marina N, Castleberry RP. Germ Cell Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, Editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th Ed. 2001;1116-39
2. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, Haas RJ, Schmidt P, Harms D, et al. Germ cell tumors in childhood and adolescence. *Annals of Oncology* 2000;11:263-71
3. Ries L, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Bethesda, Md, National Cancer Institute, 2007;125-37
4. 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;41:417-25
5. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer Incidence, Survival, and Mortality for Children Younger Than Age 15 Years. *Cancer* 1986; 58:598-602
6. Frazier AL, Ametruda JF. Germ Cell Tumors. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux S, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Oncology of Infancy and Childhood*. 2009;911-63
7. Tian Q, Frierson HF, Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit Gene Mutations in Human Germ Cell Tumors. *Am J Pathol* 1999;154:1643-7

8. Strohmeier T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J urol* 1995;153:511-5
9. Besmer P, Manova P, Duttlinger R, Huang E, Packer A, Gyssler C, et al. The kit-ligand (steel factor) and its receptor c-kit/W: pleiotropic roles in gametogenesis and melanogenesis. *Dev Suppl* 1993;125-37
10. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Fourth Edition. 2005; 645-60
11. Palmer JR, Herbst AL, Noller KL, Boggs DA, Troisi R, Titus-Ernstoff L, et al. Urogenital abnormalities in men exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Environ Health* 2009;18:8-37
12. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23:598-602
13. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Prenatal and perinatal risk factors for testicular cancer. *Cancer Res* 1986;46:4812-6
14. Zhang Y, Graubard BI, Longnecker MP, Stanczyk FZ, Klebanoff MA, McGlynn KA. Maternal Hormone Levels and Perinatal Characteristics: Implications for Testicular Cancer. *Ann Epidemiol* 2007;17:85-92
15. Shu XO, Nesbit ME, Buckley JD, Krailo MD, Robinson LL. An exploratory analysis of risk factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Childrens Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes Control* 1995;6:187-98

16. Shankar S, Davies S, Giller R, Krailo M, Davis M, Gardner K. In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children. *Cancer* 2006; 106:1169-77
17. Fonkalsrud EW. Current management of the undescended testis. *J Pediatr Surg* 1996;5:2-7
18. Campbell HE. Incidence of malignant growth of the undescended testicle. *Arch Surg* 1942;44:353-69
19. Akre O, Pettersson A, Richiard L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer* 2009;124:687-9
20. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction. *J Urol* 2009;181:452-6
21. Page DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 1987;101:151-5
22. Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev* 2010;4:259-69
23. Tsuchiya K, Reijo R, Page DC, Distèche CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1400-7
24. Lau YF, Li Y, Kido T. Gonadoblastoma locus and the TSPY gene on the human Y chromosome. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2009;87:114-22

25. Li Y, Tabatabai ZL, Lee TL, Hatakeyama S, Ohyama C, Chan WY, et al. The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2007;38:1470-81
26. Li Y, Vilain E, Conte F, Rajpert-De Meyts E, Lau YF. Testis-specific protein Y-encoded gene is expressed in early and late stages of gonadoblastoma and testicular carcinoma in situ. *Urol Oncol* 2007;25:141-6.
27. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300
28. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV, Eca LP, Guedes AD, Bianco B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. *Sao Paulo Med J* 2009;127:373-8
29. Hasle H, Møller A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995;71:416-20
30. Nichols CR, Heerems NA, Palmer C, Loehrer PJ Sr, Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987;5:1290-4
31. Rescorla F. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999;16:144-58
32. Changanti RS, Houldworth J. The cytogenetic theory of the pathogenesis of human adult male germ-cell tumors. *APMIS* 1998;106:80-4
33. Atkin NB, Baker MC. X-chromatin, sex chromosomes, and ploidy in 37 germ cell tumors of the testis. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;59:54-6

34. El-Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Ayala AG, Batsakis JG. DNA ploidy in testicular germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1992;16:611-8
35. van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Kalscheuer V, Mariman EC, Looijenga LH. Biallelic expression of the H19 and IGF2 genes in human testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1070-5
36. Murty VV, Bosl GJ, Houldsworth J, Meyers M, Mukherjee AB, Reuter V, et al. Allelic loss and somatic differentiation in human male germ cell tumors. *Oncogenes* 1994;9:2245-51
37. Parrington JM, West LF, Povey S. The origin of ovarian teratomas. *J Med Genet* 1984;21:4-12
38. Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, Ferrell RE. Genetics and biology of human ovarian teratomas: I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. *Am J Hum Genet* 1990;47:635-43
39. Ohama K, Nomura K, Okamoto E, Fukuda Y, Ihara T, Fujiwara A. Origin of immature teratoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:896-900
40. Yang-Feng TL, Katz SN, Cancang ML, Schwartz PE. Cytogenetic analysis of ependymoma and teratoma of the ovary. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;35:83-9
41. Gibas Z, Talerman A, Faruqi S, Carlson J, Noumoff J. Cytogenetic analysis of an immature teratoma of the ovary and its metastasis after chemotherapy-induced maturation. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:276-80
42. Ihara T, Ohama K, Satoh H, Fujii T, Nomura K, Fujiwara A. Histologic grade and karyotype of immature teratoma of the ovary. *Cancer* 1984;54:2988-94

43. Silver SA, Wiley JM, Perlman EJ. DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. *Mod Pathol* 1994;7:951-6
44. Speleman F, DePotter C, Dal Cin P, Mangelschots K, Ingelaere H, Laureys G, et al. i(12p) in a malignant ovarian tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;45:49-53
45. Hoffner L, Shen-Schwarz S, Deka R, Chakravarti A, Surti U. Genetics and biology of human ovarian teratomas: III. Cytogenetics and origins of malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1992;62:58-65
46. Hoffner L, Deka R, Chakravarti A, Surti U. Cytogenetics and origins of pediatric germ cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;74:54-8
47. Falin LI. The development of genital glands and the origin of germ cells in human embryogenesis. *Acta Anat* 1969;72:195-232
48. Upadhyay S, Zamboin L. Ectopic germ cells: natural model for the study of germ cell sexual differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:6584-8
49. Oosterhuis JW, Rammeloo RHU, Cornelisse CJ, De Jong B, Dam A, Sleijfer DT. Ploidy of malignant mediastinal germ cell tumors. *Hum Pathol* 1990;21:729-32
50. Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, Arthur DC, Kalousek DK, Krailo M, et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: Sex-, age-, site-, and histopathology-related differences-a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:134-46

51. Perlman E, Hu J, Ho D, Cushing B, Lauer S, Stephen, et all. Genetic Analysis of Childhood Endodermal Sinus Tumors by Comparative Genomic Hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:100-5
52. Karadeniz C. Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri. In: Özkan A. Editor. *Pediyatrik Onkoloji*, Nobel Tıp Kitapevleri, 2009:885-901
53. Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Human Pathol* 1983;14:493-511
54. Thurlbeck WW, Scully RE. Solid teratoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of nine cases. *Cancer* 1960;13:804-14
55. Young R, Scully R. Germ cell tumors: nonseminomatous tumors, occult tumors, effects of chemotherapy in testicular tumors. *ASCP Press*, 1990:37-40
56. Ulbright T, Michael H, Loehrer P, Donohue JP. Spindle cell tumors resected from male patients with germ cell tumors: a clinicopathologic study of 14 cases. *Cancer* 1990;65:148-56
57. 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;11:682-92
58. Schropp KP, Lobe TE, Rao B, Mutabagani K, Kay GA, Gilchrist BF, et all. Sacrococcygeal teratoma: the experience of four decades. *J Pediatr Surg* 1992;27:1078-9
59. Felix I, Becker I. Intracranial germ cell tumors in children: an immunohistochemical and electron microscopic study. *Pediatr Neurosurg* 1990;16:156-62

60. Hawkins E, Perlman EJ. Germ cell tumors in childhood, morphology and biology. In: Parham DM editors. Pediatric neoplasia: morphology and biology. New York: Raven Press, 1996:297-320
61. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 1970;25:1340-56
62. Harms D, Janig U, Gobel U. Gliomatosis peritonei in childhood and adolescence: clinicopathological study of 13 cases including immunohistochemical findings. *Pathol Res Pract* 1989;184:422-30
63. 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;21:309-18
64. Manivel J, Reinberg Y, Niehans GA, Fraley EE. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. *Cancer* 1989;64:715-20
65. Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Gobel U. Alpha-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:135-42
66. Gitlin D, Perricelli A, Gillin GM. Synthesis of fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972;32:979-82
67. Lang PH, Vogelzang NG, Goldman A, Kennedy BJ, Fraley EE. Marker half-life analysis as a prognostic tool in testicular cancer. *J Urol* 1982;128:708-11
68. Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, Kaneko M, Shiraki K, Ohmi K. Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy. *J Pediatr Surg* 1978;13:155-62
69. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum Alpha Fetoprotein (AFP) Levels in Normal Infants. *Pediatr Res* 1981;15:50-52

70. Germa JR, Llanos M, Tabernero JM, Mora J. False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer* 1993;72:2491-4
71. Bartlett NL, Freiha FS, Torto FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:1245-60
72. Bloomer JR, Waldman TA, McIntire KR, Klatskin K. Alpha-fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. *JAMA* 1975;233:38-41
73. Morinaga S, Ojima M, Sasano N. Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular germ cell tumors: an immunohistochemical study in comparison with tissue concentrations. *Cancer* 1983;52:1281-9
74. Nakahuma K, Tashiro S, Uemura K, Takayama K. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in embryonal carcinoma of the ovary. An 8 year survival case. *Cancer* 1983;52:1470-2
75. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:511-5
76. Zondag HA. Enzyme activity in dysgerminoma and seminoma. A study of lactic dehydrogenase isoenzymes in malignant disease. *R I Med J* 1964;47:273-81
77. Koshida K, Mishino A, Yamamoto H, Uchibayashi T, Naito K, Hisazumi H, et al. The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. *J Urol* 1991;146:57-60
78. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Haas RJ. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:169-75

79. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75:395-405
80. Lovvorn HN, Tucci LA, Stafford PW. Ovarian masses in the pediatric patient. *Aorn J* 1998;67:568-76
81. Brown MF, Hebra A, McGeehin K, Ross AJ. Ovarian masses in children: a review of 91 cases of malignant and benign masses. *J Pediatr Surg* 1993;28:930-3
82. Andres MM, 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;12:287-91
83. Cronen PW, Nagaraj HS. Ovarian tumors in children. *South Med J* 1988;81:464-8
84. Sisler CL, Siegel MJ. Ovarian teratomas: a comparison of the sonographic appearance in prepubertal and postpubertal girls. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:139-41
85. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999;16:144-58
86. Marina NM, Cushing B, Giller R, Cohen L, Lauer SJ, Ablin A, 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;17:2137-43
87. Ablin AR, Krailo MD, Ramsay NK, Malogolowkin MH, Isaacs H, Raney RB, et al. Result of malignant germ cell tumors in 93 children: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9:1782-92

88. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. 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;39:424-9
89. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumors study: Carboplatin, Etoposid and Bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-18
90. Cushing B, Giller R, Ablin A, Cohen L, Cullen J, Hawkins E, et al. Surgical resection alone is effective treatment for ovarian immature teratoma in children and adolescents: A report of the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:353-8
91. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J of Clin Oncol* 1990;8:715-20
92. Tewari K, Cappuccini F, Disaia P, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary. *Obstet Gynecol* 2000;95:128-33
93. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urol* 1979;13:581-8
94. Pritchard J, Mitchell CD. Testicular tumors in children. In: Broecker BH, Klein FA editors. *Pediatric tumors of the genitourinary tract*. New York: Alan R. Liss, 1988:187-214

95. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testes: a cohort study. *J Urol* 1987;138:1214-6
96. Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. Germinal testicular tumors in childhood. Report of observations and literature review. *Eur Urol* 1984;10:73-85
97. Exelby P. Testicular cancer in children. *Cancer* 1980;45:1803-9
98. Jones WG. Tumors of the testis: aetiology, epidemiology in animal models. *Life Sci* 1985;18:41-8
99. Li FP, Fraumeni JFJ. Testicular cancers in children. Epidemiological characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:1575-81
100. Ehrlich Y, Yossepowitch O, Kedar D, Baniel J. Distribution of nodal metastases after chemotherapy in nonseminomatous testis cancer: a possible indication for limited dissection. *BJU Int* 2006;97:1221-4
101. Ruston HG, Belman AB, Sesterhenn I, Patterson K, Mostofi FK. Testicular spraing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 1990;144:726-30
102. 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;16:511-5

103. Isaacs H Jr. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg* 2004;39:1003-13
104. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM, Warsof SL. Fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 1986;21:563-6
105. Conklin J, Abell MR. Germ cell neoplasms of sacrococcygeal region. *Cancer* 1967;20:2105-17
106. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973: *J Pediatr surg* 1974;9:389-98
107. Berry CL, Keeling J, Hilton C. Teratomata in infancy and childhood: a review of 91 cases. *J Pathol* 1969;98:241-52
108. Hawkins EP, Finegold MJ, Hawkins HK, Krischer JP, Starling KA, Weinberg A. Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children: a review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group, 1971–1984. *Cancer* 1986;58:2527-84
109. De Backer A, Madern GC, Hakvoort-Cammel FGAJ, Haentjens P, Oosterhuis, Hazebroek FWS: Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:173-81
110. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, Dillon PW, Azizkhan RG. Long term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998; 33:171-6
111. Martini N, Golbey RB, Hajdu SE, Whitmore WF, Beattie EJ Jr. Primary mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1974;33:763-9

112. Kipper JD, Sandman TF. Primary malignant mediastinal germ cell tumors: a study of 11 cases and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:835-41
113. Lakhoo K, Boyle M, Drake DP. Mediastinal teratomas: review of 15 pediatric cases. *J Pediatr Surg* 1993;28:1161-4
114. Dunn PJ. Pancreatic endocrine tissue in benign mediastinal teratoma. *J Clin Pathol* 1984; 37:1105-9
115. Kaul TK, Bakran A. Endocrine secreting malignant mediastinal teratoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38:251-3
116. Su PH, Luh SP, Yieh DM, Chen JY, Chen SJ, Hung HM, et al. Anterior mediastinal immature teratoma with precocious puberty in a child with Klinefelter syndrome. *J Formos Med Assoc* 2005;104:601-4
117. Völkl T, Langer T, Aigner T, Greess H, Beck J, Rauch A. Klinefelter syndrome and mediastinal germ cell tumors. *Am J Med Genet A* 2006;140:471-81
118. Govender D, Pillay SV. Mediastinal immature teratoma with yolk sac tumor and myelomonocytic leukemia associated with Klinefelter's syndrome. *Int J Surg Pathol* 2002;10:157-62
119. DeMent SH, Eggleston SC, Spivac J. Association between mediastinal germ cell tumors and hematologic malignancies: report of two cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9:23-30
120. Takeda S, Miyoshi S, Ohta M, Minami M, Masaoka A, Matsuda H. Primary germ cell tumors in the mediastinum: a 50-year experience at a single Japanese institution *Cancer*. 2003;97:367-76

121. Wright CD, Kesler KA, Nichols CR, Mahomed Y, Einhorn LH, Miller ME, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Results of a multimodality approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:210-7
122. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, Gutjahr P, Kremens B, Harms D, et al. Primary mediastinal germ cell tumors in children and adolescents: result of German cooperative protocols MAKEI 83/86, 89, 96. *J Clin Oncol* 2000;18:832-9
123. Hoffman H, Otsubo H, Hendrick B, Humphreys R, Drake J, Becker L, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74:545-51
124. Wara WM, Jenkin DT, Evans A, Ertel I, Hittle R, Ortega A, et al. Tumors of the pineal and suprasellar region: Children's Cancer Study Group treatment results 1960–1975: a report from Children's Cancer Study Group. *Cancer* 1979;43:698-701
125. Gay JC, Janco RL, Lukens JN. Systemic metastases in primary intracranial germinoma. *Cancer* 1985;55:2688-90
126. Dariano JA, Furlanetto TW, Costa SS, Prenna FJ, Santos AJ, Sharer LR. Suprasellar germinoma: unusual clinical presentation. *Surg Neurol* 1981;15:294-7
127. Brandes A, Pasetto LM, Morfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000;26:233-42
128. Packer RJ, Cohen BH, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-20

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;83:71-9
130. Huh SJ, Shin KH, Kim IH. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996;38:19-23
131. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Colombani P, Cushing B, Hawkins E, et al. Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2003;38:315-8
132. Brodeur GM, Howart CB, Pratt CB, Caces J, Omar Hustu H. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 1981;48:1890-8
133. Lack EE, Travis WD, Welch KJ. Retroperitoneal germ cell tumors in childhood. A clinical and pathological study of 11 cases. *Cancer* 1985;56:602-8
134. Horton Z, Schlatter M, Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol* 2007;16:205-13
135. Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, Hakvoort-Cammel F, Hazebroek FWJ. Ovarian germ cell tumors in children: A clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:459-64
136. Spunt SL, Walsh MF, Krasin MJ, Helton KJ, Billups CA, Cain AM, et al. Brain metastases of malignant germ cell tumors in children and adolescents. *Cancer* 2004;101:620-6
137. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable

predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1034-9

138. Hain SF, O'Doherty MJ, Timothy AR, Leslie MD, Harper PG, Huddart RA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse. *Br J Cancer* 2000;83:863-9

139. Robert J, Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976;38:2404-19

140. Mann JR, 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;30:217-27.

141. Samuels ML, Howe CD. Vinblastine in the management of testicular cancer. *Cancer* 1970;25:1009-17

142. Blum RH, Careter SS, Agre K. A clinical review of bleomycin: a new antineoplastic agent. *Cancer* 1973;31:903-8

143. Samuels ML, Holoye PY, Johnson DE. Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia. *Cancer* 1975;36:318-26

144. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *N Engl J Med* 1981;305:727-31

145. Wittes RE, Yagoda A, Silvey O, Gill GB, Whitmore W, Krakoff IH, et al. Chemotherapy of germ cell tumor of the testis. I. Induction of remissions with vinblastine, actinomycin D, and bleomycin. *Cancer* 1976;37:637-45
146. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized Comparison of Combination Chemotherapy With Etoposide, Bleomycin, and Either High-Dose or Standard-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. *J Clin Oncol* 2004;22:2691-700
147. Mann JR. Germ Cell Tumors. In: Pinkerton R, Piers N, Pieters PR. Editors. *Paediatric Oncology*. Third Edition, 1999:433-48
148. Madani A, Kemmer K, Sweeney C, Corless C, Ulbright T, Heinrich M, et al. Expression of KIT and epidermal growth factor receptor in chemotherapy refractory non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003;14:873-80
149. Einhorn LH, Brames MJ, Heinrich MC, Corless CL, Madani A. Phase II study of imatinib mesylate in chemotherapy refractory germ cell tumors expressing KIT. *Am J Clin Oncol* 2006;29:12-3
150. Castillo-Avila W, Piulats JM, Garcia Del Muro X, Vidal A, Condom E, Casanovas O, et al. Sunitinib inhibits tumor growth and synergizes with cisplatin in orthotopic models of cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant human testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:3384-95

151. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, Ishill N, Patil S, Carousso M, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs* 2010;28:523-8
152. Stenning SP, Parkinson MC, Fischer C, Mead G, Cook P, Fossa S. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: Content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83:1409-19
153. Stephens AW, Gonin R, Hutchins K, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ-cell tumor patients. *J Clin Oncol* 1996;14:1637-41
154. Pratt CB, Meyer WH, Jenkins JJ, Avery L, McKay CP, Wyatt RJ, et al. Ifosfamid, Fanconi's syndrome and rickets. *J Clin Oncol* 1991; 9:1495-9
155. Fyfe AJ, McKay P. Toxicities associated with bleomycin. *J R Coll Physicians Edinb.* 2010;40:213-5.
156. Schneider DT, Hilgenfeld E, Schwabe D, Behnisch W, Zoubek A, Wessalowski R. Acute myelogenous leukemia after treatment for malignant germ cell tumors in children. *J Clin Oncol.* 1999;17:3226-33
157. Schenider DT, Wessalowski R, Calaminus G, Pape H, Bamberg M, Engert J, et al. Treatment of recurrent malignant sacrococcygeal germ cell tumors: analysis of 22 patients registered in the German protocols MAKEI 83/86, 89, and 96. *J Clin Oncol* 2001;19:1951-60
158. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, Schmidt P, Haas RJ. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie.* 2002;25:14-22

159. Schaletter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, Vinocur C, Colombani P, et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of testes: A study of the Children's Cancer Group/ Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003; 38:319-24
160. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin FJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:620-4
161. Loehrer RJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4
162. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:85-90
163. De Giorgi U, Rosti G, Slavin S, Yaniv I, Harousseau JL, Ladenstein R, et al. Salvage high-dose chemotherapy for children with extragonadal germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2005;93:412-7
164. Toner GC, Geller NL, Tan C, Nisselbaum J, Bosl GJ. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 1990;50:5904-10.
165. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534-41
166. Baranzelli MC, Kramar A, Bouffet E, Quintana E, Rubie H, Edan C, et al.

- Prognostic factors in children with localized malignant nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:1212-8
167. Marina N, London WB, Frazier AL, Lauer S, Rescorla F, Cushing B, et al. Prognostic factors in children with extragonadal malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study. *J Clin Oncol* 2006;24:2544-8
168. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J am stat assoc* 1958;53:457-81
169. Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23:6429-44
170. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped Blood Cancer*. 2004;43:452-61
171. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:109-21
172. Hannah K, Weir H, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular Germ-cell cancer. *Int J Cancer* 2000;87:438-43
173. Malogolowkin MH, Mahour GH, Krailo M, Ortega JA. Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience. *Pediatr Pathol* 1990;10:231-41
174. Suita S, Shono K, Tajiri T, Takamatsu T, Mizote H, Nagasaki A, et al. 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;37:1703-6

175. Pinkerton CR. Malignant germ cell tumors in childhood. *Eu J Cancer* 1997; 33:895-902
176. Garrett M, Cathryn B, Howarth MD, Pratt CB, Cases J, Hustu O. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 1981;48:1890-8
177. Curto M, Angelo P, Cecchetto G, Klersy C, Dall'Igna AF, Siracusa F. Mature and immature teratomas: result of the first paediatric Italian study. *Pediatr Surg Int* 2007;23:315-22
178. Ein SH, Mancor K, Adeyemi SD. Malignant sacrococcygeal teratoma--endodermal sinus, yolk sac tumor--in infants and children: a 32-year review. *J Pediatr Surg* 1985;20:473-7
179. Shebib S, Sabbah RS, Sackey K, Akhtar M, Aur RJ. Endodermal Sinus (Yolk Sac) Tumor in Infants and Children A Clinical and Pathologic Study: An 11 Year Review. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989;11:36-9
180. Zuntova A, Sumerauer D, Teslik L, Kabickova E, Koutecky J. Mixed germ cell tumours of the ovary in childhood and adolescence. *Cesk Patol* 2004;40:92-101
181. De Backer A, Madern GC, Oosterhuis JW, Hakvoort-Cammel FG, Hazebroek FW. Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:459-64

ÖZET

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda İzlenen Germ Hücreli Tümör Olgularının Değerlendirilmesi

Germ hücreli tümörler öncül germ hücrelerinden köken alır, çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen germ hücreli tümör olgularının klinik verilerini saptamak, tedavi yöntemlerini değerlendirmek, yaşam oranlarını ve geç sekelleri belirlemek amaçlandı. Germ hücre tümörlü 48 hastanın (22 erkek, 26 kız) sosyo-demografik özellikleri, tümörün histopatolojisi, yerleşimi, evresi, kullanılan görüntüleme yöntemleri, tedavi yöntemleri, rekürrens özellikleri, ölüm nedenleri ve sağ kalım oranları retrospektif olarak değerlendirildi.

Olguların tanı anında yaş dağılımı 0,2 – 210 ay (ortalama sd)saptandı. On bir olguda matür teratom, dört olguda immatür teratom, iki olguda mikst maliyn germ hücreli tümör, iki olguda malign teratom, 19 olguda yolk sak tümörü, üç olguda embriyonal karsinom, altı olguda germinom, bir olguda koryokarsinom olduğu görüldü. Olguların 12'si sakrokoksigeal bölge, üçü abdomen, beşi retroperitoneal bölge, 14'ü over, 12'si testis, ikisi MSS yerleşimliydi. On yedi olguda metastaz izlendi. Metastaz en sık akciğer ve lenf bezlerinde görüldü. Tüm olgulara cerrahi müdahale yapıldı, total cerrahi eksizyon olguların 27'sinde uygulandı. Kemoterapide BEP ve PVB protokolleri uygulandı. Altı olguda tedavide primer bölge veya metastaza yönelik radyoterapi verildi. Yedi olguda

rekürrens, beş olguda toksisite izlendi. Beş yıllık genel sağ kalım oranı % 91,7; olaysız sağ kalım oranı % 65,9 saptandı. Tümörün histopatolojisi, evresi, rekürrens durumu, total cerrahi eksizyon, akciğer metastazı sağ kalıma etki eden faktörler olarak gözlemlendi.

Germ hücreli tümör olgularımızın özellikleri ve yaşam oranları literatürdeki bulgularla uyumlu .

Anahtar Kelimeler: germ hücreli tümör, klinik özellikler, yaşam oranları

SUMMARY

Evaluation of Germ Cell Tumor Patients Followed at Pediatric Oncology Department of Gazi University Faculty of Medicine

Germ cell tumors arise from primordial germ cells and account for approximately 3% of childhood malignancies. The aim of the study was to determine clinical data, evaluate treatment methods, determine survival rates and late sequelae of patients diagnosed with germ cell tumor at Department of Pediatric Oncology, Gazi University Faculty of Medicine. The socio-demographic characteristics, tumor histopathology, localization, staging, imaging methods, treatment methods, recurrence properties, causes of death and survival rates of 48 patients diagnosed with germ cell tumors were retrospectively evaluated.

The age distribution of patients at diagnosis was 0,2-210 months. Regarding the histologic findings, there were 11 mature teratoma, four immature teratoma, two mixed malignant germ cell tumor, two malignant teratoma, 19 yolk sac tumors, three embryonal carcinomas, six germinomas, and one choriocarcinoma. The site of the primary tumor was sacrococcygeal in 12, abdominal in three, retroperitoneal in five, ovarian in 14, testicular in 12, central nervous system in two cases. Seventeen cases showed metastasis. The most frequently seen metastasis sites were lungs and lymph nodes. All patients underwent surgical intervention. Total surgical excision was performed in 27 patients. After surgery, 28 cases were treated with chemotherapy with BEP or PVB protocols. Six patients received radiotherapy either for metastasis or primary

site. Seven patients showed recurrence. Toxicity observed in five patients. Five-year overall survival and event free survival rates were 91,7% and 65,9%, respectively. In conclusion, Germ cell tumor characteristics and survival rates in our cases were consistent with findings in the literature.

Key Words: germ cell tumor, clinical characteristics, survival rates

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Zeliha

Soyadı: Demirtaş

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzincan, 10.07.1980

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Çocuk Hastalıkları (2005-2011)
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (1998-2004)
- Bursa Anadolu Lisesi (1994-1998)
- Söke Hilmi Fırat Anadolu Lisesi (1991-1994)
- 7 Eylül İlkokulu (1989-1991)
- İstiklal İlkokulu (1987-1989)

Yabancı Dili: İngilizce (ÜDS:85)

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri: