

Ekstragonadal Germ Hücreli Tümörler

EXTRAGONADAL GERM CELL TUMORS: SCIENTIFIC LETTER

Dr. Aslan DEMİR,^a Dr. Yusuf TEMİZ,^a Dr. Levent TÜRKERİ^a

^aÜroloji AD, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Genç yaş erkeklerde (15-35 yaş arası) en sık testiküler tümörler görülmekte olup, tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır.¹ Bu tümörlerin de %90-95'i germ hücreli tümörlerdir. Kökeni halen tartışma konusu olan ekstragonadal germ hücreli tümörlerin (EGCT) görülme sıklığı ise tam olarak bilinmemekle beraber, klinik veriler tüm germ hücreli tümörlerin yaklaşık %2-5'ini oluşturduğunu göstermektedir.¹⁻³ Erişkinlerde ortalama başvuru yaşı 24'tür.¹ Tümörün en sık olarak köken aldığı bölgeler anterior mediastinum, retroperitoneum, pineal bez ve sakrokoksigeal bölgeler olmakla beraber, nadir de olsa prostat, mesane, mide, karaciğer gibi birçok farklı bölge tutulumu da rapor edilmiştir.^{1,4,9} Primer tümörün lokalizasyonu klinik açıdan önem taşır. Ancak bu tümörlerin esas olarak ekstragonadal bölgelerden kaynaklandığı düşünülmekle beraber primer testiküler tümörün metastazı olabileceği de tartışılmaktadır.¹⁰

EGCT'nin kaynaklandığı yer hakkında 3 teori vardır:

- 1- Erken embriyolojik dönemde primitif germ hücrelerinin yolk sac ektoderminden gonadal bölgeye migrasyonu esnasında yanlış yerleşimi,
- 2- Erken somatik gelişim esnasında sekestre primitif kalıntılarda pluripotansiyel hücrelerin varlığının devamı,

3- Embriyogenesisin blastula veya morula gibi totipotent hücre safhasında yanlış yerleşimi.^{1,4,11}

EGCT erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen sakrokoksigeal bölge tutulum insidansı kadınlarda daha fazladır.⁴ Paul ve ark.nın 1994'te yapmış oldukları çalışmada 40 olgunun 37'si erkek, 3'ü kadın olarak tespit edilmiştir.¹

Yirmi üç yaşında erkek hasta, 7 yıldır var olan sağ üst kadranda ağrı şikayetiyle Nisan 2003'te bir sağlık merkezine başvurmuş ve yapılan batın USG'sinde orta hatta 77 x 60 x 46 mm boyutlarında kitle saptanmış. Bu bulgularla kliniğimize refere edilen hastanın fizik incelemesinde testisleri normal kıvam ve boyutta saptandı, batın muayenesinde göbek hizasında 10 cm çaplı kitle ele gelmekteydi. Serum tümör belirteçleri AFP: >300 IU/mL, βhCG: 53 mIU/mL olarak saptandı. Yapılan skrotal USG'de testisler doğal olarak görüldü. Akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. Batın BT'sinde sağ paraaortakaval yerleşimli 9 x 5 x 5cm boyutlarında pankreas başı inferior düzeyinden iliak bifurkasyona kadar uzanım gösteren solid kitle olduğu rapor edildi (Resim 1). USG eşliğinde kitleden biyopsi alındı. Patoloji sonucu mikst germ hücreli tümör, (teratoma (%50), yolk kesesi tümörü (%10), embriyonal karsinom (%40) olarak rapor edildi. Hastaya 4 kür bleomycin, cisplatin, etoposid (BEP) kemoterapisi verildi. Çekilen kontrol batın tomografilerinde kitlenin boyutlarında değişiklik görülmedi (Resim 2). Kemoterapi sonrası serum tümör belirteçleri AFP 17 IU/mL, β-hCG<1 mIU/mL olarak saptandı. Bu bulgular üzerine yapılan laparatomide vena kava ve aortanın üzerini tamamen kaplayan, sağ renal ven düzeyine kadar

Geliş Tarihi/Received: 14.04.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yusuf TEMİZ
Marmara Üniversitesi Hastanesi,
Üroloji AD, İSTANBUL
ytemiz2005@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

589



Resim 1. Tanı anında batın tomografisi.



Resim 2. Kemoterapi sonrası, operasyon öncesi batın tomografisi.

uzanan, inferior mezenterik arteri de içine alan, inferior iliak bifurkasyona kadar devam eden yaklaşık 13 x 6 cm boyutlarında sert, fibrotik odaklar içeren tümöral oluşum tümüyle eksize edildi. Patoloji sonucu immatür teratom olarak rapor edildi. Postoperatif 3. haftada ölçülen AFP ve β -hCG değerleri sırasıyla 1.6 IU/mL ve <1 mIU/mL idi. Bunun üzerine hastaya 2 kür daha bleomycin, cisplatin, BEP kemoterapisi verildi. Kemoterapiden 3 ay sonra bakılan AFP ve β -hCG değerleri normal sınırlarda olarak rapor edildi. Kontrol abdominal tomografide patolojik görüntü saptanmadı (Resim 3).

Yirmi dört yaşında erkek hasta, nefes almada güçlük, göğüs ağrısı, balgamda kan olması ve sağ yan ağrısı yakınmalarıyla Eylül 2000'de başvurduğu klinik tarafından yapılan değerlendirmede çekilen akciğer grafisinde her iki akciğerde 0.5-2cm boyutlarında, metastaz ile uyumlu çok sayıda lezyon, tüm batın USG'sinde karaciğerin midklavikuler hatta, kot hattını 2 cm geçtiği, paraaortik ve parakaval yerleşimli en büyüğü 32 x 36 mm boyutlarında olan çok sayıda lenfadenopati saptanması üzerine kliniğimize refere edildi. Yapılan fizik incelemede her iki testisin normal kıvam ve boyutta olduğu ayrıca bilateral grade 2 varikosel bulunduğu gözlemlendi. Ölçülen serum tümör belirteçlerinden AFP ve β -hCG değerleri sırasıyla 2.79 IU/mL ve 659458 mIU/mL idi. Yapılan skrotal USG'de her iki testis parenkiminin normal olduğu belirlendi. Batın tomografisinde retroperitoneal kökenli, pankreas altında, vena kava önünde 7 x 3 x 9 cm boyutlarındaki solid kitlenin vena kavayı itmekte olduğu görülürken, karaciğer anterior segmentinde yaklaşık 1 x 1cm boyutlarında öncelikle metastaz ile uyumlu lezyon mevcuttu. Toraks tomografisinde plevrada ve parenkim içerisinde çok sayıda metastaz ile uyumlu lezyonlar saptandı. Bu bulgularla hastaya transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu "high grade malign germ hücreli neoplazm olarak rapor edildi. Bu bulgularla hastaya 4 kür bleomycin, cisplatin, BEP ve paklitaksel (BEP + T) kemoterapi-



Resim 3. Operasyon sonrası son kontrol batın tomografisi.

pişi uygulandı. Kemoterapi sonrası serum tümör belirteçleri AFP 12.2 IU/mL, β hCG 11.4 mIU/mL olarak saptandı. Kontrol tomografisi ile kemoterapi sonrası değerlendirme için beklenen hasta, ani abondan hemoptizi ile acil servise başvurdu. Ancak tüm müdahalelere rağmen solunum arrestine girerek eksitus oldu.

EGCT'li erişkinlerde tanı konulduğu anda çoğu zaman hastalık lokal ileri evrede veya uzak metastaz yapmış olarak saptanmaktadır. Bu tümörler genellikle bölgesel lenf nodlarına, akciğere, karaciğere ve kemiğe yayılır.⁴ Histolojik olarak mediasten ve retroperitoneal yerleşimli EGCT'lerin yaklaşık yarısında saf seminom tespit edilmektedir.⁴ İnfanlarda sakrokoksigeal tümörlerin yarısı malign olmasına rağmen, yenidoğanda ve genç erişkinlerde fonksiyonel ve histolojik olarak genellikle benign tümörlerdir.⁴

EGCT'ler belirti vermeden büyük boyutlara ulaşabilirler. Olguların ancak yarısından azında yerleştiği yere göre baş, göğüs, karın veya sırt ağrısı, lokalizasyon yerinde ele gelen kitle, öksürük, nefes darlığı, görsel fonksiyon bozuklukları, vasküler obstrüksiyon, anormal mens (hipopituitarizm) gibi belirgin olmayan bulgular verebilir.^{1,4}

Mediastinal EGCT'li hastaların ortalama başvuru yaşı 20'dir.⁴ Goss ve ark.nın 1993'te yayınlanmış çalışmalarına göre hastalar lokal semptomlar ve tümörün yerleşim yerini gösteren bulgular ile başvurmuşlardır. Mediastinal tümörler göğüs ağrısı, öksürük veya dispne gibi semptomlar verebileceği gibi büyük hacimlere ulaşana kadar semptomsuz da kalabilir.^{1,4} Göğüs ağrısı retrosternal olup künt tarzdadır. Hastalarda öksürük ve nefes darlığının nedeni büyük hava yolları tıkanıklığına bağlı ateletazidir. Bu durumun superior vena kava sendromundan ayırıcı tanısı klinik seyir açısından önemlidir. Zira bu hastalar aşırı volüm yüküne hassastırlar. Bu nedenle dikkatli hidrasyon önerilir.¹ Mediastinal EGCT'li hastaların ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken hususlardan birisi de hematolojik malignensilerdir. Hematolojik malignensilerin varlığı primer testiküler tümörlerle karşılaştırıldığında kötü bir prognoza sahiptir.¹

Ayrıca koryokarsinomlar vasküler tümörlerdir ve bu hastalarda pulmoner metastazlar sık görül-

bilir. Hemoptizi ve nefes darlığı gibi semptomlar bu tanıyı düşündürmelidir.¹

Primer retroperitoneal tümürlü hastalar abdominal yakınmalar veya bel ağrısı, ele gelen kitle, vasküler obstrüksiyon bulguları veya diğer hafif seyreden semptomlarla başvurabilirler.⁴

Sakrokoksigeal tümörler ise daha çok yeni doğan döneminde (1/40.000 doğum) veya daha nadiren süt çocukluğu ya da yetişkin dönemde ele gelen kitle, deride renk değişikliği, kıllı nevüs, bağırsak veya üriner obstrüksiyon bulguları ile tanınırlar.⁴

Pineal bölge tümörleri ise daha çok genç yetişkinler ve çocuklarda baş ağrısı ve görme bulanıklığı ile giden intrakranial basınç artışı, diplopi ve pitoza neden olan okülomotor sinir bozuklukları, işitme kaybı, menstruel anormalliklere neden olan hipopituitarizm ve diabetes insipidusa neden olan hipotalamik bozukluklara yol açabilirler.⁴

Bu bulgular ışığında ekstragonadal kitleli hastalarda başlangıçta yapılan sistemik fizik muayenede testis tümöründen şüphelenilmemesine karşın skrotal muayenede şüpheli bulgulara rastlanılabilir. Bu hastaların testis USG'sinde ise hipo/hiperekojen oluşumlar veya mikrokalsifikasyon gibi lezyonlar saptanabilir.¹⁰ Yakın zamanda testiküler USG, klinik olarak normal testislerde milimetrik boyutlardaki neoplazmların belirlenmesinde duyarlı bir tetkik olarak ortaya çıkmıştır.⁴ Scholz ve ark.nın yapmış olduğu 25 hastadan oluşan bir çalışmada, bütün hastaların testis USG'sinde şüpheli lezyonlar saptanmıştır. Bu hastalara cerrahi eksplorasyon uygulandığında spesimenlerin histopatolojik incelemesinde 18 (%72) hastada fibrozis/sklerozi, 4 (%16) hastada intratübüler neoplazi ve 3 (%12) hastada canlı tümör hücrelerine rastlanıldığı rapor edilmiştir.¹⁰ Azzopardi ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada testis palpasyonu normal olan bazı hastaların histopatolojik incelemesinde ya skar dokusuna veya küçük tümör odaklarına rastlanmıştır.¹² Değişik yazarların ortak görüşüne göre normal testisli hastalara cerrahi eksplorasyon gerekmemektedir.^{10,13-15} Bizim sunduğumuz 2 hastanın 1'inde bilateral grade 2 varikosel saptanırken her iki hastanın da testis boyut ve kıvamı normal olarak de-

ğerlendirildi. Yapılan USG'de testis parenkimi doğal olarak değerlendirildi.

Bu hastaların değerlendirilmesinde AFP ve β -hCG gibi serum tümör belirteçleri göz ardı edilmemelidir. Ancak yapılan çalışmalara göre ekstraponadal seminomlu hastaların yaklaşık %90'ında bu belirteçler yüksek değildir. β -hCG yüksekliği var ise genellikle değeri 100 IU/L'den daha azdır.¹⁵ Ancak saf koryokarsinomlu hastalarda β -hCG düzeyleri 400 000-850 000 IU/L düzeyleri arasındadır.¹ Serum belirteçleri muhtemel sistemik nükslerin erken yakalanması için hastaların takibinde önemlidir. Bizim sunduğumuz 2 hastadan birincisinde AFP değeri 300 IU/mL'den büyük, β -hCG değeri ise 55 mIU/mL, 2. olguda ise AFP değeri 2,79 IU/mL, β hCG değeri 659 458 mIU/mL olup patolojileriyle uyum göstermektedirler.

Bu tümörlerin gerçek ekstraponadal mı yoksa testis ve retroperitonda eş zamanlı germ hücrelerinden veya kaynağı belirlenemeyen/gerilemiş (burned-out) testiküler tümörden kaynaklanan metastatik lezyonlar mı olduğu konusu tartışmalıdır.¹⁰ EGCT'li hastalarda primer testiküler tümörün ayırımı, sistemik kemoterapiye rağmen %50 yanıt-sızlık riski taşıması dolayısıyla önemlidir.^{3,16} Azzopardi, Scholz ve ark.nın teorilerine göre bu tümörler aksi ispat edilene kadar canlı veya "burned-out" testiküler kanserin metastazı olarak kabul edilmelidir.^{10,12} Ancak Luna ve Valenzuela-Tamariz'in yapmış oldukları çalışmaya göre EGCT'li 20 hastadan sadece birinde primer testiküler tümör ve skar tespit ettiklerinden bu görüşü desteklememektedirler.¹⁹ Yakın tarihli çalışmalara göre germ hücreleri sağlıklı insanlarda normal embriyogenez esnasında ektopik bölgelere (karaciğer, timus, kemik iliği ve beyin gibi) göç edebilmekte ve dolayısıyla primer tümörün kaynağı olma potansiyelini taşımaktadır.¹⁸

EGCT'lerinin uygun tedavisi tartışmalıdır. Lokal yayılım veya metastaz sık olduğundan dolayı EGCT'lerin lokal eksizyonu tek başına yeterli olmayacaktır. Tümörün bölgesine ve histolojik tipine göre tedavisi değişir. Mediastinal seminomlarda uygulanan tedavilere yanıt oldukça yüz güldürücüdür. Lokalize seminomlar için klasik tedavi, biyopsi veya kitle çıkarılmasını takiben

radyasyon tedavisidir.¹ Hainsworth ve ark., küçük, rezeke edilebilir tümörlerde cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan radyoterapiyi (4000-4500 cGy) önermektedirler.¹⁹ İndiana Üniversitesi'nde küçük mediastinal seminomlu hastalar başlangıçta radyoterapi ile daha sonra nüks olursa kurtarma kemoterapisi ile tedavi edilmektedirler.¹ Mediastinal seminomların aksine non-seminomların tedavisinde tam bir görüş birliği yoktur. Bazı görüşlere göre tüm makroskopik rezidüel tümörlerin komplet rezeksiyonunu takiben başlangıçta sistemik kemoterapi uygulanmalıdır. Diğer görüşlere göre ise büyük hacimli tümörler için ilk basamak tedavisi sistemik kemoterapi olmalıdır.¹ Sunduğumuz iki olguda da, büyük hacimli tümör olduklarından dolayı 1. basamak tedavisi olarak olgu-1'de BEP, olgu-2'de BEP + T kemoterapisi uyguladık. Birinci olguda kemoterapi sonrası incelemede, rezidü kitlenin boyutlarında değişiklik olmaması üzerine kitlenin komplet rezeksiyonu gerçekleştirildi ve patolojisi immatür teratom olarak rapor edildi. Bunun üzerine 2 kür daha BEP kemoterapisi verildi (Resim 2, 3). Bu hasta bir yıllık izleminde hastalıksız olarak hayattadır. İkinci olgu ise uyguladığımız BEP + T kemoterapisine rağmen, patolojisindeki koryokarsinom komponentinin akciğerde yol açtığı komplikasyon (büyük olasılıkla tümöre bağlı vasküler erozyon ve abondan hemaraji) nedeniyle exitus oldu.

Non-seminomatöz tümörlerde cisplatinli kemoterapi ile beraber kitle eksizyonu, saf seminomlarda ise radyoterapi ve/veya lokal eksizyonun hastalıksız geçen süreyi uzattığı savunulmaktadır.²⁰ EGCT ile yaygın primer testiküler kanserli hastalar karşılaştırıldığında kemoterapiye cevap oranları arasında fark olmadığını bildiren yazarlar olmasına karşın, yaşam süresinin özellikle non-seminomatöz germ hücre tümörlü hastalarda daha kötü olduğu bildirilmektedir.^{21,22}

Sonuç olarak, özellikle genç erkek hastalarda mediastinal veya retroperitoneal yerleşimli kitle saptandığında, testiste kitle olmasa dahi ayırıcı tanıda germ hücreli tümörler de düşünülmelidir. Tanı konduktan sonra hastalığın evresine göre tedavisinin belirlenmesi prognoz açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Goss PE, Schwertfeger L, Blackstein ME, et al. Extragonadal germ cell tumors. A 14 year Toronto experience. *Cancer* 1994;73:1971-9.
2. Burt ME, Javadpour N. Germ cell tumors in patients with apparently normal testes. *Cancer* 1981;47:1911-5.
3. Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986;135: 939-43.
4. Richie JP, Steele GS. Neoplasm of the testis. Walsh PC, eds. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p.2904-5.
5. Martini N, Golbey RB, Hajdu SI, Whitmore WF, Beattie EJ Jr. Primary mediastinal germ cell tumors. *Cancer* 1974;33:763-9.
6. Saltzman B, Pitts WR, Vaughan ED Jr. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumors without apparent testicular involvement. A search for the source. *Urology* 1986;27:504-7.
7. Matsutani M, Takakura K, Sano K. Primary intracranial germ cell tumors: Pathology and treatment. *Prog Exp Tumor Res* 1987;30:307-12.
8. Holt LP, Melcher DL, Colquhoun J. Extragonadal choriocarcinoma in the male. *Postgrad Med J* 1965;41:134-8.
9. Hart WR. Primary endodermal sinus (yolk sac) tumor of the liver. First reported case. *Cancer* 1975;35:1453-8.
10. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thoni H, Studer UE. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: Evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13:121-4.
11. Schlumberger HG. Teratoma of the anterior mediastinum in the group of military age: A study of 16 cases, and a review of theories of genesis. *Arch Pathol* 1946;41:398-444.
12. Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. *Am J Pathol* 1961;38:207-25.
13. Fuchs E, Hatch T, Seifert A. Extragonadal germ cell tumor: The preoperative urological evaluation. *J Urol* 1987;137:993-5.
14. Medini E, Levitt SH, Jones TK, Tao Y. The management of extratesticular seminoma without gonadal involvement. *Cancer* 1979;44:2032-8.
15. Jain KK, Bosl GJ, Bains MS, Whitmore WF, Golbey RB. The treatment of extragonadal seminoma. *J Clin Oncol* 1984;2:820-7.
16. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out primary testicular cancer: Sonographic and pathological characteristics. *J Urol* 1996; 156:85-8.
17. Luna M, Valenzuela-Tamariz J. Germ cell tumors of the mediastinum, postmortem findings. *Am J Clin Pathol* 1976;65:450-4.
18. Friedman N. The function of the primordial germ cell in extragonadal tissues. *Int J Androl* 1987;10:43-9.
19. Hainsworth JD, Greco FA. Extragonadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992;19:119-27.
20. Pectasides D, Aravantinos G, Visvikis A, et al. Platinum-based chemotherapy of primary extragonadal germ cell tumours: The Hellenic Cooperative Oncology Group experience. *Oncology* 1999;57:1-9.
21. Hainsworth JD, Einhorn LH, Williams SD, Stewart M, Greco FA. Advanced extragonadal germ cell tumors. Successful treatment with combination chemotherapy. *Ann Intern Med* 1982;97:7-11.
22. Toner GC, Geller NL, Lin SY, Bosl GJ. Extragonadal and poor risk nonseminomatous germ cell tumors. Survival and prognostic features. *Cancer* 1991;67:2049-57.