



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRELİ
TÜMÖR OLGULARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Arzu YOSMA

Samsun

Şubat- 2016



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI GERM HÜCRELİ
TÜMÖR OLGULARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Arzu YOSMA

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR

Samsun

Şubat - 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, bilgi ve tecrübesiyle meslek yaşantıma önemli katkıları bulunan, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve samimiyetinden dolayı değerli hocam, ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e,

Eğitimim boyunca bana her açıdan yardımcı olan, yol gösteren ve emeğini esirgemeyen, kendime örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Hasibe Canan AYGÜN'e,

Kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Recep SANCAK'a, Uzm. Dr. İbrahim KARTAL'a, katkılarından dolayı Prof. Dr. Burak TANDER'e, Doç. Dr. Ş. Bilge GÜRSEL'e,

Üzerimde büyük emekleri olan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca dostluk ve arkadaşlıklarını esirgemeyen tüm doktor arkadaşlarıma,

Tezimin istatistiğinde büyük emekleri olan Sayın Metin ALTIN'a, kayıtlara ulaşmamdaki yardımlarından dolayı Sayın Sevim GÜNDÜZOĞLU'na,

Hayatımın her aşamasında güvenini ve desteğini esirgemeyen, yoğun ve yorucu uzmanlık eğitiminin yükünü birlikte taşıdığımız eşim Dr. Engin YOSMA'ya, beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim biricik aileme içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Çocukluk Çağı Germ Hücreli Tümör Olgularının Retrospektif Değerlendirilmesi

Germ hücreli tümörler insan embriyosunun primordiyal germ hücrelerinden köken alan beniyin veya maliyn tümörlerdir, tüm çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar. Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen germ hücreli tümör olgularının epidemiyolojik ve klinik verileri ile tedavi ve izlemlerinin retrospektif analizi amaçlanmıştır. Germ hücreli tümörlü 93 hastanın (37 erkek, 56 kız) sosyo-demografik özellikleri, klinik verileri, başvuru semptomları, histopatolojileri, yerleşim yerleri, evreleri, tedavi protokolleri, sağkalım analizleri retrospektif olarak değerlendirildi.

İncelenen olguların tanı anındaki yaş dağılımları 0,3-215,1 (ortalama: 67,6±72,01 ortanca: 27,2) ay olarak izlendi. 25 olgunun kalçada şişlik, 23 olgunun testiste şişlik, 19 olgunun karın ağrısı, 11 olgunun karında şişlik şikayetiyle başvurduğu görüldü. Olguların 31'i (%33,3) sakrokoksigeal bölgede, 25'i (%26,8) overde, 24'ü (%25,8) testiste, yedisi (%7,5) abdomende, ikisi (%2,1) MSS'de yerleşmişti. Bir olgu karaciğer, bir olgu sürrenal bez, bir olgu anterior mediasten, bir olgu da spinal bölgede yerleşmiş idi. Olgulardan 39'u (%42) beniyin, 54'ü (%58) maliyn idi. Olgulardan 38'inin (%40,8) matür kistik teratom, 26'sının (%28) endodermal sinüs tümörü, 12'sinin (%12,9) mikst germ hücreli tümör, dokuzunun (%9,68) immatür teratom, altısının (%6,45) germinom, birinin (%1,08) gonadoblastom, birinin (%1,08) koriokarsinom olduğu görüldü.

54 maliyn olgunun 17'sinde (%31,5) metastaz izlendi. En sık metastaz bölgesi akciğer (%10,7) idi. Olguların 16'sının evre I, 17'sinin evre II, 11'inin evre III, 10'unun evre IV olduğu görüldü. Hastaların 4'ü hariç hepsine gerek histopatolojik tanı gerekse tedavi amaçlı cerrahi uygulandı. Olgulara ilk tedavi seçeneği olarak BEP protokolü uygulandı. Üç olguya tümörün sarkomatöz transformasyon göstermesi nedeniyle VAC protokolü uygulandı. Nüks olan olgulara çoğunlukla İCE protokolü uygulandı. Üç olgu primer tümör bölgesine, bir olgu metastaza, bir olgu rekürren tümöre yönelik RT aldı. Olgulardan 8'inde nüks görüldü. Eksitus olan 3 olgunun ikisi endodermal sinüs tümörü, birisi mikst germ hücreli tümör idi. Tüm germ hücreli tümörlerin (beniyin olgular dahil) genel sağkalım yüzdesi %95,8 olarak saptandı.

Maliyn olgulardan üç olgunun eksitus olduğu ve toplam sağkalım yúzdesinin %92,7 olduğu saptandı. Maliyn olgulardan 8'inde nüks gözlendiği, bunların olaysız sağkalım yúzdesinin %84,2 olduğu saptandı.

Orta Karadeniz Bölgesi'nde referans bir merkez olmamız sebebiyle çalışmamızın sonuçlarının toplum genelini yansıttığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: germ hücreli tümör, çocukluk çağı, teratom, klinik özellikler,

SUMMARY

Retrospective evaluation of Childhood Germ Cell Tumors

Germ cell tumors are benign or malignant tumors originating from primordial germ cells of the human embryo. They constitute 2-3% of all pediatric tumors. The purpose of the study is to conduct a retrospective analysis of germ cell tumors who followed up at our institution along with their epidemiological data, treatment and prognosis. Ninety three cases (m:37, f:56) were included in the study and retrospectively evaluated for socio-demographic features, clinical data, presenting symptoms, histopathological findings, localization, staging, treatment protocol, and survival analysis.

The distribution of age at diagnosis, 0.3 to 215.1 (mean: 67.6 ± 72.01 median: 27.2) months was seen. 25 cases presented with a mass in the hip, 23 with testicular mass, 19 with abdominal pain, 11 with abdominal mass and the remaining 15 cases with various complaints. Thirty-one cases (33.3%) were located in sacrococcygeal region, twenty-five were (26.8%) in ovaries, twenty-four were (25.8%) in testes, seven were (7.5%) inside the abdomen and two were (2.1%) within the CNS; one in the liver, one in the adrenal gland, one in the anterior mediastinum and one in the spine. Thirty-nine of the lesions (42%) were benign, 54 were (58%) malign. Thirty-eight of the lesions (40.8%) were mature cystic teratomas, 26 were (28.0%) endodermal sinus tumors, 12 were (12.9%) mixed germ cell tumors, 9 were (9.7%) immature teratomas, 6 were (6.5%) germinoma, one was (1.1%) gonadoblastoma and one was (1.1%) choriocarcinoma.

Total 17 (32,5%) metastases were observed at 54 malignant cases. Malignant cases of 17/54 (31.5%) metastases was observed and most frequently lungs were involved (10.7%). There were 16, 17, 11 and 10 cases stages I, II, III and IV, respectively. All but 4 of the patients underwent diagnostic and/or curative surgery. BEP protocol was used as the first line chemotherapy treatment option. VAC protocol was given to three cases due to sarcomatous transformation. ICE protocol was given to patients with recurrence. Three patients received radiotherapy for the primary lesion, one for the metastatic lesion and one for the recurrent lesion. Eight patients developed recurrence. Of the three patients who died, two had endodermal

sinus tumors and one had mixed germ cell tumor. The survival rate for all cases including benign tumors and malignant tumors were 95.8% and 92.7%, respectively. Of the malignant cases, 8 developed metastasis and event free survival rate was calculated to 84.2%.

Our hospital is a reference hospital at the middle part of Black Sea, so we think that our results may project the general situation of the disease in Turkey.

Key words: germ cell tumor, teratoma, clinical data. childhood

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
SUMMARY	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
KISALTMALAR	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Epidemiyoloji	3
2.2.Histogenez	4
2.3.Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.4.Genetik ve Biyoloji	7
2.5.Patoloji	8
2.5.1.Teratoma	8
2.5.1.1.Matür teratom	11
2.5.1.2.İmmatür teratom	11
2.5.1.3.Maliyn teratom	11
2.5.2.Yolk sak tümörü	12
2.5.3.Germinom	13
2.5.4.Embriyonal karsinom	13
2.5.5.Koryokarsinom	14
2.5.6.Gonadoblastom	14
2.5.7.Poliembriyom	15
2.5.8.Mikst Maliyn Germ Hücreli Tümörler	15
2.6.Germ Hücreli Tümörlerle Birlikte Görülen Patolojik Bulgular	15
2.6.1.Gliomatozis Peritonei	15
2.6.2.İnatubuler Germ Hücre Neoplazisi	15
2.7.Tümör Belirteçleri	15
2.7.1.Alfa Fetoprotein	16

2.7.2.İnsan Korionik Gonadotropin	17
2.7.3.Laktat Dehidrogenaz	17
2.7.4.Plasental Alkalen Fosfataz	18
2.8.Klinik Özellikler	18
2.8.1.Over Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	18
2.8.2.Testiküler Germ Hücreli Tümörler	23
2.8.3.Ekstragonadal Tümörler	25
2.8.3.1.Sakrokoksiks Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	26
2.8.3.2.Mediasten Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	30
2.8.3.3.Kraniyal Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler	31
2.8.3.4.Retroperitoneal Germ Hücreli Tümörler	33
2.9.Ayırıcı Tanı	33
2.10.Germ Hücreli Tümörlerin Klinik ve Laboratuar Olarak Değerlendirilmesinde Gerekli Olan Tetkikler	33
2.11.Germ Hücreli Tümörlerde Tedavi	35
2.11.1.Kemoterapi	36
2.12.Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri	39
2.13.Relaps	42
2.14.Prognoz	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	80
7.KAYNAKLAR	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	Çocukluk germ hücreli tümörlerin sınıflandırılması	9
Tablo 2	Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerin international working klasifikasyonuna göre sınıflandırılması	9
Tablo 3	Sağlıklı süt çocuklarında serum AFP değerleri	17
Tablo 4	Maliyn over germ hücreli tümörlerinde cerrahi yaklaşım	20
Tablo 5	Çocukluk çağındaki overin germ hücreli tümörlerinin evrelendirilmesi (POG/CCG)	21
Tablo 6	Over tümörleri için uluslar arası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO) evrelemesi	22
Tablo 7	Testis germ hücreli tümörlerinde POG/CCG evreleme sistemi	24
Tablo 8	Ekstragonadal germ hücreli tümörlerinde POG/CCG evreleme sistemi	27
Tablo 9	Sakrokoksigeal, testiküler, ön mediasten ve intrakraniyal kitlelerin ayırıcı tanısı	34
Tablo 10	GHT protokollerinde kullanılan standart rejimler	37
Tablo 11	Risk gruplarına göre COG tarafından önerilen güncel tedavi yaklaşımı	39
Tablo 12	Tanı Yaşlarına Göre Olguların Cinsiyetlerinin Dağılımı	50
Tablo 13	Histopatolojiye Göre Başvurudan Tanıya Kadar Geçen süre	50
Tablo 14	Olguların Başvuru Yakınmaları	51
Tablo 15	Primer Yerleşim Yerine Göre Olguların Cinsiyeti	52
Tablo 16	Primer Yerleşim Yerine Göre Olguların Tanı Yaşı	53
Tablo 17	Olguların Histopatolojilerinin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	55
Tablo 18	Tümör histopatolojilerinin Tanı Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	56
Tablo 19	Olguların Histopatolojilerine Göre Primer Yerleşim Yeri	56
Tablo 20	Histopatolojiye Göre AFP Düzeyleri	57
Tablo 21	Histopatolojiye Göre B-hCG Düzeyleri	58
Tablo 22	Metastaz Görülen Olguların Metastaz Yerleri	58
Tablo 23	Histopatolojiye Göre Metastaz Görülme Durumu	59

Tablo 24	Maliyn Olguların Histopatolojilerinin Evrelere Göre Dağılımlı	60
Tablo 25	Primer Yerleşim Yerinin Evreye Göre Dağılımlı	60
Tablo 26	Olguların Histopatoloji ve Yerleşim Yerine Göre Nüks Görülme	62
Tablo 27	Histopatolojiye Göre Olguların Son Durumları	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	Üç haftalık embriyoda yolk sak duvarında primordiyal germ hücrelerinin yerleşimi	4
Şekil 2	Germ Hücreli Tümörlerin Diferansiyasyon Şeması	5
Şekil 3	Altman ve ark. sakrokoksigeal tümörlerde pelvik tümörün uzanımına göre geliştirdiği sınıflama	27
Şekil 4	Germ hücreli tümörlere yaklaşım	41
Şekil 5	Olguların yaşadıkları illere göre dağılımı	47
Şekil 6	Germ Hücreli Tümör Olgularının Yıllara Göre Dağılımı	48
Şekil 7	Yıllara Göre Gonadal ve Ekstragonadal Tümörlerin Dağılımı	48
Şekil 8	Yıllara Göre Beniyn ve Maliyn Tümörlerin Dağılımı	48
Şekil 9	Olguların Cinsiyetlerine Göre Dağılımı	49
Şekil 10	Tümörlerin Primer Yerleşim Yerleri	52
Şekil 11	Olguların Histopatolojilerine Göre Dağılımı	54
Şekil 12	Maliyn Olguların Evreleri	59
Şekil 13	Beniyn ve maliyn olguların toplam sağkalım grafiği	65
Şekil 14	Maliyn olguların toplam sağkalımı	65
Şekil 15	Maliyn olguların olaysız sağkalım grafiği	66

KISALTMALAR

AFP	Alfa-Fetoprotein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
β -hCG	Beta- insan korionik gonadotropin
CCG	Children's Cancer Group
COG	Children Oncology Group
CR	Komplet Remisyon
FDG PET	Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
FIGO	Uluslar arası jinekoloji ve obstetrik federasyonu
GHT	Germ Hücreli Tümör
İCE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
i(12)p	İzokromozom 12p
JEB	Karboplatin, Etoposid, Bleomisin
KT	Kemoterapi
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
OSK	Olaysız Sağkalım
BEP	Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
PLAP	Plasental Alkalen Fosfataz
POG	Pediatric Oncology Group
PVB	Sisplatin, Vinblastin, Bleomisin
RT	Radyoterapi
SK	Sağkalım
TIP	Paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin
USG	Ultrasonografi
VAC	Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid
VeIP	ifosfamid ve sisplatin, etoposid ya da vinblastin
VİP	Etoposid, İfosfamid, Sisplatin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Germ hücreli tümörler (GHT) insan embriyosunun normalde sperm ve ovumu geliştiren primordiyal germ hücrelerinden köken alan beniyin veya maliyn tümörlerdir (1). Heterojen bir tümör grubu olup her iki cinsiyette ve herhangi bir yaşta görülebilirler (2). Gonadlarda ya da gonad dışında yerleşim gösterebilirler (1). Her yıl 500 çocuk içinden 1 çocuğa kanser tanısı konmaktadır ve bu kanserlerin %2,5'ünü germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Ekstragonadal tümörler kızlarda biraz daha sık görülmekle beraber, cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (3). Çocukluk çağı GHT'leri en sık olarak sakrokoksigeal bölgede, ikinci sıklıkla overde yerleşim gösterirler. Germ hücreli tümörler en sık lenf nodları (bölgesel, paraaortik, prerenal ve supradiyafragmatik) ve peritoneal yüzey olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir (4).

5- α -redüktaz eksikliği, androjen duyarsızlık sendromu, testosteron yetmezliği olan erkek psödohermafrodizimde germ hücreli tümör riski artmıştır. İnmemiş testisli hastalarda normal kişilere oranla testis kanseri riskinin 30 ile 50 kat arttığı düşünülmektedir. Bu oran intraabdominal testislerde daha da yüksektir (5).

Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin çoğunda alfa-fetoprotein (AFP) ya da human korionik gonadotropin (hCG) salgılanır. Bu serum tümör belirleyicilerinin gerek tanı gerek de hastanın takibinde önemi büyüktür. Cerrahi öncesi serum seviyelerine bakılmalıdır. Genel olarak normal düzeylere dönmeme rezidüel, rekürren ya da progresif hastalığa işaret eder (6).

Germ hücreli tümörlerin tedavi stratejileri tümörün histolojik tipine, köken aldığı dokuya, hastalığın evresine göre değişir. Cerrahi rezeksiyon birçok germ hücreli tümörün tedavisinde esastır. Beniyin teratom, immatür teratom, düşük evreli maliyn germ hücreli tümörlerde tedavi seçeneğidir. Kemoterapi maliyn germ hücreli tümörlerde sonuçları olumlu yönde etkilemiştir (5). Gerek erişkin gerek ise çocuklarda germ hücreli tümörlerin standart tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi protokolü BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin)'dir (7).

Son 20 yılda pediatrik onkoloji bölümündeki büyük gelişmeler çok yönlü (multidisipliner) ekip yaklaşımının bir sonucudur. Bu yaklaşım, her hastanın tüm verilerinin değerlendirildiği klinik epidemiyolojik çalışmaları zorunlu kılmaktadır. Pediatrik tümörlerin ülkelerarası değişen görülüş sıklıkları, klinik görünümündeki farklar ve hepsinden daha önemlisi değişik tedavi olanakları, her ülkenin, her merkezin kendi sonuçlarını değerlendirmesini gerektirir.

Bu çalışma, kuruluşundan bu yana Ondokuz Mayıs Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenen germ hücreli tümör olgularının önemli özellikleri yönünden retrospektif değerlendirilmesi ve çizilecek yeni tedavi protokollerine yardımcı olunması amaçları ile planlanmıştır. Ayrıca germ hücreli tümör olgularının genel özelliklerini ortaya koymak, bölgemizdeki dağılımı ve yaygınlığının belirlemek, tedaviye yanıtını değerlendirmek, germ hücreli tümörlere bağlı mortaliteyi saptamak, sonuçları literatürle karşılaştırmak hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Epidemiyoloji

Her yıl 500 çocuk içinden 1 çocuğa kanser tanısı konmaktadır ve bu kanserlerin %2,5'ünü germ hücreli tümörler oluşturmaktadır (3). Avrupa çocuk tümör kayıt merkezi verilerinde 19 yaş altı çocuklar için bu oran %5,5'e dek yükselmektedir (8). Türkiye'de İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin Avrupa istatistiklerine de giren çalışmasında 0-14 yaş için %3,6 olarak tespit edilmiştir (9). Türk Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği'nin kayıt sistemine göre 2002-2008 yılları arasında germ hücreli tümör insidansı %4,7 olarak bulunmuştur. 2009-2014 yılları arasındaki verilere göre bu oran %5,93 olarak bulunmuştur (10).

On beş yaş altı çocuklarda maliyn germ hücreli tümör görülme sıklığı 4/1.000.000'dir (11). Ekstragonadal tümörler kızlarda biraz daha sık görülmekle beraber, cinsiyetler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (3). Çocukluk dönemindeki germ hücreli tümörler bimodal dağılıma sahiptir. GHT'ler ilk pikini 5 yaşından önce (sakrokoksigeal teratom ve testiküler tümörlerle), ikinci pikini adolesan çağda (gonadal, mediastinal ve intakraniyal germ hücrelerle) yapar (11).

Germ hücreli tümörler yenidoğan döneminde (tüm tümörlerin %35-40'ı) en sık görülen tümörlerdir (12). Yenidoğan dönemindeki germ hücreli tümörlerin çoğu diğer yaş gruplarının aksine gonad dışı yerleşimlidir. Bu tümörler kızlarda erkeklere oranla 3 kat daha siktir (13). Fetal ve yenidoğan dönemindeki germ hücreli tümörlerin çoğu teratomdur ve maliyn değildir. Sadece %5'i maliyn komponent içermektedir, bunların çoğu yolk sak tümörlerdir. Maliyn tümörler arasında yenidoğan döneminde nöroblastom, sarkom, wilms tümörü, retinoblastomdan sonra 4. veya 5. sıklıkta görülürler (12).

Çocuğun yaşı ile teratomun görüldüğü bölge arasında ilişki vardır. 1 yaş altında daha çok sakrokoksigeal bölgede yerleştiği görülen teratom, 1 ile 12 yaş arasında sakrokoksigeal bölge yanında ekstragonadal (boyun, ön mediasten, retroperitonyum), puberteden sonra ise daha çok gonadal bir lokalizasyona sahiptir (14). Sakrokoksigeal teratom en çok görülen konjenital tümördür ve tüm teratomların

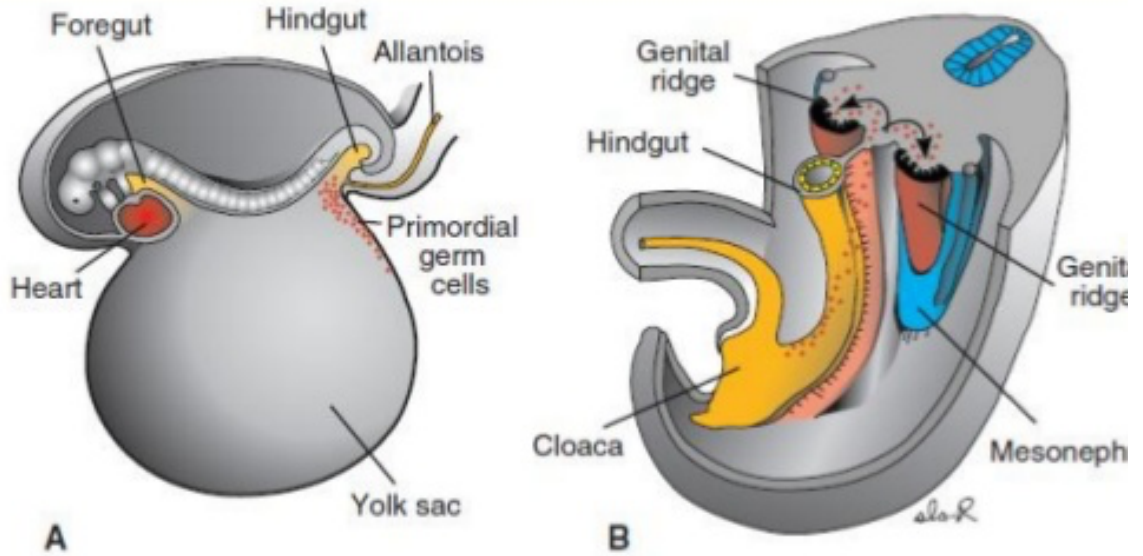
yaklaşık olarak %35-60'dır. 35000-40000 canlı doğumda bir görülür, kız erkek oranı 4:1'dir (15).

Germ hücreli tümörlerin çocuklukta en sık görüldüğü ikinci bölge overlerdir. Over germ hücreli tümörlerinin sıklığı yaşla giderek artar ve 15-19 yaş arasında zirve yapar. Bu tümörlerin %10'undan azı 5 yaş altında, %20'si 5-9 ve %70'den fazlası 10-14 yaşlarında saptanır. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı beniyndir (16). Çocuk hastalarda intrakraniyal germ hücreli tümör insidansı 100.000 de 0,2'dir ve bu tüm merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin %5'inden azdır (17).

2.2.Histogenez

Germ hücreli tümörler insan embriyosunun normalde sperm ve ovumu geliştiren primordiyal germ hücrelerinden köken alan beniy veya maliyn tümörlerdir (1). İnsan embriyosunda ilk germ hücreleri 4. haftada ekstraembriyonal yolk sakda görülürler. Buradan orta ve dorsal mezenter boyunca migrasyon göstererek 6. haftada gonadal çıkıntıdaki germinal epitele ulaşarak testis ve overi oluştururlar (18).

Şekil 1: Üç haftalık embriyoda yolk sak duvarında primordiyal germ hücrelerinin yerleşimi (19)

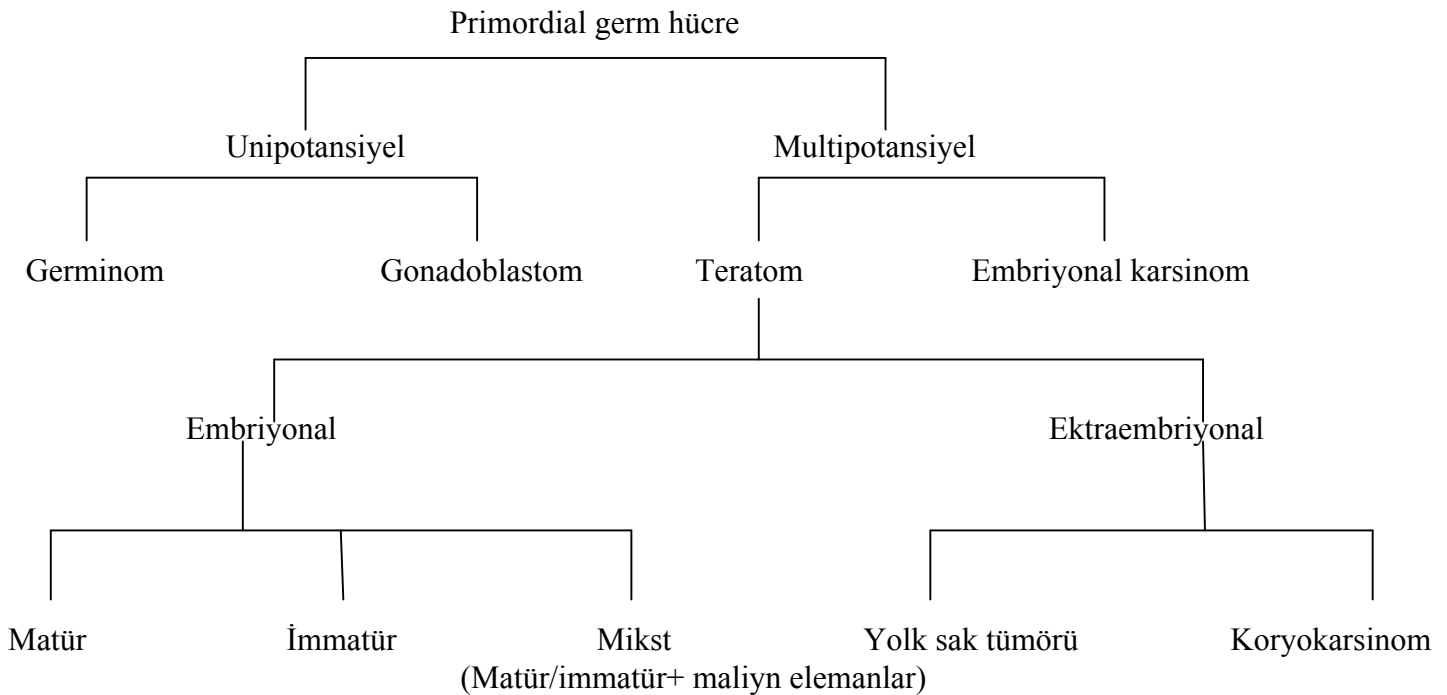


Primordiyal germ hücrelerinin migrasyon paterni KIT/KIT ligand sinyal yolu (kök hücre faktörü), E-kadherin'i de içeren çeşitli proteinler tarafından kontrol edilmektedir. E-kadherin proteininin engellenmesi germ hücreli tümör oluşumuna yol açabilir (20). KIT (c-kit) protoonkogeni kök hücreler için bir tirozin kinaz inhibitörüdür. KIT germinom, disgerminom, seminom, preinvasif evredeki testiküler tümörlerde bulunur (21).

Primordiyal germ hücrelerinin migrasyonundaki bir hatanın çocukluk çağı germ hücreli tümörlerin (özellikle orta hatta örneğin pineal bez (7%), mediasten (7%) , retroperitoneal bölge (4%), sakrokoksigeal bölge (42%), over (24%), testis (9%) ve (%8) diğer bölgelerde) gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (22).

Morfolojik tip maliyn transformasyon öncesi diferansiyasyonun yönüne bağlıdır. Hücre germinal dönemde disgerminom ya da seminom gibi kalabileceği gibi embriyonal ya da ekstraembriyonal diferansiyasyon gösteren hücrelere de transformasyon gösterebilir. Diferansiyasyonun derecesi beniyn tam diferansiye teratomdan, tam andiferansiye embriyonal karsinoma kadar değişebilir (23). Germ hücreli tümörlerin histogenezini gösteren şema Şekil 2'de verilmiştir (5).

Şekil 2: Germ Hücreli Tümörlerin Diferansiyasyon Şeması



Seminom ya da disgerminom ileri diferansiyasyon yeteneğini kaybetmiş primitif germ hücreli tümörlerdir. Embriyonal karsinom ise daha ileri diferansiyasyon yeteneği olan multipotent hücrelerden oluşur ve embriyonik ya da ekstraembriyonik tümörlere dönüşebilir. Teratomlar ise en sık görülen çocukluk çağı germ hücreli tümörleridir. Bir ya da daha fazla embriyonik germ tabakasını ve yer aldıkları anatomik bölgeye yabancı bir dokuyu içerirler. Matür teratomlar iyi diferansiye dokulardan oluşur, immatür teratomlarda ise çeşitli oranlarda immatür dokular (nöroektoderm vb.) bulunur. İmmatür teratomlar bir kesitte görülen primitif nöroepitel içeren küçük büyütme alanı sayısına göre grade 1-3 arasında derecelendirilmektedir (24). Endodermal sinüs tümörü ve koryokarsinom ileri derecede maliyn iyi diferansiye tümörlerdir (5).

2.3.Etyoloji ve Risk Faktörleri

Germ hücreli tümörlerde ailesel geçişin olmaması, bu tümörlerin daha çok sporadik genetik mutasyonlardan kaynaklandığını düşündürmektedir (25). Ebeveyn sigara ve alkol kullanımı ile ilişkisi yoktur, fakat annenin gebelik sırasında idrar yolu enfeksiyonu geçirmesi GHT riskini 3 kat arttırmaktadır (26).

Germ hücreli tümörler, gonadal disgenesis, ataksi telenjektazi, Klinefelter sendromu, Down sendromu, Marfan sendromu, displastik nevüs sendromu, nörofibromatosis ile birlikte görülmektedir (27). Daha az sıklıkta trizomi 13, Morgagni hernisi, konjenital kalp hastalıkları, Beckwith-Wiedemann sendromu, pterigium, yarı dudak dudak, Proteus sendromu ve Schinzel-Giedion sendromu ile ilişkilidir (28).

İnterseks durumu olan kişilerin gonadlarında (özellikle gonadal disgenesis ve Y kromozomu ya da 46 XY/45 X0 mozaisizm) gonadoblastom gelişme riski artmıştır. Gonadoblastom; disgerminom, yolk sak, immatür teratom ya da koriokarsinoma transforme olma yeteneği olan in situ germ hücreli bir tümördür (29).

5-a-redüktaz eksikliği, androjen duyarsızlık sendromu, testosteron yetmezliği olan erkek psödohermafrodizminde germ hücreli tümör riski artmıştır. Komplet

androjen duyarsızlık sendromunda maliynansi riski 20 yaşında yaklaşık olarak %3,6 30 yaşında %22'dir. Bu hastalarda gonadektomi önerilmektedir (5).

Ekstragonadal germ hücreli tümörler için bilinen risk faktörlerinden biri mediastende yerleşimli nonseminamatöz germ hücreli tümörlerle ilişkili Klinefelter sendromudur (47XXY) (30). Yine Turner sendromu ve Swyer sendromunda gonadoblastom ve germinom riskinde artış mevcuttur (31,32).

İnmemiş testiste de maliynite riski artmıştır. İnmemiş testisli hastalarda normal kişilere oranla testis kanseri riskinin 30-50 kat arttığı düşünülmektedir. Bu oran intraabdominal testislerde daha da yüksektir (5). Ayrıca inmemiş testis olan hastaların karşı taraftaki skrotal testiste de tümör gelişme riski %20 artmıştır (29). Seminom riski inmemiş testisi olan hastalarda inmiş testisi olanlara oranla daha yüksektir. Orşiopeksi sonrası seminom riskinin azaldığı gösterilmişse de orşiopeksinin testiküler karsinomlar düşürme oranı bilinmemektedir (33).

2.4.Genetik ve Biyoloji

Kromozom 12p izokromozomu i(12p) adolesan ve erişkin maliyn germ hücreli tümörlerinde bulunur (34). Özellikle de seminom dışı olgularda i(12p)'nin birden fazla kopyası bulunmaktadır. Bir çalışmada üçten fazla kopya varlığının tedavi başarısızlığı ile birlikteliği gösterilmiştir. İzokromozom 12p saptanmayan tümörlerde ise sıklıkla 12p amplifikasyonu saptanmıştır (35). İnfant ve çocuklarda ise genellikle i(12p) bulunmaz (34). Prepubertal dönemde testis ve gonad dışı saf teratomlarda nerdeyse her zaman genetik analiz normaldir (36). Teratomların aksine yolk sak tümörlerde sitogenetik ve genomik bozukluklar saptanmıştır. En sık görülen kromozomal dengesizlik kromozom 1p ve 20q'da en sık kayıp kromozom 1p ve 6q'dadır (13). Bunlar germ hücreli tümörler için özgül olmayıp, nöroblastom, wilms tümörü ve karsinomlarda da görülebilir (36).

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 (37). Over immatür teratomlarında da i(12)p tanımlanmıştır.

Sitogenetik olarak anormallik gösteren immatür teratomlarda nüks daha sık izlenir (38).

Testiküler germ hücreli tümörlerde ayrıca kromozom 4, 5, 11, 13, 18 ve Y kromozomunda kayıp, kromozom 7, 8, 12 ve de kazanım 12q13 ve 12q22 heterozigosite kaybı da görülmektedir. Diğer daha az görülen genetik değişiklikler ise 1p, K-ras, N-ras mutasyonu, yüksek N-myc ekspresyonu, p53 mutasyon yokluğu 11p53 ve 11p15'te heterozigosite kaybı 3p27'de kayıp ve DCCdelesyonudur (39).

OCT-3/4, NANOG ve SOX2 proteinleri prototipik embriyonik pluripotent devam faktörleridir. OCT-3/4 embriyo ve germ hücrelerinin normal gelişimi sırasında pluripotensinin regülasyonu ve devamında görev alan proteindir. Karsinoma insitu, gonadoblastom ve teratom ve ekstraembriyonik tip tümör harici çoğu germ hücreli tümörde bulunur (34).

NANOG proteini ekspresyonu embriyonik kök hücrelerinin farklılaşmasını engeller. Karsinoma insitu, seminom, disgerminom ve embriyonal karsinomlarda bulunur. SOX2 proteini NANOG ve OCT-3/4 ile birlikte pluripotensinin devamlılığını sağlar ve germ hücrelerinin farklılaşmasını engeller. Seminom ve disgerminomda SOX2 ekspresyonu edilmezken, embriyonal karsinom ve immatür teratomda yüksek oranda ekspresyon edilir (40).

Yolk sak tümör ve teratomlarda transkripsiyon faktörlerinden GATA-4 ve GATA-6'nın varlığı gösterilmiştir. Bu faktörler yolk sak kesesi farklılaşması ve fonksiyon görmesinde önemli rol oynarlar. GATA-6 sadece yolk sak tümörde değil matür ve immatür teratomlarda da gösterilmiştir. GATA-6 çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinde yolk sak bileşenlerini belirlemek için kullanılabilir (41).

2.5.Patoloji

Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri için Ablin ve Isaacs'ın önerdiği sınıflama Tablo 1'de, International working klasifikasyona göre sınıflama ise Tablo 2'de görülmektedir (23).

2.5.1.Teratom

Teratom kelimesi Yunancada canavar demek olan 'teraton'dan türemiştir. Virchow bu kelimeyi 1869 yılında sakrokoksigeal bölgeden orjin alan tümör için

kullanmıştır. Teratomlar köken aldığı organ ya da bölgeden farklı bir yerde oluşan bir çok doku içerir (42).

Tablo 1: Çocukluk germ hücreli tümörlerin sınıflandırılması

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

Tablo 2: Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerin international working klasifikasyona göre sınıflandırılması

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

Teratomların çoğu neonatal dönemde görülür beniyen ya da maliyn, kistik ya da solid olabilir. Teratomların üç farklı embriyonik tabakadan (ektoderm, endoderm, mezoderm) köken alan tümörler olarak tanımlansa da yeni sınıflandırmalarda tek tip embriyonik tabakadan köken alanlarda bulunmaktadır (43).

Eskiden, histolojik tanı için, tümör içinde her üç germ yaprağını temsil eden dokuların varlığı şart koşulmaktayken, bugün patoloğların çoğunluğu, tümoral dokuya histolojik olarak teratom denebilmesi için bu koşulun aranmasını gerekli görmemektedir. Örneğin, overin dermoid kistleri primer olarak sadece ektodermal kaynaklı dokulardan meydana geldiği halde, teratomlar arasında değerlendirilmektedir. Yani histolojik olarak teratom tanısı verilebilmesi için, tümörün bulunduğu anatomik bölgeye yabancı olan dokuları içermesi yeterlidir (44). Bu dokular doğal anatomik yerleşimlerinden uzakta, içinde buldukları doku veya organdan bağımsız olarak büyüdüklerinden ve buldukları organ veya bölgeye yabancı olan çeşitli dokular içerdiklerinden, teratom gerçek anlamda bir neoplazm olarak kabul edilir (45).

Teratomlar matür, immatür ve germ hücre dışı maliyn bileşenle birlikte olan tip olmak üzere başlıca üç ana gruba ayrılır. Çocukluk çağında over ve gonad dışı bölgede en sık gözlenen germ hücreli tümördür. Gonadlardaki matür teratomlar kapsüllü multikistik ya da solid tümörlerdir. Gonad dışı teratomların gonadlardakinden farkı açık bir şekilde tanımlanabilen bir dış kapsülünün olmayışıdır. Bu özellik nedeniyle nüksü önlemek için sakrokoksiks bölgesi teratomalarında cerrahi sırasında koksiksin de çıkarılması gerekmektedir (7).

Teratomlar içinde bazı maliyn germ hücreli tümörler de yer alabilir. Bu tümörler endodermal sinüs tümörü, embriyonal karsinom veya koryokarsinomdur (46). Teratomlar içindeki en sık maliyn komponent yolk sak tümörüdür (14).

Gonadal teratomlar, davranış açısından yaşa göre farklılık gösterir. Öyle ki, over teratomları yetişkinlerde kistik ve beniyen iken çocuklarda daha çok solid yapıda ve yüksek maliynite potansiyeline sahiptir. Buna karşılık, testis teratomları çocuklarda beniyen ve kistik, yetişkinlerde ise daha çok solid ve maliyindir (47).

Teratomlar genel olarak izole lezyonlardır fakat Currarino üçlemesinin (anorektal malformasyon, sakral anomali ve presakral kitle) bir parçası olabilir (47).

2.5.1.1.Matür teratom

Beniyn ve iyi diferansiye bir tümördür. Ektoderm, endoderm ve mezodermden oluşan dokuları içerir (5) . Matür teratomlar sadece cilt, kıl, yağ dokusu, kıkırdak, kemik, salgı bezi gibi matür elementler içerir (48). Matür teratomlar tamamen farklılaşmış dokular içerdiği için grade 0 olarak tanımlanırlar (49). Teratomların bazı bileşenleri biyolojik olarak aktif olup insülin, büyüme hormonu gibi hormonlar salgılayabilir (50). En sık olarak sakrokoksigeal bölge ve overde olmak üzere abdomen, pelvis, mide, karaciğer, vajina, pineal ve suprasellar alanda görülebilirler. Matür teratom diyebilmek için tüm tümörün immatür nöral elemanlar ya da maliynite odağı içermediğini göstermek gereklidir, bu nedenle tüm tümör en az 1 cm aralıklarla örneklenmelidir (5).

2.5.1.2.İmmatür teratom

Lokal nüksler görülebilmekle beraber çocuklukta seyirleri beniyn olduğundan maliyn olarak adlandırılmamalıdır. İmmatür teratomlar tüm matür dokularla birlikte immatür epitelyal (nöral ya da blastemal) ya da immatür stromal doku içerirler. İmmatür teratomlar için çeşitli derecelendirme (grade) sistemleri geliştirilmiştir. Bunların hepsi lezyondaki immatüritenin derecesine dayanmaktadır. Grade 0; immatür elemanlar içermeyen matür teratomdur. Grade 1; bir slaytta tek bir küçük büyütmede immatür eleman saptanmasıdır. Grade 2; bir slaytta 1-4 küçük büyütmede immatür eleman olmasıdır. Grade 3; bir slaytta 4'den fazla küçük büyütmede immatür elemanlar olmasıdır (5). İmmatür teratomların derecelendirilmesi gereksizdir çünkü hem hasta yönetimini hem de prognozu değiştirmemektedir (48). Çocuklardaki immatür teratomlar sadece içinde maliyn germ hücreli tümör elemanı varsa ve genellikle ileri evre ise maliyn davranış gösterir. İmmatür teratomlu hastalığı çoğu komplet cerrahi eksizyonla kür olur (5).

2.5.1.3.Maliyn teratom

İmmatür teratomla birlikte germ hücre dışı maliyn bileşen vardır (örneğin sarkom). Tedavi komplet cerrahi eksizyon ve maliyn bileşene yönelik uygun tedaviyi içerir (5).

Matür ya da immatür teratomların içindeki beniyn unsurların büyümesi önemli bir klinik tablodur ve 'büyüyen teratom' olarak adlandırılır (51). Bu durum genellikle mikst histolojideki tümörün maliyn komponentine karşı uygulanan kemoterapi sırasında, beniyn komponentinin kemoterapiye duyarlı olmayıp büyümeye devam etmesiyle olabilir (52).

2.5.2.Yolk sak tümörü

Yolk sak tümör infant ve çocuklarda en sık görülen maliyn germ hücreli tümördür (53). Hem intraembriyonik embriyonal doku (primitif barsak, karaciğer) hem de ekstraembriyonik embriyonal doku (allantois ve yolk sak) içerir. Diğer adları endodermal sinüs tümörü, orşiblastom, Teilum'un tümörü ve clear cell adenokarsinomdur. Makroskopik olarak sarımsı renk, kistik yapıda, kanama, nekroz ve likefaksiyon odakları içerir (54). Mikroskopik olarak gevşek, içerisinde retiküler paternde mikrokistik boşluklar içeren, miksoid bir stroması bulunur. Yaklaşık olarak %20'si Schiller-Duval cisimcikleri (santral damar etrafında hücre kümeleri) içerir (13).

Çocukların testisinde en sık görülen germ hücreli tümördür. Sakrokoksiks bölgesindeki tümörlerin %10-20'sini oluşturur. Süt çocuklarında sakrokoksiks bölgesinde gelişen tek maliyn germ hücreli tümör tipidir. Gross olarak kolay parçalanabilen, solid, gri, mukoid dokudan oluşur. Çeşitli oranlarda kanama ve nekroz bulunur. Mikroskopik olarak değişkenlik gösterir. Hücreler küçük, soluk, az sitoplazmalı, yuvarlak ya da oval nükleuslu, belirsiz nükleoluslu ya da ortadan büyüğe kadar değişen büyüklüklerde şeffaf veziküler nükleuslu ve belirgin nükleoluslu olabilir. Mitoz az-çok olabilir (5).

Genel olarak dört çeşit paternde görülür. Psödopapiller patern ve mikrokistik patern en sık görülen tiplerdir. İkisinde de Schiller- Duval cisimcikleri bulunur. Mikrokistik paternde sıklıkla eozinofilik globüller ve AFP ya da alfa-1-antitripsin ile yama tarzında boyanmalar bulunur. Solid patern genellikle fokal olarak bulunur ve embriyonal karsinomu andırır ama hücreler daha küçük ve daha az pleomorfiktir. Ayrıca nükleoluslar embriyonal karsinom ve germinomdakinden daha az belirgindir. Solid paternin diğer bir varyantı da fetal karaciğere benzeyen hepatoid paterndir.

Dördüncü patern ise poliveziküler vitellin paterndir. Tek sıra maliyn hücrelerle çevrili küçük, boş kistik yapılarla karakterizedir. Enterik patern ve mezenşime benzeyen patern olmak üzere iki ayrı patern daha tariflenmiştir (55).

Olguların çoğunda PAS (+) hücre içi ve dışı hyalin damlalar görülür ve çoğu AFP ile boyanır (5).

2.5.3.Germinom

Germinomlar; andiferansiye germ hücresinden gelişir, embriyonal ve ekstaembriyonal dokuya diferansiyasyon göstermez. Testiste olduğunda seminom, overde olduğunda disgerminom, ekstragonadal gölgelerde ise germinom olarak isimlendirilir. Tek başına olmaktan çok diğer germ hücreli tümör tipleriyle birlikte bulunur. Çocukluk yaş grubunda esas olarak adolesan kızlarda overde ve adolesan erkeklerde pineal gland/üçüncü ventrikülde saf şekilde bulunur (7).

Germinom inmemiş testis ve disgenetik gonadda en sık görülen maliyn germ hücreli tümördür. Nadiren germinomlarda β -hCG salgılayan sinsityotrofoblastlar bulunur (gonadal tümörlerde %5-15, mediastinal tümörlerde %7-18). Gross olarak kapsüllü, solid, gri pembe renkli tümörler olup bazı olgularda ufak kanama ve nekroz alanları gözlenebilir. Mikroskopik olarak ise tümör hücreleri fibröz doku bantları ile ayrılmış kümeler halinde bulunur ve değişen sayıda lenfoid hücreler mevcuttur. İmmunohistokimyasal olarak germinom hücreleri PLAP ve c-kit ile kuvvetle boyanır. Ayırıcı tanıda non-Hodgkin lenfoma ve endodermal sinüs tümörünün solid varyantı düşünülmelidir (7).

2.5.4.Embriyonal karsinom

Histolojik özelliğine göre erişkin ve infantil tip olarak ikiye ayrılır. Infantil tip yolk saktan gelişen bir tümördür. Katlanan nükleuslu, büyük yuvarlak nükleolusu bulunan büyük hücrelerle karakterizedir. Esas patern epitelyaldir ve değişen miktarlarda santral nekroz bulunan büyük hücre kümelerinden oluşur. Diğer germ hücreli tümörlerin aksine embriyonal karsinom immunohistokimyasal olarak CD 30 pozitif boyanma gösterir (7). Hücrel anaplazi, mitotik aktivite, embriyoid cisimler,

nekroz ve kanama varlığı erişkin tipte görülür. Çocuklarda nadiren görülür. Saf embriyonal karsinomlarda AFP ve β -hCG yükselmez (5).

2.5.5.Koryokarsinom

Koryokarsinom sık olarak etrafında kanama ve nekroz alanları bulunan sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve ekstrasvillöz trofoblasttan oluşur (56). Tek başına bulunması çocuklarda nadir olup genellikle diğer germ hücreli tümörlerle birlikte bulunmaktadır. Nadiren pineal bölge, mediasten, over ve testiste tek başına da bulunabilir. Mediasten koriokarsinomu daha çok genç erişkinlerde görülür. Mikroskopik olarak iki bileşen içerir (sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast). Sitotrofoblastlar birbirine benzeyen şeffaf sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, hücre sınırları belirgin orta büyüklükte hücrelerin bir araya sıkışmış kümeleri şeklinde görülür. Sinsityotrofoblastlar ise multinükleuslu sinsityal trofoblastik hücrelerdir. Sinsityotrofoblast formunda β -hCG içeren vakuoller bulunur ve serumda β -hCG yükselir (5). Platin bazlı kemoterapi tedavisi sonrası β -hCG seviyesi normale gerileyen hastalarda rezidüel tümör aktivitesi tespit edilmediğinden kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon gerekli olmayabilir (57). Kemoterapi öncesi cerrahi tümörün fragil olması, kontrol edilemeyen kanamaya sebep olabileceği, hastanın genel durumu iyi olmaması nedeniyle önerilmemektedir (13). İnfantil koryokarsinom tanısı konan hastaların anneleri de plasentadan metastaz olabileceği için taranmalıdır (13).

2.5.6.Gonadoblastom

Yirmi yaş altında disgenetik gonadlarda görülen nadir bir intratubuler neoplazmdir. Hastanın karyotipi genellikle 46 XY (erkek psödohermafroditizm, özellikle kız fenotipinde) ya da 46 XY/45XO'dır (mozaik). Bu tümör genellikle disgenetik gonadlarda cerrahi sırasında rastlantısal olarak bulunur ve genellikle de seyri beniyndir. Çoğunlukla küçük (1-3 cm çapında), yumuşaktan serte kadar değişen kıvamda ve gri renkten kahveye kadar değişen tonlarda az lobule tümörlerdir. Tümörde multifokal kalsifikasyon siktir. Germ hücreleri PLAP pozitifliği gösterir (58). Gonadoblastom ile sıklıkla germinom gelişir. Gonadoblastomlu hastaların

%20'sinde maliyn bileşen bulunabilir. XY karyotipi ve disgenetik gonadı olan hastalarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir (5).

2.5.7.Poliembriyom

Over ve mediastende görülen nadir bir çocukluk çağı germ hücreli tümördür. Bu neoplazm AFP ve β -hCG sentezler, mikroskopik olarak 15-16 günlük embriyolara benzeyen yapılar oluşturur. Üç germ hücre tabakası, amniyotik kavite, yolk sak ve ekstraembriyonik trofoblastlar ayırt edilebilir (5).

2.5.8.Mikst Maliyn Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörlerinin %10-40'ı mikst histoloji gösterir. Tümörde beniy ve maliyn karakterler bir arada bulunur. Tümörün içerdiği komponentlere bağlı olarak hastalarda serum AFP, β -hCG, ve plasental alkalen fosfataz yüksekliği saptanabilir (5).

2.6.Germ Hücreli Tümörlerle Birlikte Görülen Patolojik Bulgular

2.6.1.Gliomatozis Peritonei

Over teratomlarında sıklıkla periton ya da lenf bezlerinde implante matür glial doku gözlenir. Baş boyun teratomlarında da servikal lenf bezlerinde matür glial dokular tanımlanmıştır (59). Bu durum gliomatozis peritonei olarak adlandırılır, tümör evresini ve prognozu etkilemez (5).

2.6.2.İnatubuler Germ Hücre Neoplazisi

Adolesan ve erişkinlerde testisin maliyngerm hücreli tümörlerine bitişik seminifer tübüllerde bol şeffaf sitoplazmalı, belirgin nükleoluslu çok sayıda büyük atipik germ hücreleri bulunabilir. Bu hücreler PLAP ve c-kit ile boyanma gösterirler. Bir in situ neoplaziye işaret ederler ve inatubuler germ hücre neoplazisi olarak adlandırılırlar (60).

2.7.Tümör Belirteçleri

Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin çoğunda alfa-fetoprotein (AFP) ya da human korionik gonadotropin (hCG) salgılanır. Bu serum tümör belirleyicilerinin gerek tanı gerek de hastanın takibinde önemi büyüktür. Cerrahi öncesi serum

seviyelerine bakılmalıdır. Genel olarak normal düzeylere dönmeme rezidüel, reküren ya da progresif hastalığa işaret eder (6).

Klinik olarak germ hücreli tümör belirteçleri üç kategoride incelenir: (1) onkofetoproteinler (AFP ve β -hCG), (2) hücrel enzimler (LDH ve PLAP), (3) sitogenetik ve moleküler belirteçler (genetik ve moleküler biyoloji bölümünde verilmiştir).

2.7.1. Alfa Fetoprotein

Abelev ve ark. ilk kez 1967 yılında maliyn germ hücreli tümörlerde serum AFP'in yükseldiğini göstermiştir. Embriyonal karsinomda ışık mikroskopunda görülen intrasellüler ya da ekstrasellüler hyalen damlacıkların AFP olduğu immunofloresan tekniklerle gösterilebilmektedir (1).

AFP doğumda yüksek seviyelerde bulunan bir alfa globulindir. 8-12 ay arasında erişkin seviyelerine gerilemektedir. AFP'nin yarı ömrü doğumdan 2 haftalığa kadar 5,5 gün, 2 hafta ile 2 ay arasında 11 gün, 2 ile 4 ay arasında 33 gündür. 8. aydan itibaren AFP ve β -hCG'nin yarı ömrü sırasıyla 5 gün ve 16 saattir (61).

Yolk sak tümörler AFP üreten major tümör grubu olmakla birlikte bazı embriyonal karsinom ve immatur teratomlarda düşük seviyelerde AFP salgılayabilirler (61). Diğer germ hücreli tümörlerden pür disgerminom, pür koryokarsinom ve matür teratomlarda AFP yükselmezken karaciğer ve diğer gastrointestinal sistem tümörleri, hepatit, herediter tirozinemi gibi bazı hastalıklarda da yüksek bulunabilir (1).

AFP nüks vakalarda ya da rezidüel kitle varlığında değerlidir (62). Fakat AFP seviyesindeki artış her zaman tümör progresyonuna işaret etmez. Kemoterapiye bağlı tümör yıkımını takiben de serum AFP değerlerinde ani yükseliş gözlenebilir (5). Sağlıklı süt çocuklarında serum AFP değerleri Tablo 3'de verilmiştir (6).

Tablo 3: Sağlıklı süt çocuklarında serum AFP değerleri

Yaş	Hasta sayısı	Ortalama±SD (ng/ml)
Prematüre	11	134,734±41,444
Yenidoğan	55	48,406±34,718
Yenidoğan-2hf	16	33,113±32,503
2 hf- 1 ay	12	9,452±12,610
2 ay	40	323±278
3 ay	5	88±87
4 ay	31	74±56
5 ay	6	46.5±19.0
6 ay	9	12.5±9.8
7 ay	5	9.7±7.1
8 ay	3	8.5±5.5

Kısaltmalar: SD, standart sapma

2.7.2.İnsan Korionik Gonadotropin

hCG plasentadaki sinsityotrofoblastlar tarafından gebelik sırasında sentezlenen yarı ömrü 12-24 saat olan bir glikoproteindir. Diğer hormonlarla çarpaz reaksiyonundan kaçınmak için beta subuniti ölçülmelidir (61). Sağlıklı insanda serum β -hCG seviyesi 5 mIU/mL'den azdır (63). β -hCG koryokarsinom tarafından salgılanır. Germinom ve embriyonal karsinomlarda da düşük seviyelerde salgılanabilir (61).

Kemoterapi sonrası serum AFP'i gibi β -hCG seviyesi de ani artış gösterebilir. Multiple myelom, karaciğer, pankreas, gastrointestinal trakt, meme, akciğer ve mesane kanserlerinde de serum β -hCG orta düzeylerde artış gösterir. İyatrojenik hipogonadizm de serum β -hCG seviyesinde artışa neden olur (63).

2.7.3.Laktat Dehidrogenaz

Serum laktik dehidrogenaz (LDH) enzimi glikolitik bir enzim olup çeşitli solid tümörlerin büyümesi ve regresyonu ile korelasyon göstermektedir. Germ hücreli

tümörlerin herhangi bir alt tipi için özgül değildir (64). Laktat dehidrogenaz izomer 1 endodermal sinüs tümörü, yolk sak tümör, disgerminom, koryokarsinom gibi çoğu tümörde bulunur (65).

2.7.4.Plasental Alkalen Fosfataz

Plasental alkalen fosfataz (PLAP), alkalen fosfatazın bir fetal izoenzimi olup seminomlu hastalarda serumda saptanma oranı evre 1 için %30, ileri evreler için ise hemen hemen %100 olarak bulunmuştur (11). PLAP, AFP ve β -hCG gibi undiferansiye tümörlerin histolojik kökenini saptamada immünohistokimyasal olarak da faydalı olabilir (5).

2.8.Klinik Özellikler

Klinik ve biyolojik özellikler, histopatolojik tanının yanı sıra tümörün lokalizasyonuna ve evresine ve hastanın yaşına da bağlı olarak değişmektedir. Tüm germ hücreli tümörler çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Çocukluk çağı GHT'lerinin yaklaşık olarak 2/3'ü ekstraponadal yerleşim gösterir. Çocukluk çağı GHT'leri en sık sakrokoksigeal bölgede (%42), ikinci sıklıkta overde (%24) yerleşim gösterir. Vakaların %9'u testis, %7'si mediasten, %6'sı merkezi sinir sistemi, %4'ü retroperiton ve %8'i diğer gonad dışı yerlerde yerleşim gösterir. Yaş dağılımı tümörün histopatolojisine göre farklılık göstermektedir. Median yaş germinom için 12, koriokarsinom için 11, embriyonal karsinom için 8, endodermal sinüs tümörü için 2 yaş, teratomlar için 5 aydır. Tümörün lokalizasyonuna göre de görülme yaşı değişmektedir. Sakrokoksigeal teratomlar en sık yenidoğan döneminde görülürken ovaryen teratomlar 6-14 yaşlarında tanı almaktadır (1,5,16,66,67). Germ hücreli tümörler en sık lenf nodları (bölgesel, paraaortik, prerenal ve supradyafragmatik) ve peritoneal yüzey olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemine metastaz yapabilir (4).

2.8.1.Over Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörlerin yaklaşık olarak %30'unun overlerde bulunmasına karşılık bunlar tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1-1,6'sını oluştururlar (68). Overler

çocukluk çağındaki germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü ikinci bölgedir. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı beniyndir, maliynite küçük yaşlarda daha fazladır. Çocukluktaki maliyn over tümörlerinin yaklaşık %70'i germ hücreli tümörlerdir, geri kalanı ise stromal tümörlerdir (16). Çocukluk çağı over kitlelerinin yaklaşık yarısını oluşturan teratomlar overde en sık görülen germ hücreli tümörlerdir. Bu tümörlerin %75'i matür, %25'i immatür teratomlardır. Olguların %25'i disgerminom, %16'sı yolk sak tümörü, %11'i mikst germ hücreli tümör, %6'sı embriyonal karsinomlardan oluşmaktadır (69).

Overin germ hücreli tümörlerinin sıklığı yaşla giderek artar ve 15-19 yaş arasında zirve yapar. Bu tümörlerin %10'undan azı 5 yaş altında, %20'si 5-9 ve %70'den fazlası 10-14 yaşlarında saptanır. Yolk sak tümörü için median yaş 18, disgerminom için 16, teratomlar için 10-15, embriyonal karsinom için 14, mikst germ hücreli tümör için 16 ve gonadoblastom için 8-10 yaş olarak gösterilmiştir (70).

Klinikte en sık görülen belirti karın ağrısıdır. Bu ağrının süresi çok değişken olabilmektedir. Ağrı süresi iki-üç yıla uzayan hastalar olduğu gibi şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş şeklinde akut karın tablosunda başvuran da vardır. Bu nedenle kız çocuklarda akut apandisitini ayırıcı tanısında torsiyone over tümörü akılda tutulmalıdır. Yavaş ilerleyen karın şişliği, kabızlık, ishal, üriner belirtiler, vaginal kanama gözlenebilecek diğer belirtilerdir. β -hCG salgılayan tümörler puberte prekoks bulgularına neden olabilir (71,72).

Fizik incelemede sıklıkla abdominal kitle palpe edilir. Kistik ve solid lezyonların değerlendirilmesinde ilk test ultrasonografidir. Büyük çocuklarda ve adolesanlarda basit kistler ultrasonografi ile takip edilmektedir. Bu kistler yenidoğanda da görülebilir hatta prenatal dönemde saptanabilir. Basit yenidoğan kistleri büyük olsa da genellikle sadece gözlem önerilmektedir. Bir diğer görüş de ultrasonografide 4 cm'in üzerinde olan kistlerin torsiyon riski nedeniyle aspire edilmesi ya da çıkarılmasıdır. Kompleks yenidoğan kistlerinin (sıvı debris seviyesi, pıhtı bulunan, septasyon ya da ekojenik duvar saptanan) genellikle çıkarılması önerilmektedir. Bu kistlerin çoğunda torsiyon vardır. Over kisti olan yenidoğan ve daha büyük kızlarda laparoskopi tanı ve tedavide faydalı olabilir. Ultrasonografide solid bileşen varsa bilgisayarlı tomografi (BT) ile kitle ve retroperitondaki lenf

bezleri değerlendirilmelidir. Kitle overde ise, AFP ve β -hCG seviyesi ile akciğer de incelenmelidir (16).

Overin germ hücreli tümörleri intrapelvik ve intraabdominal yayılım gösterirler. Sıklıkla bölgesel lenf bezlerine metastaz yaparlar. Mediastinal lenf bezlerine akciğere ve kemiğe de metastaz olabilir. Bu nedenle değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografi ve ^{99m}Tc -perteknetat sintigrafisi de yapılmalıdır (16).

Overin germ hücreli tümörlerindeki cerrahi yaklaşım erişkin epitelyal over tümörleri için yapılan cerrahi yaklaşımdan geliştirilmiştir. Erişkin epitelyal over tümörleri intraperitoneal olarak yayılırken, pediatrik over GHT ise daha sık olarak retroperitondaki lenf bezlerine yayılmaktadır. Bu nedenle bu cerrahi yaklaşımın uygulanmasının nedeni tam açık olmamakla beraber halen standart olarak uygulanmaktadır. Bu prosedürün amacı tümörü tam doğru olarak evlendirmektir. Bu yaklaşım evre 1 tümörlerde sadece cerrahi önerildiği için önemlidir (5).

Tablo 4: Maliyn over germ hücreli tümörlerinde cerrahi yaklaşım (5)

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

Standart yaklaşım tek taraflı ooforektomi, diğer tarafın dikkatle incelenmesi ve gerekirse biyopsi yapılmasıdır. Disgerminomlarda %10-15 oranında bilateral tutulum olabilmektedir diğer histolojik tiplerde ise bilateral tutulum daha nadirdir. Periton

yıkaması ve omentektominin çocuklardaki önemli tümörlerin çoğu GHT olduğu için açık değildir. Retroperitoneal bölge büyümüş lenf bezleri yönünden dikkatle incelenmelidir ve eğer büyümüşse örnek alınmalıdır (7). Tablo 5’de COG ve Tablo 6’da FIGO evrelemesi görülmektedir (5).

Matür teratomların çoğu sadece cerrahi ile tedavi edilmektedir. Nadiren matür ve immatür teratomlarda matür glial dokunun omentum ve peritona implantasyonu saptanmaktadır ki buna gliomatosis peritonei denilmektedir. Beniyn bir hastalık olup tanıyı kesinleştirmek için lezyonlardan örnek alınmalıdır ancak tüm lezyonları periton yüzeyinden çıkarmaya gerek yoktur. İmmatür teratomlarda tedavi yaklaşımı değişkendir. Erişkin jinekolojik protokollerin çoğunda grade II-III olgulara kemoterapi uygulanmaktadır (5).

Tablo 5: Çocukluk çağındaki overin germ hücreli tümörlerinin evrelendirilmesi (POG/CCG)

Evre I	Overle (overlerle) sınırlı, periton yıkaması negatif, uygun yarılanma sürecinden sonra tümör belirteçleri negatif
Evre II	Mikroskopik rezidü veya 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

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. Bu çalışmada median nüks zamanı 6 ay olup nükslerin %100'ü bir yıl içinde görülmüştür (73).

Tablo 6: Over tümörleri için uluslar arası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO) evrelemesi

Evre	Hastalığın yaygınlığı
I	Overlerle sınırlı tümör
Ia	Bir overe sınırlı, asit yok. Dış yüzde tümör yok, kapsül sağlam
Ib	Her iki overle sınırlı, asit yok. Dış yüzde tümör yok, kapsül sağlam
Ic	Bir ya da iki overe sınırlı ama bir ya da iki overin dış yüzünde tümör var; ya da kapsüle rüptüre; ya da asit veya periton yıkama pozitif
II	Tümörün pelvik yayılımla birlikte bir ya da iki overi tutması
IIa	Yayılım ya da metastazın sadece uterus ve/veya tüplere olması
IIb	Diğer pelvik dokulara uzanım
IIc	IIa ve IIb gibi; asit ya da periton yıkama pozitif; ya da kapsülün yırtılması
III	Tümör bir ya da iki overi tutmuş+ pelvis dışında peritonda implant ve/veya retroperitoneal ya da inguinal lenf bezi pozitifliği; Omentum ya da ince barsak tutulumu; yüzeysel karaciğer metastazı
IIIa	Gross olarak gerçek pelvise sınırlı+ lenf bezleri negatif, ancak mikroskopik olarak abdominal periton yüzeyi tutulumu var
IIIb	Bir ya da iki overe sınırlı+ lenf bezleri negatif, abdominal periton yüzünde 2 cm'den büyük olmayan implantlar
IIIc	Abdominal implantlar >2 cm ve/veya retroperitoneal veya inguinal lenf bezi pozitifliği
IV	Peritoneal kavite dışında uzak metastazlarla birlikte bir ya da iki overde tümör; karaciğer parankiminde metastaz; pozitif sitolojisi olan plevral efüzyon

Mann ve ark. JEB (carboplatin, etoposid, bleomisin) tedavi protokolü ile tedavi edilen 184 maliyn GHT'li hastanın sonuçlarında cerrahi ve gözlemle izlenen dokuz evre I over GHT hastasından 3 tanesi nüks olmuştur. Ayrıca evre I olup sadece cerrahi ile tedavi edilen olguların nüksleri kemoterapi ile başarıyla tedavi

edilebilmektedir. Bu sonuçlar evre I olgulardan kemoterapinin çıkarılabileceğini evre I over tümörlerinin de düşük risk grubuna alınabileceğini düşündürmüştür (74).

Disgerminomda evre I hastalıkta cerrahi sonrası ek tedavi gerekmez. Daha ileri evrelerde kemoterapi önerilmektedir. Yolk sak tümörü ve embriyonal karsinomlarda evre I hastalarda sadece cerrahi ile % 85 oranında nüks görüldüğünden bu hastalara tüm evrelerde kemoterapi uygulanması gerekmektedir. Tümörün başlangıçta total eksizyonu mümkün olmamışsa 3-4 kür kemoterapi sonrası ikincil cerrahi uygulanması önerilmektedir (74,75).

Sağkalım oranları her histolojik tip için değişmektedir ve histolojik tip önemli bir prognostik faktördür. Genel sağkalım oranları disgerminom için %78,5 immatür teratom için %53,3 endodermal sinüs tümörü için %12, mikst germ hücreli tümör için %33,3 olarak bulunmuştur (76).

2.8.2. Testiküler Germ Hücreli Tümörler

Puberte öncesi testis tümörleri nadirdir. Çocukluk GHT'lerinin %10'u testiste yer alır. En çok görülen histolojik tipler endodermal sinüs tümörü, teratom, embriyonal karsinom, seminom ve mikst germ hücreli tümörlerdir. Germ hücreli tümörlerin %69'u endodermal sinüs tümörü olup hayatın ilk iki yılında sık görülmektedir (77). Çocukluk endodermal sinüs tümörleri yaklaşık %85 oranında lokalize (evre I) olup yaşam oranları %100'e ulaşmaktadır. Matür teratom çocuklukta testiste ikinci sıklıkta görülen GHT'dür. Genellikle 4 yaş altında görülür. Embriyonal karsinom ve seminom nadirdir (78). Mikst germ hücreli tümörler ise 15 yaş üzerinde siktir. Çocuklarda testis tümörlerinin yaklaşık %80'i lokalize kalırken erişkinlerde bu oran %39'dur. Esas metastaz bölgeleri akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve santral sinir sistemidir. Çocuklukta testis tümörü gelişmesindeki en önemli risk faktörü inmemiş testis varlığıdır (79). İnmemiş testis varlığında orşiopeksi 6 aydan sonra ve 18 aydan önce önerilmektedir (80).

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 (76). Hastalar genellikle skrotumda saptanan ağrısız bir kitle ile başvururlar. Ek bulguların

azlığı tanıda gecikmeye yol açmaktadır. Testis tümörlerinin tanı sırasında %20'sinde reaktif hidrosel saptanabilir. Beraberinde inguinal herni görülme sıklığı ise %21'dir. Çocuklardaki GHT'lerinin çoğunluğu endodermal sinüs tümörü olduğu için AFP genellikle yükselir, β -hCG ise nadiren yüksek bulunur. Çocuklukta testis tümörleri hemen daima tek taraflıdır. Testis ultrasonografisi bazı olgularda ve beniyen teratomu ayırt etmede yararlı olabilir. Eğer testiste kitle varsa abdominal BT ya da MRG lenfadenopatiji saptamak için yapılmalıdır. Metastatik inceleme için kemik sintigrafisi ve toraks BT de gereklidir (5).

Çocukluk çağı testis GHT'lerinin evrelemesinde kullanılan POG/CCG sistemi Tablo 7'de verilmiştir (5).

Tabl 7: Testis germ hücreli tümörlerinde POG/CCG evreleme sistemi

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

Testisteki kitleye cerrahi yaklaşım inguinal insizyonla olmalıdır. Radikal orşiektomi kord yapılarının internal ring seviyesinde bağlanmasıyla yapılmalıdır. Transskrotal biyopsi tümörün deriye kontamine olmasını önlemek için kontraendikedir. Rezeksiyon öncesi transskrotal biyopsi yapılmış hastalar ve eğer maliyn çıkarsa en az evre II kabul edilir. Testis teratomları sadece cerrahi ve gözlemlle izlenebilir. Puberte öncesi testis teratomları lokal rezeksiyonla tedavi edilebilir. Tümör testisin sağlam küçük bir kısmı ile birlikte çıkarılmalıdır. Eğer testis dokusu pubertal değişiklik gösterirse radikal inguinal orşiektomi yapılmalıdır. Maliyn tümörler retroperiton, toraks, servikal lenf bezleri ve akciğer, kemik, kemik iliğine yayılabilir. Skrotal USG ve serum AFP ve β -hCG tanı koymada faydalıdır,

ancak retroperitondaki lenf bezlerinden örnekleme ya da lenfadenektomi çocuklarda genellikle gereksizdir. Çünkü BT/MRG önemli ölçüde lenf bezi tutulumunu gösterir ve hemen hemen tüm pediatrik GHT'ler AFP salgılar. Orşiektomiden sonra tümör belirteçlerinin takibi reküren veya rezidüel hastalığın takibinde duyarlı bir yöntemdir (5). Retroperitondaki lenf bezlerinden biyopsi sadece görüntüleme büyük lenf bezi olmasına karşın AFP normal ise gereklidir. Ancak eğer BT cerrahi sonrası yapılırsa cerrahiye reaktif olarak lenfadenopatilerin olabileceği akılda tutulmalıdır (81).

Çocuklarda teratomlar genellikle evre I ve matürdür. Postpubertal testis teratomları ise immatür elemanlar olmasa bile maliyn kabul edilmelidir. Matür ve immatür teratom sonrası metastatik retroperiton bölgesindeki nüks muhtemelen saptanamamış mikroskopik maliyn elemanları sıklıkla da endodermal sinüs tümörünü düşündürmektedir. Genç erkek çocuklarda metastaz yapan teratom rapor edilmemiştir. İnguinal orşiektomi bu hastalarda tek başına tedavi edicidir. Teratomun sadece enokülasyonu testis koruyucu cerrahi olarak bazı yazarlarca önerilmiştir (81). Gelişmekte olan çocukta psikolojik, kozmetik ve işlevsel açıdan avantaj sağlamaktadır (82).

Tam rezeksiyon yapılmış evre I hastalarda tümör belirteçlerinin normal düşüşü izlenir. Eğer normal düşüş olursa ek tedaviye gerek yoktur. Eğer tümör belirteçleri yüksek kalır ya da mikroskopik rezidüel, retroperitoneal ya da metastatik tümör varsa kemoterapi endikedir. CCG/POG çalışmasında sisplatine dayanan tedavi rejimi ile yaşam tümör evreler için %90; evre I-II için %100 bulunmuştur. Evre I bazı hastalarda relaps saptanmasına rağmen, relapsların kemoterapi ile tedavi oranı çok yüksek bulunmuştur (82).

2.8.3. Ekstragonadal Tümörler

Primordiyal germ hücrelerinin migrasyonundaki bir hatanın çocukluk çağı germ hücreli tümörlerin (özellikle orta hatta örneğin pineal bez (7%), mediasten (7%), retroperitoneal bölge (4%), sakrokoksigeal bölge (42%), over (24%), testis (9%) ve (%8) diğer bölgelerde) gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir (22).

Isaacs'nın 1965-2004 yılları arasında germ hücreli tümörleri taradığı çalışmada sakrokoksigeal GHT'lerin ekstragonadal yerleşimli GHT'lerin %40'ını oluşturduğu

saptanmıştır. 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 (43).

Semptomatik olmadan önce ektragonadal germ hücreli tümörler belli bir boyuta ulaşır. Öyle bölgelerde yerleşmişlerdir ki bu büyüme boyunca genellikle hayati fonksiyonları tehdit etmezler. Bu nedenle fark edildiklerinde lokal-ileri evrede veya metastatiklerdir. Kitlelerin boyutu ve yerine göre belirtiler değişir. Bunlar aşağıda tek tek incelenecektir. Metastaz genellikle bölgesel lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemiklere olur (83).

2.8.3.1.Sakrokoksiks Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü bölgedir. Sakrokoksiks bölgesindeki tümörlerin presakral bölgede yerleşmiş germ hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Beniyn ve maliyn olgularla germ hücreli tümörlerin toplamda %40'ını oluşturur. Yenidoğanda 1/40000 oranında görülür. Çoğunlukla kızlarda (4/1) görülür (84).

Vucüt dışında görülen belirgin bir kısmı olan tümörler doğumda hemen fark edilir, ancak dışarıda görülen parçası olmayanlarda tanı gecikebilir. Yenidoğan döneminde tanı konulanlarda maliyn olma olasılığı düşüktür (85). Daha büyük çocuklarda genellikle dışarıdan görülen kısım olmayıp, hastalar daha çok mesane ya da rektuma bası bulguları ile gelirler. Bu olgularda maliynite olasılığı %90'lara ulaşmaktadır (5).

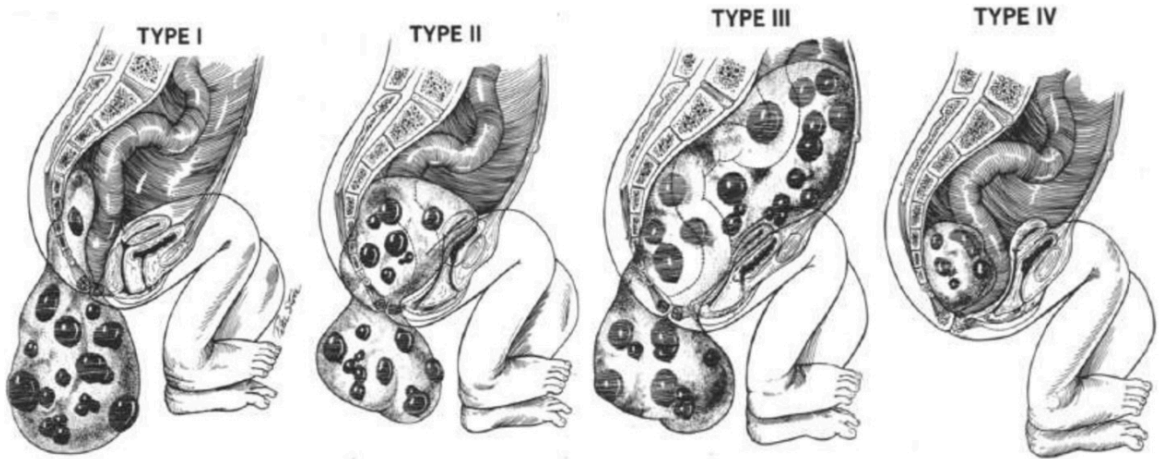
Tablo 8: Ekstragonadal germ hücreli tümörlerinde POG/CCG evreleme sistemi

Evre I	Tam rezeksiyon (sakrokoksigeal bölgede koksiks dahil), cerrahi sınırlar negatif, tümör belirteçleri pozitif veya negatif, lenf nodu tutulumu yok
Evre II	Mikroskopik rezidü, lenf nodu tutulumu yok, tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre III	Makroskopi rezidü veya sadece biyopsi, lenf nodu tutulumu olabilir ya da olmayabilir, tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre IV	Uzak organ metastazı

Sakrokoksiks tümörleri yenidoğanlarda görülen matür, immatür teratomlar ya da pelviste yer alan maliyn tümörler şeklindedir (85). Maliyn teratomlarda maliyn bileşen sıklıkla embriyonal karsinom ve endodermal sinüs tümörü olup disgerminom ve koryokarsinom nadirdir (86).

Sakrokoksigeal tümörlere %25 oranında konjenital anomaliler eşlik etmektedir. Bunlar genitoüriner malformasyonlar, gelişimsel kalça çıkığı, özefagus atrezisi ve konjenital kalp hastalığıdır. Bu anomalilere sahip hastalar sakrokoksigeal tümör açısından araştırılmalıdır (86).

Şekil 3: Altman ve ark. sakrokoksigeal tümörlerde pelvik tümörün uzanımına göre geliştirdiği sınıflama (86)



Tip 1. Tümör asıl olarak eksternal yerleşimli, presakral komponenti minimal (%47)

Tip 2. Tümör birbirine yakın oranlarda eksternal ve presakral komponente sahip (%34)

Tip 3. Tümör asıl olarak presakral yerleşimli, eksternal komponenti minimal (%9)

Tip 4. Tümör eksternal komponent olmaksızın asıl olarak presakral yerleşimli (%10)

Maliynite oranı en yüksek tip 3'de gözlenmiştir. Amerikan pediatri akademisinin taramasında tanıda yaş arttıkça daha fazla maliynite olasılığı olduğu saptanmıştır (<2 ay: maliynite oranı kızlarda %7, erkeklerde %10; >2 ay kızlarda %48, erkeklerde %67). Tanı sırasında metastaz saptanan hastalarda ortalama yaş 22 ay olarak bulunmuştur (86).

Sakrokoksigeal teratomların maliyn potansiyeli görüldüğü yaşa göre değişmektedir. Doğumda görülenlerin maliyn olma riski %10'dan azdır fakat 1 yaşından sonra bu risk %75'den fazladır. Tamamen çıkarılmayan teratomlarda maliynansi için risktir (87). Tip 1 ve 2 de cerrahi sonuçlar çok iyidir. Tip 3 ve 4 de üriner inkontinans, fekal inkontinans, alt ekstremitelerde güçsüzlük görülebilir (88). Uzun dönem hasta moniterizasyonu fizik muayene, USG taramaları, tümör markır izlemi özellikle nüksün erken fark edilmesinde gereklidir (89). Kötü prognoz belirteçleri prenatal hidrops olması, tümör rüptürü olanlarda, prematür doğanlarda, yüksek vasküler yoğunluk içerenlerde yüksektir. Prognoz maliynansi içeriğine tümörün tamamen çıkarılması tümörün tipi ve evrelemesine bağlıdır (90).

Son yıllarda antenatal USG taramalarıyla sakrokoksigeal teratomlar 20. haftada artan oranlarda saptanmaktadır. Prenatal USG sakrokoksigeal teratom, meningomyelosel, myosel ve diğer tümörleri ayırmada faydalıdır (91). Prenatal tanıda olduğu gibi, tümör büyüklüğünü takibinde, komplikasyonların erken tespit edilmesinde, doğum için uygun zaman ve yöntemin belirlenmesinde de önemlidir (92)

Antenatal USG, pelvise uzanım, fetal hidrops, intratümöral kanama, polihidroamniyos gibi durumların tanısını da koyar. Fetal MR daha komplike kitlenin tanımlanmasında kullanılır (93). Sakrokoksigeal tümörler vasküler yoğunluğu fazla olan tümörlerdir, bu nedenle büyük teratomlarda kardiyak output yetmezliği, anemi, mortalitesi %100'e ulaşan hidrops gelişebilir (91). Bu nedenle fetal rezeksiyon veya kist drenajı, lazer ablasyon, alkol sklerozu gibi cerrahi işlemler gerekebilir (94). Adzick ve asistanları ilk defa başarılı fetal rezeksiyon yapmışlardır ve onların şu anki önerileri 28 hafta öncesinde fetal kalp yetmezliği olan hastalarda fetal rezeksiyon yapılmasıdır. 28 ve 36 gestasyon haftalarında kalp yetmezliği, tümöre bağlı kanama,

plasental bası ve polihidroamniyos olan vakalarda ex utero intrapartum therapy (EXIT) prosedürünü önermektedirler (95).

Sakrokoksigeal teratomların büyüklüğüne göre doğum yönteminin seçilmesi önemlidir. Özellikle 5 cm üzerindeki tümörlerde diztosi ve prenatal doğum travması nedeniyle sezaryan doğum önerilmektedir; hatta travmatik doğumlarda sakrokoksigeal teratom rüptürü bile olabilmektedir (93). Sakrokoksigeal teratomlu yenidoğanların en önemli ölüm sebebi hemorajilerdir. Hemoraji riskini arttıran özellikler polihidroamniyos, büyük kitlesi olan lezyonlar, fetal distrestir (96).

Matür veya immatür teratomlu yenidoğan ilk bir kaç gün gözlenip, genellikle 1 hafta içinde ameliyat edilmelidir. %4 ile %20 oranında nüks riski görülür ve bunların %50'si maliyindir. 3 yaşına kadar rektal muayene ve serum AFP düzeyleri 3 ay aralıklarla takip edilmelidir (97).

Cerrahi sırasında tümörün tamamı mutlaka koksiks ile beraber çıkarılmalıdır. Koksiks çıkarılmadığı takdirde nüks riski %37'lere kadar çıkmaktadır. Süt çocukları ve çocuklarda tümörün tamamen çıkarılması rektum, mesaneye yapışıklıklar ya da hastalığın metastatik olması nedeniyle mümkün olmayabilir, bu durumda tanı için biyopsi almak yeterli olacaktır. Takiben kitleyi kemoterapi ile küçültüp tekrar cerrahi şansı denenmelidir (5).

Yenidoğan döneminde matür ve immatür teratomlar cerrahi sonrası sadece takip edilirler. Nüks oranı %10-20 arasında değişmekte olup sıklıkla ilk 3 yıl içinde görülür. Children's Cancer Group (CCG)'un bir çalışmasında matür teratomlar sonrası %11, immatür teratom sonrası %4 nüks saptanmıştır (97). Yapılan araştırmalarda immatür teratomlarda grade ile nüks oranının korele olduğunu göstermişlerdir. (grade 0 (matür): %10, grade 1: %14, grade 2: %21 grade 3: %31)(61). Nükslerin %43-50'si maliyindir. Başlangıçta beniyen olan bir tümörün daha sonra maliylen olarak tekrarlaması başlangıçtaki patolojik örneklemedeki hata nedeniyle ya da total cerrahi çıkarılmama sonucunda kalan küçük bir maliylen kısım nedeniyle olabilir. Bu nedenle cerrahi sonrası bu hastaların rektal muayene dahil tam bir fizik inceleme, AFP takibi ile izlenmesi gereklidir. Nadiren yenidoğandaki tümör maliylenite (sıklıkla endodermal sinüs tümörü) gösterebilir. Eğer tümör total

çıkarılabilirse (evre 1) sadece takip yeterli olabilir. Büyük çocuklar sıklıkla rezeke edilemeyen tümörle gelirler. Bu hastalara biyopsiyi takiben kemoterapi ve gecikmiş cerrahi uygulanır (5).

Sakrokoksiks bölgesi süt çocuklarında germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü bölge olmasına rağmen standart bir tedavi yöntemi ile tedavi edilmiş geniş hasta sayısına sahip çalışma sayısı azdır. Bu nedenle de prognostik faktörler tam olarak bilinmemektedir. Tedavide platin kullanmadan önce bu bölgenin lokalize tümörlerinde bile prognoz kötüydü. Platinin tedaviye girmesinden sonra lokalize ve yaygın olgularda prognozda belirgin düzelme sağlanmasına karşın bu bölgedeki tümörler gonadal tümörlere göre daha fazla nüks göstermektedir (5).

Amerikan CCG 93 maliyn GHT olan hastada (37'si koksiks bölgesinde) tümör rezeksiyonunun tam olarak yapılabilmesinin prognozda önemli olduğunu göstermiştir. Makroskopik rezidüsü kalan 45 gonad dışı GHT olgularında 31'inde nüks olmuştur (98).

2.8.3.2.Mediasten Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler

Sıklıkla ergenlikte görülür ve çocukluk çağı mediastinal kitlelerinin %20'sini oluşturur. En sık olarak ön mediastende saptandıklarından, bu bölgede kitleye neden olabilecek diğer patolojilerden ayırt edilmelidirler (timus, bronkojenik kist, guatr, enterik kist, lipom, lenfanjiom, timoma t-hücreli lenfoma). Rastlantısal olarak akciğer grafisinde saptanabileceği gibi trakea basısına bağlı öksürük, dispne, ortopne ve vena cava superior sendromu bulgularıyla başvurabilirler. Dispne (%25), göğüs ağrısı (%23), öksürük (%17), ateş (%13), kilo kaybı (%11), vena cava superior sendromu (%6), halsizlik (%6), ağrı şikayetleri (%5) görülür (83).

Ektopik salınan insülin ve seks hormonlarına bağlı olarak nadiren hipoglisemi ve puberte prekoks görülebilir. Histolojik olarak sıklık sırasına göre matür, immatür teratom ve bunları takiben maliyn germ hücreli tümörler (sıklıkla mikst ya da yolk sak) görülür (5). Adolesan kızlardaki teratomların çoğu matür, kistik ve beniyndir. Erkeklerde ise mikst maliyn teratom, germinom ve embriyonal karsinom riski daha fazladır (5).

İlk başvuruda %40-50 ihtimalle metastazlar bulunur. Seminomatöz tümörler daha çok lenf nodu metastazlarıyla birlikteyken, non-seminomatöz tümörlerde sıklıkla akciğer metastazları görülür. Nonseminomatöz (NS) mediastinal GHT'lerinin, %70'inde AFP, %40'ında da β -hCG yüksekliği görülür (99).

Görüntüleme tanıda çok yardımcı olabilir. Örn. direkt grafilerde matür teratomlarda yuvarlak opasite ile birlikte kalsifikasyon ya da diş görülebilir. Mediastinal kitle saptanan hastalarda kitlenin uzanımlarını değerlendirmek için göğüs tomografisi çekilmelidir. Serum belirleyicilerinin bakılması ile AFP ve β -hCG yükselmesi saptanırsa biyopsiden kaçınılarak doğrudan kemoterapi başlanabilir. Cerrahi yapılacaksa vena kava superior sendromu açısından çok dikkatli olunmalıdır. Anestezi hayatı tehdit edici olabilir. Matür, immatür teratomlar cerrahi sonrası gözlem ile takip edilirken, maliyn lezyonlarda cerrahi ve kemoterapi uygulanır. Ancak büyük kitle lezyonlarında serum belirleyicileri ya da biyopsi ile maliynite saptanırsa önce kemoterapi sonra cerrahi uygulanır (23).

2.8.3.3.Kraniyal Yerleşimli Germ Hücreli Tümörler

Kraniyal germ hücreli tümörlerin pluripotent primordiyal germ hücrelerin migrasyonundaki bozukluk sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir. Tüm çocukluk çağı primer kafa içi tümörlerin yaklaşık %2-3 kadarı GHT'lerdir. Sık olarak pineal (%62), suprasellar bölgede (%31) ya da ikisinde birden yerleşir. Ancak basal ganglia, talamus, orta beyin ve dördüncü ventrikül gibi diğer bölgelerde tutulabilir (100). Bu tümörler pür germinomlar ve (teratom, embriyonal karsinom, endodermal sinüs tümörü ve koriokarsinom gibi germinomatöz olmayan unsurlar içeren) germinom olmayan germ hücreli tümörler olarak 2 ana kategoriye ayrılır (101). Germinom olmayan elemanlar kötü prognoz özelliği kazandırır ve sıklıkla AFP ya da β -hCG salgırlar. Serumda ve tercihen BOS'da bu markırların olup olmaması tanıda önem taşır. Medulla spinalise ekim metastazı ile akciğer karaciğer ve kemiklere metastaz görülebilmektedir (102).

Kraniyal germ hücreli tümörler sıklıkla çocuklarda ve adolesanlarda görülür. Erkeklerde kızlara göre iki kat fazla saptanır (103). Epifiz tümörleri artmış kafa içi basıncına bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma ile tanı alabilir. Entelektüel

fonksiyonlarda bozulmalar, yürüme bozuklukları ve düşmeler, sfinkterik bozukluklar ve inkontinans sıklıkla görülür. Daha geç dönemlerde koreatotik hareketler ve ekstremitelerde spastik zayıflık ile ataksi görülebilir (99).

Suprasellar tümörlerde puberte prekoks, ön hipofiz disfonksiyonu ve/veya diabetes insipitus, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm görülebilir. Görme keskinliğinde azalma, görme alanı defektleri, diplopi, obezite, psikoz ve obsesif-kompulsif belirtiler de bildirilmiştir (99).

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde kontrast tutulumu saptanan kistik ya da kalsifiye kitle görülebilir. Ayırıcı tanıda bu bölgede olabilecek astrositom, ependimom, pinealom ve ganglionörom düşünülmelidir. Atipik nöroradyografik bulgularla birlikte hareket bozuklukları, psikoz, enürezis ve anoreksi gibi klinik bulguları olan hastalarda santral sinir sistemi GHT'leri 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 (104-106). Saf germinomların temel tedavisi radyoterapidir. Ayırıcı tanı sırasında yaygın hastalığı olanlara serebrospinal ışınlama önerilmektedir. Radyoterapinin dozu ve alanı nöroendokrinolojik disfonksiyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma, intrakraniyal vasküler hasar ve radyoterapiye sekonder tümör gibi yan etkilerden dolayı azaltılmaya çalışılmaktadır. Germinomlar kemosenitif de olduklarından bazı araştırmacılar radyoterapi yerine kemoterapi önermekte ya da adjuvan kemoterapiyi takiben radyoterapi verilebileceğini söylemektedir. Bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) ya da sisplatin ve etoposid (PE) rejimleri ile radyoterapi verilmeksizin germinom olgularının çoğunda kür elde edilmektedir. Bu hastaların bir çoğu kısa bir zaman içinde relaps olmakta ve ilave kemoterapi ve radyoterapiye rağmen relaps yapmış hastalar kaybedilmektedir. Yüksek nüks oranları nedeniyle bugün genellikle kullanılmakta olan hiçbir kemoterapi rejimi radyoterapisiz tek başına önerilmemektedir (104).

Çocukluk çağı diğer merkezi sinir sistemi tümörleri ile karşılaştırıldığında germ hücreli tümörlerin çeşitli ve sıradışı klinik belirtilerinin olması sebebiyle tanıya kadar geçen sürenin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (107).

2.8.3.4.Retroperitoneal Germ Hücreli Tümörler

Tüm ekstragonadal germ hücreli tümörlerin %25-40'ı retroperitonda görülür. Semptom verene kadar tümörler belli bir hacme ulaşırlar. Karın (%29) ve sırt ağrısı (%14) sıklıkla rastlanan belirtilerdir. Daha nadiren kilo kaybı (%9), ateş ve gece terlemeleri (%8), venöz tromboz (%9), ele gelen kitle (%10), skrotal ödem ve hidrosel (%5), jinekomasti (%5) görülebilir. Hastaların %50'sinde AFP, %75'inde β -hCG yükselmiştir. Metastaz hastaların %50'sinde görülür. Mediastinal germ hücreli tümörlerin aksine birçok bölgeye metastaz görülebilir (%26 vs %48) (83). Fizik muayenede sıklıkla büyük bir abdominal kitle ele gelir (99).

2.9.Ayırıcı Tanı

Germ hücreli tümörlerin yerleşim yerine göre ayırıcı tanısı Tablo 9'da verilmiştir (99).

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

Detaylı bir öykü ve fizik muayene ile konjenital anomaliler saptanmalı, özellikle de genital anomali olup olmadığı ve Klinefelter ya da Turner sendromu bulgularına dikkat edilmelidir (61).

Tümör belirteçleri tümör histopatolojisi hakkında bilgi verebileceğinden tedavi öncesi belirlenmelidir. Yolk sak tümörler AFP üreten major tümör grubu olmakla birlikte bazı embriyonal karsinom ve immatur teratomlarda düşük seviyelerde AFP salgılayabilirler. β -hCG koryokarsinom tarafından salgılanır. Germinom ve embriyonal karsinomlarda da düşük seviyelerde salgılanabilir (61). Laktat dehidrojenaz izomer 1 endodermal sinüs tümörü, yolk sak tümör, disgerminom, koriokarsinom gibi çoğu tümörde bulunur (65).

Tablo 9: Sakrokoksigeal, testiküler, ön mediasten ve intrakraniyal kitlelerin ayırıcı tanısı

1.Sakrokoksigeal	3.Testiküler
Meningomyelose	Testis torsiyonu
İmperfor anüs	İnfarkt
Pilonidal sinüs	Epididimoorşit
Abse	Hematom
Lipom	Hidroset
Lenfanjiom	Herni
Kondrom	Lösemi/Lenfoma
Giant hücreli tümör	Paratestiküler
Nörojenik tümör	rabdomyosarkom
Yumuşak doku sarkomu	

2.Ön mediasten	4.Pineal/Suprasellar
Timus	Astrofitom
Bronkojenik kist	Ependimom
Guatr	Pinealoma
Enterik kist	Ganglionörom
Lipom	
Lenfanjiom	
Timoma	
T-Hücreli Lenfoma	

Tümörün yeri ve yayılımı çeşitli görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilir. Testiküler GHT olgularında, testiküler kitlenin değerlendirilmesinde ultrasonografi ilk aşamada kullanılabilir. Ultrasonografi ile kitlenin intratestiküler olduğunun gösterilmesi, paratestiküler tümörlerden ayırımında önemlidir. Metastatik hastalığın değerlendirilmesi için preoperatif olarak abdomen, pelvis ve toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir. Ekstragonodal tutulum, büyümüş lenf bezi varlığı ve lenf bezinin büyüklüğü olgunun evresi ve tedavi seçeneklerini etkiler (108). 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 (109). 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. İntrakraniyal GHT'lerin görüntülenmesinde kraniyal MRG'de önerilmektedir (110).

Germ hücreli tümörlerin %10'unda, ileri evre olguların %26'sında kemik metastazı görülür. Kemik tutulumun değerlendirilmesi açısından kemik taraması özellikle ileri evre olgulara önerilir (111).

Nörolojik semptomları olan olgularda veya nörolojik semptom olmasa da evre IV hastalarda ve özellikle koryokarsinom olgularında kraniyal tutulum açısından kraniyal MR çekilmesi gerekir (112).

İntrakraniyal GHT'lerde hipofizer fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla TSH, kortizol, büyüme hormonu, FSH,LH düzeyleri tedavi öncesinde belirlenmelidir (110).

Fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi (18-F FDG PET), hastalığın yaygınlığının ve kemoterapi sonrası relapsların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (113).

Kemoterapi alacak hastalarda; elektrolitler, kreatinin, glomerüler filtrasyon, ürik asit, serum protein, albumin, bilirubin, aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, magnezyum, kalsiyum, tam kan sayımı, idrar analizi 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 Tedavi

Germ hücreli tümörlerde tedavi cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden (RT) oluşan multimodal yaklaşımla yapılmaktadır. GHT'lerin prognozu ve uygun tedavisi histoloji, evre ve primer bölgeye göre değişmektedir. Uzun süreli yaşamı arttırırken geç yan etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır. Bunun için bu hastaların bu konuda tecrübeli pediatrik kanser merkezlerinde tedavi edilmesi gereklidir. Tedavi klinik

faktörlere göre değişmekle birlikte cerrahi tedavi sonrası dikkatli takip; tanısal biyopsi ve preoperatif platine dayalı kemoterapiyi takiben cerrahi; ya da başlangıçta cerrahi rezeksiyonu takiben kemoterapidir (66).

2.11.1.Germ Hücreli Tümörlerde Kemoterapi

Sisplatinin protokollere girmesi ile yaşam oranlarında belirgin artış (%90) sağlanmıştır. Etoposidin sisplatine rezistan olan GHT'lerde aktif bir ajan olduğu 1980'li yıllarda gösterilmiştir. Gerek erişkin gerek de çocuklar için nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde standart tedavi BEP'tir. Son zamanlarda sisplatinin nefrotoksitesi ve ototoksitesi nedeniyle yerine karboplatin denenmektedir (114). İngiltere'de karboplatin, etoposid ve bleomisinle (JEB) yapılan çalışmalarda BEP ile elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar platin içermeyen rejimlere göre karboplatinli rejimlerin sonuçlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Seminom dışı GHT'lerde prognostik faktörlerin analizi lokalize tümörlerde bile yoğun sisplatin içeren rejimlerin, karboplatin içerenlere göre daha fazla yaşam sağladığını göstermiştir (115).

Çocuklarda BEP ile JEB tedavisini karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. CCG ve POG tarafından yapılan yeni iki intergrup çalışmasının sonuçları güncel tedavinin planlanmasında kullanılmaktadır. Bu çalışmalar BEP tedavisinin lokalize germ hücreli tümörlerde kullanılmasını ve ekstragonadal ve ileri evre gonadal hastalarda BEP ile HD BEP kullanımını araştırmıştır (115). Ayrıca HD BEP ile amifostin kullanımının toksisite üzerindeki etkisi araştırılmış ve işitme kaybını önlemede bir rolü olmadığı gösterilmiştir (116). Bugünkü GHT protokollerinde kullanılan standart rejimler Tablo 10'da verilmiştir (5).

Children's Oncology Grubu (COG) tarafından önerilen şemaya göre hastalar üç risk grubuna ayrılmaktadır:

Tablo 10: GHT protokollerinde kullanılan standart rejimler

BEP (POG 9049)		
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/EB (POG 9049)		
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 (MAKEI 96)		
SIOP CNS GCT 96		
MAHO 98		
Sisplatin	20 mg/m ²	1-5. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3. gün
Ifosfamid	1500 mg/m ²	1.5.gün
2-4 siklus uygulanır		
PVB (MAHO 98)		
Sisplatin	20 mg/m ²	4-8.gün
Vinblastin	3 mg/m ²	1,2. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	1-3.gün
3 siklus uygulanır		
JEB (UKCCSG GCII)		
Karboplatin	600 mg/m ²	2. gün
Etoposid	120 mg/m ²	1-3. gün
Bleomisin	15 mg/m ²	3. gün
5 siklus, ya da remisyondan sonra 2 siklus uygulanır		
KARBOPEI (SIOP CNS GCT 96)		
Karboplatin	600 mg/m ²	1. gün
Etoposid	100 mg/m ²	1-3;22-24 günler
Ifosfamid	1800 mg/m ²	22-26. günler

Düşük risk grubu: Evre I gonadal (over, testis) ve tüm immatür teratomlar, tam rezeke edilen herhangi bir lokalizasyondaki immatür teratomlar (içinde maliyn elemanlar olsa bile) ve tam rezeke evre I gonadal tümörlerde başka tedavi gerekmemektedir. Ancak bu grup hastalar bekle gör politikası ile yakın takip edilmelidir. Bekle ve gör politikası nüks tümörü gecikmeden saptamak için seri

şekilde planlı olarak fizik muayene, serum tümör markerlarının takibi ve primer tümörün görüntülenmesini içermelidir.

Bu grup hastalarda COG marker takibini ilk iki ayda 3 haftada 1, sonra 6. aya kadar ayda bir takiben iki yaşına kadar 3 ayda bir ve sonra yılda bir önermektedir. Primere tomografi ise cerrahi sonrası 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben de yılda bir önerilmektedir.

Orta risk grubu: Evre II-IV gonadal (15 yaş üstü evre IV testis tümörü ve tüm evre IV over tümörleri hariç) ve evre I-II ekstragonadal tümörlü hastalar. 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 1, 3 kez verilen komprese BEP ile (Cisplatin 33.3 mg/m²/doz 1,2,3. günler; Etoposid 167 mg/ m²/doz 1,2,3. Günler; Bleomisin 15 U/ m²/doz 1. gün) tedavi süresini (%55) ve kemoterapi dozlarını (%25) azaltmaya çalışmaktadır.

Yüksek riskli grup: Evre III-IV ekstragonadal tümörlü hastalar. Bu grup hastalarda platine dayanan standart tedaviler (BEP, JEB) ile yaşam %80'ler civarındadır. POG/CCG intergrup çalışmasında HDBEP ile standart doz BEP'e göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak toksisite (nefrotoksisite ve ototoksisite) HD BEP grubunda belirgin artış göstermektedir. Daha sonra yapılan COG çalışmasında HD BEP ile birlikte amifostin kullanılarak toksisite azaltılmaya çalışılmıştır. Ancak toksisite üzerinde etkili olunamamış ve %80 işitme kaybı gözlenmiştir. Bu nedenle bu grup hastalarda yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Yeni COG çalışması standart BEP tedavisine siklofosamid ilavesini araştırmaktadır. Risk gruplarına göre COG tarafından önerilen güncel tedavi yaklaşımı Tablo 11'de verilmiştir (5).

Tablo 11: Risk gruplarına göre COG tarafından önerilen güncel tedavi yaklaşımı

Düşük risk grubu: Evre I gonadal; tüm immatür teratomlar Tedavi: Cerrahi ve gözlem,
Orta risk grubu: Evre II-IV gonadal, evre I-II ekstagonadal (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

2.12.Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri

Takip nüks ve tedaviye bağlı olası yan etkileri izlemek için yapılır. Tam klinik remisyon; rezidüel kitlenin kalmadığı tümör markerlarının yaşa göre normal sınırlar içinde olduğu durum olarak tanımlanır.

Kemoterapi sonrası takip muayeneleri başlangıçta haftalık olmalıdır. Hastalarda tümör belirteçlerinin serum yarı ömrünü takiben normal düzeylere düşmesi beklenir. Bu düşüşün yavaş olması ya da sonradan tekrar yükselmesi tam olmayan cerrahi rezeksiyon ya da tümörde nüks olduğunu düşündürür.

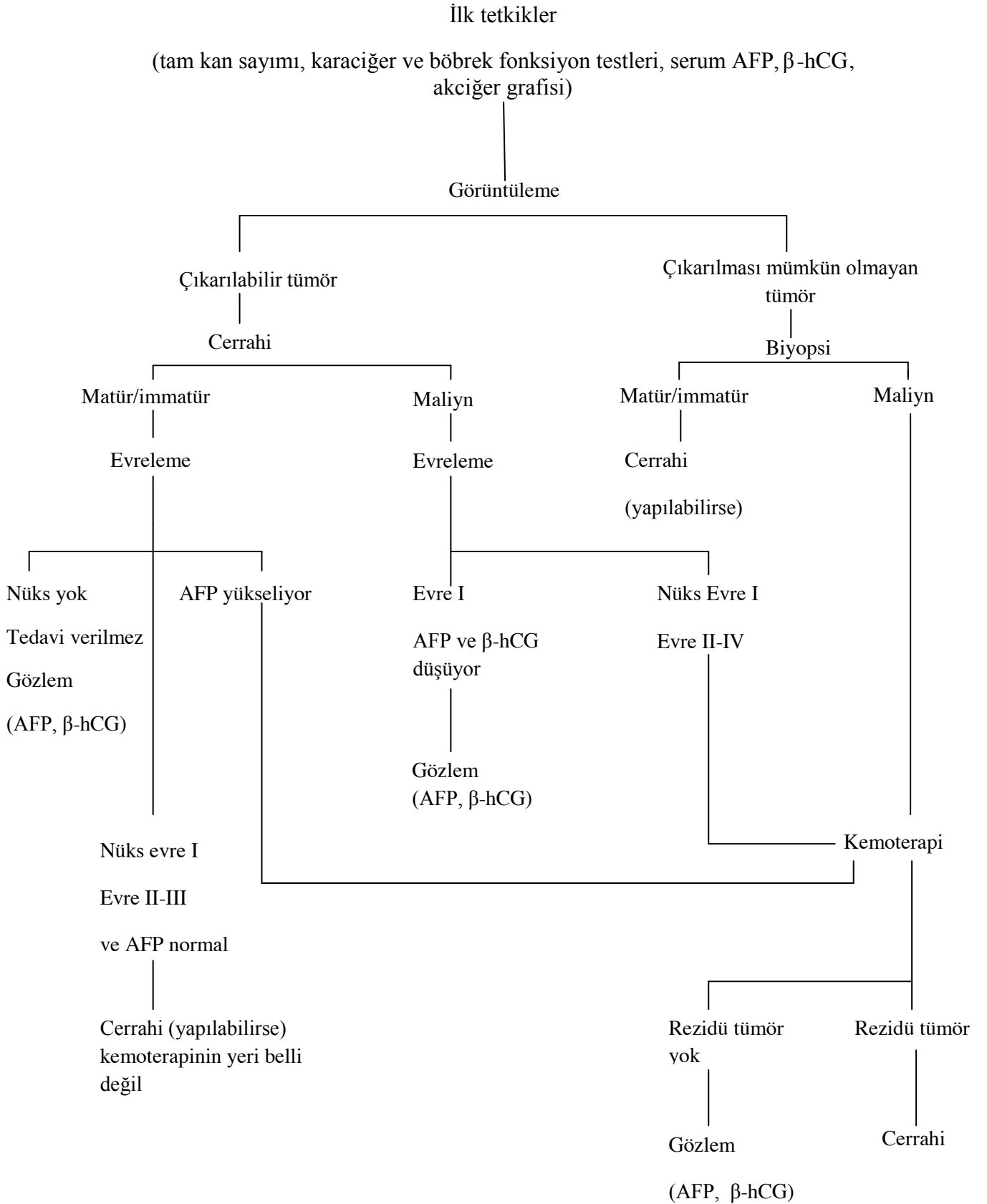
Metastaz ve nüks büyük oranda ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır. Ancak maliyn over germ hücreli tümörleri ve intrakraniyal germinomlar gibi tanıdan beş yıl sonrasında bile nüks gözlenmiştir (117). Nüks ve metastaz durumlarında daha çok platin bazlı multiajan kemoterapiler tercih edilmektedir. Çocukluk çağı testiküler germ hücreli tümörlerde izlemde ilk yılda 3 ayda bir, ikinci yılda altı ayda bir toraks ve batin BT çekilir. İlk yıl ayda bir, ikinci yılda iki ayda bir fizik muayene yapılmalı ve serum AFP düzeylerine bakılmalıdır (36).

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 (118).

Sakrokoksigeal tümörlerde cerrahi sonrası en sık genitoüriner ve gastrointestinal komplikasyonlar görülür. Bu hastaları uzun dönem mesane fonksiyonları, barsak fonksiyonları açısından takibi yapılmalıdır (13). Yaşayan hastaların %11-%41'inde nörojenik mesane, barsak anomalileri gibi uzun dönem sekelleri görülmektedir (116).

Kemoterapinin mukozit, nefrotoksisite, hepatotoksisite, myelosupresyon, dermatit, pnömoni, ototoksisite gibi yan etkileri vardır (7). Platin bazlı kemoterapi ajanları özellikle de sisplatin, nefrotoksik ve ototoksiktir. Etoposid nadiren de olsa sekonder maliyansilerle (akut myeloid lösemi gibi) ilişkilidir. Bleomisin, pediatrik dozlarda akciğer fibrozisine neden olur. İntrakraniyal germ hücreli tümörlerde kullanılan ifosfamid nefrotoksisite ile ilişkilidir. İntrakraniyal germ hücreli tümörlü hastalar cerrahi ve radyoterapinin geç etkileri olarak panhipopituitizm ve bilişsel sorunlar açısından araştırılmalıdır. Bu hastalar endokrinoloji bölümü tarafından da takip edilmelidir (11). Sisplatin tedavisi alan hastaların böbrek fonksiyonları tübüler nefropatiye sebep olabileceği için yakından izlenmelidir. Çocuklarda uzun süreli fosfatüri büyüme geriliğiyle giden renal raşitizme yol açabilir. Bu uzun süreli sekeller fosfat ve D vitamini takviyesi ile önlenbilir (119).

Şekil 4: Germ hücreli tümörlere yaklaşım (23)



2.13.Relaps

Kraniyum dışı germ hücreli tümörlerde tedavinin etkin olması az sayıda adolesan ve çocuk hastada nüks görülmesini sağlamaktadır. İleri evre gonadal hastalığı olan adolesanlarda ve ileri evre gonad dışı germ hücre tümörlü hastalarda %20-30 nüks görülmektedir (73). Reküren hastalığa yaklaşım tümörün tedaviye verdiği cevaba ve ilk kullanılan tedavi rejimine göre değişmektedir (5).

Tanı sırasında cerrahi ve gözlemlenilen tedavi edilen evre I testis tümörlü hastalar nüks olması durumunda, cerrahi eksizyon ve BEP ya da JEB tedavisi ile genellikle tedavi edilebilmektedir (120). Avrupa çalışmaları tanı sırasında primer olarak cerrahi ve gözlemlenilen tedavi edilmiş relaps yapan evre I over GHT'li hastalarda da tedavinin başarılı olduğunu göstermiştir (121).

Nüks sakrokoksigeal GHT'li çocuk hastalarda nüks genellikle primer tümör bölgesinde olmaktadır. Bu hastalarda nüks tümörün cerrahi rezeksiyonu ana tedavi yaklaşımıdır, ancak tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalarda lokal radyoterapi düşünülmelidir. Cerrahi ve platine dayanan üç ilaçlı kemoterapiden (BEP ya da JEB) sonra relaps yapan hastaların prognozu kötüdür. Relaps yapan çocuk hastaların tedavisiyle ilgili az sayıda yayın vardır (122). Bilgilerin çoğu erişkin hastalardaki çalışmalardan gelmektedir. Ancak çocuk ve erişkin GHT'lerinin primer bölge, relaps özelliği ve biyolojisindeki farklılıklar erişkin yaklaşımlarının çocuklarda kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır (5).

Erişkin standart BEP tedavisine cevap vermeyen hastalarda konvansiyonel doz ifosfamid ve sisplatin, etoposid ya da vinblastinle birlikte (VeIP) kurtarma tedavisi olarak kullanılmıştır (123). Bu tedavi yaklaşımı özellikle sisplatin içeren tedavi ile tam remisyon elde edilmiş olan hastalarda başarılı olmuştur. Komplet remisyon (CR) elde edilememiş hastalarda ve CR sonrası relaps yapan mediastinal tümörlü hastalarda ise prognoz kötü bulunmuştur (123). Paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin (TIP) kombinasyonu ile erişkin relaps testis germ hücreli kanser olgularında %70 üzerinde komplet remisyon elde edildi (124).

Erişkin hastalarda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu karboplatin, etoposid ±ifosfamid ya da siklofosfamid ile

araştırılmıştır. Primer testis germ hücre tümörlü hastaların ilk relapsında yüksek doz karboplatin ve etoposid ile kök hücre transplantasyonu kullanıldığında birden fazla relaps yapan hastalara göre çok daha iyi yaşam oranı elde edilmiştir (125). Ard arda yüksek doz paklitaksel/ifosfamid ve karboplatin/etoposid tedavisini takiben otolog kök hücre transplantasyonu ile %40 yaşam elde edilirken konvansiyonel doz paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin (TIP) tedavilerini takiben yüksek doz carboplatin/etoposid/thiotepa ile %30 yaşam elde edilmiştir (126). Başlangıçta lokal kontrol sağlanamayan hastalarda yüksek doz kemoterapi rejimlerinin faydası çok azdır (127). Çocuk ve adolesan hastalarda yüksek doz kemoterapi ile otolog kök hücre transplantasyonu'nun etkinliğinin değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır (5).

2.14.Prognoz

Sisplatin öncesi dönemde, tümörün histopatolojisi, primer tümör bölgesi ve tümörün evresi prognozu belirleyen en önemli faktörlerdi. Sisplatin sonrası dönemde tümörün tam rezeksiyonu en önemli prognostik faktör olarak öne çıkmaktadır. İleri evre tümörlerde preoperatif kemoterapi ile tam rezeksiyon sağlanabilmektedir (66).

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 sağkalım oranları tümör belirteçlerinde beklenen düşüş görülmeyen olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (128,129). Çocuk GHT olgularında da yüksek AFP düzeyi ile prognoz arasında ilişki saptanmıştır. Barenzetti ve ark.nın çalışmasında AFP düzeyi, hastalığın evresi, primer tümör bölgesi en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, AFP düzeyi 10.000 ng/ml'nin üzerinde olan, evre III ya da primer sakrokoksigeal ve mediastinal tümörlerde olaysız sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur (98). Marina ve ark.nın yaptığı çalışmada ise yüksek AFP düzeyleri ile primer tümör yerleşiminin sağkalım ve olaysız sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir. Bu çalışmada ekstragonadal germ hücreli tümörlerde tanı yaşı 12 ve üstünde olan olgularda daha kötü prognoz olduğu saptanmıştır (130).

Uygulanan cerrahi ve kemoterapi (sisplatin bazlı) tedavileriyle birlikte evre I-III testiküler germ hücreli tümörlü olgularda 6 yıllık sağkalım %100, evre IV tümörlerde ise %90 olarak saptanmıştır. Olaysız sağkalım oranları evre I için %81,8, evre II için %100, evre III için %100, evre IV için % 86,4 olarak görülmüştür (120,131).

Disgerminomlu evre III-IV olgularda erken evrelere göre sağkalım daha düşüktür (%96,8'e karşılık %53,9). Bu olgularda genellikle prognoz iyidir ve 5 yıllık yaşam %85'dir (132). Overian immatür teratomlu olgularında grade en önemli prognostik faktördür. Grade I'de 5 yıllık sağkalım %82, grade II'de %62 ve grade III'de %30 olarak bildirilmiştir. Tüm evrelerde 5 yıllık sağkalım %70-80, evre I lezyonlarda ise %90-95 olarak bildirilmiştir (133). Overyan germ hücreli tümörlerin prognozu iyidir. De Backer ve arkadaşlarının yaptığı 66 hastalık çalışmada nüks %4,5 mortalite %3 olarak gösterilmiştir (134).

Sisplatin bazlı kemoterapi protokollerine geçişten sonra maliyn mediastinal nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde 5 yıllık sağkalım %30'dan %60'lara kadar çıkmıştır (135). Fakat bu oran hala daha gonadal, retroperitoneal tümörlere oranla daha düşüktür (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 1984- Kasım 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bölümünde takip ve tedavi edilen 93 germ hücreli tümörlü hastanın epidemiyolojik ve klinik verileri ile tedavi ve izlemlerinin retrospektif analizi amaçlanmıştır.

Bu amaçla hastanemiz Pediatrik Onkoloji Ünitesi arşivinden over ve testis tümörleri ile gonad dışı yerleşim gösteren 93 germ hücreli tümör olguları saptandı. Histolojik olarak tanı alan 91 olgu ve histopatolojik değerlendirilmesi yapılamamış 2 olgu vardı. Ayrıca kayıtları bulunmayan hastalar da çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi genel arşivinden alınan hastane dosyaları, pediatrik onkoloji dosyaları ve nucleus veri tabanı incelendi. İzlenemeyen hastaların aileleri ile telefon ile görüşülerek son durumları ile ilgili bilgi verilmesi, mümkünse kontrole getirilmesi istendi. Olguların epidemiyolojik (yaş, cinsiyet), klinik verileri, risk faktörleri, prenatal öyküleri, başvuru semptomları, histopatolojileri, yerleşim yerleri, evreleri, tümör belirteçleri, tedavi protokolleri, izlem süreleri, olaylı ve olaysız sağkalım yüzdeleri, nüks bölgesi ve zamanları, radyoterapi öyküleri, geç dönem toksisiteleri ve ölüm nedenlerine ait veriler değerlendirildi.

Yaşam süresi; ölen hastalarda histolojik tanı anı ile ölüm arasında geçen süre ay olarak, hasta halen yaşıyor ise histolojik tanı ile son kontrol zamanı arasındaki süre ay olarak hesaplandı. Relaps süresi olarak da tanıdan itibaren relaps olana kadar geçen süre hesaplandı.

Olguların AFP, β -hCG değerleri hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında çalışılmıştı. AFP düzeyinin yaşa göre normal değerleri Tsuchida ve ark.nın makalesine (62) dayanarak belirlendi. Evrelemede POG/CCG evreleme sistemi kullanıldı.

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics version 22 for windows programı kullanıldı. Analize 93hasta dahil edildi. Kategorik değişkenler için sayı tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (Ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum) yapıldı. 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.Sağkalım analizinde Kaplan-Meier test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

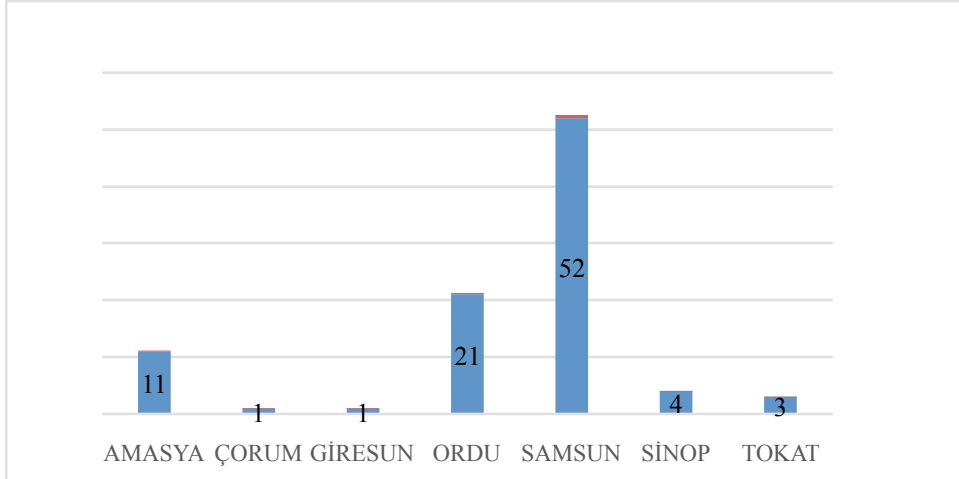
4. BULGULAR

Bu çalışmada, Ocak 1984 - Kasım 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda görülen hastalar içinden 93 germ hücreli tümör olgusu belirlenmiştir.

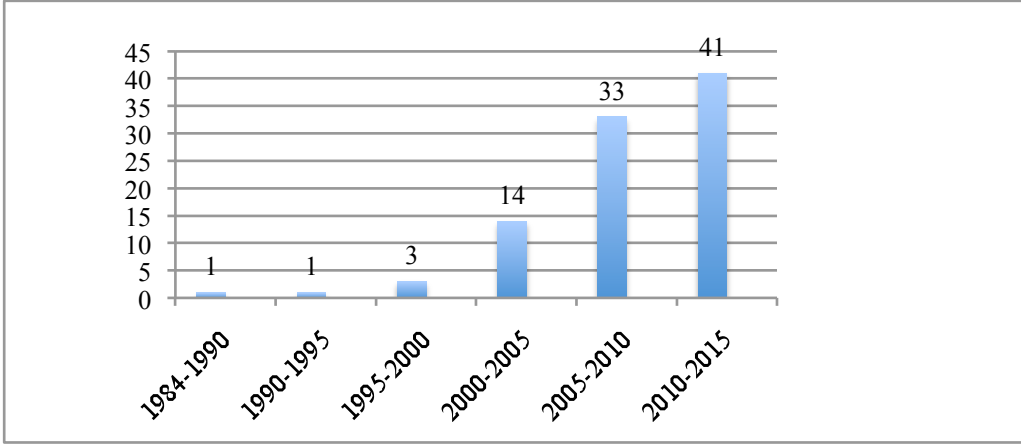
Germ hücreli tümörlerin yıllara göre dağılıma bakıldığında gelen olgu sayısında Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nın kuruluş yılları dışında önemli fark görülmemektedir. Ancak tümörler gonad ve gonad dışı olarak ayrıldığında son yıllarda başvuran gonad yerleşimli germ hücreli tümörlerinde artış olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca beniyin ve maliyn tümör oranında yıllara göre farklılık olmadığı görülmüştür.

Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımına bakıldığında 52'si (%55,9) Samsun'dan başvurmuş idi. 21 (%22,5) hasta Ordu'dan, 11 (%11,8) hasta Amasya'dan, 4 (%4,3) hasta Sinop'tan, 3 (%3,2) hasta Tokat'tan, 1 (%1,08) hasta Çorum'dan, 1 (%1,08) hasta da Giresun'dan başvurmuş idi. Olguların yaşadıkları illere göre dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.

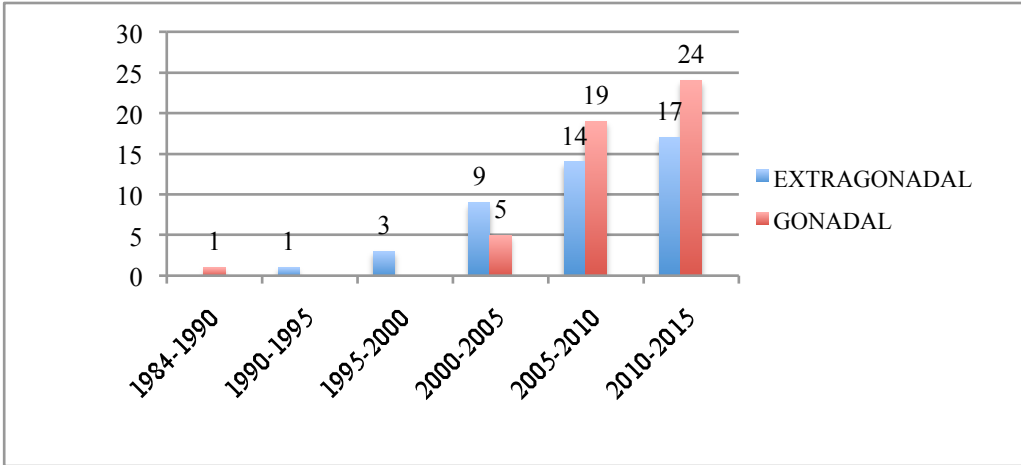
Şekil 5: Olguların yaşadıkları illere göre dağılımı



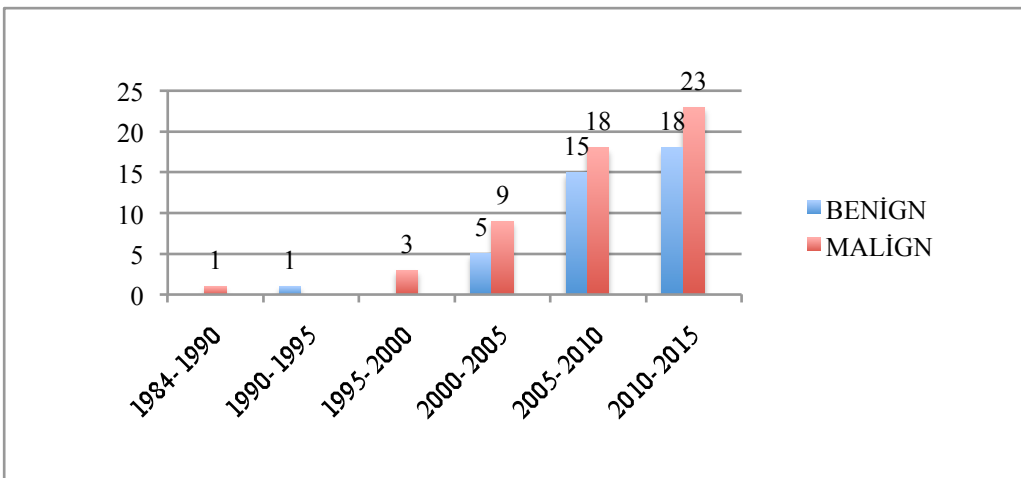
Şekil 6: Germ Hücreli Tümör Olgularının Yıllara Göre Dağılımı



Şekil 7 : Yıllara Göre Gonadal ve Ekstragonadal Tümörlerin Dağılımı



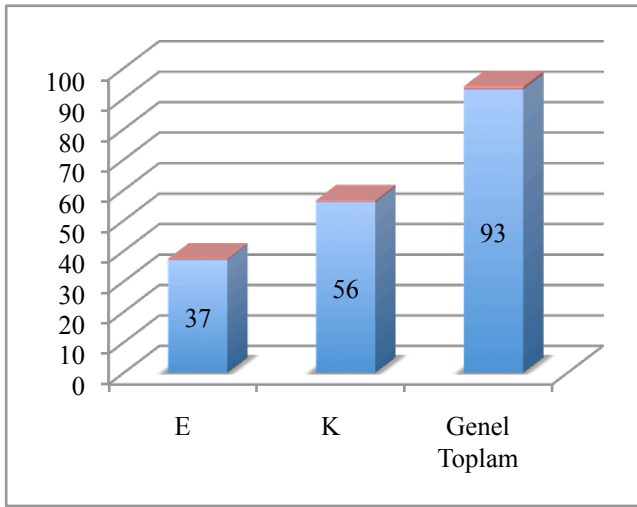
Şekil 8: Yıllara Göre Beniyn ve Maliyn Tümörlerin Dağılımı



İncelenen olguların tanı anındaki yaşı 10 gün ile 17 yıl 10 ay arasında idi. Yaş dağılımına bakıldığında olguların büyük kısmının 1-5 yaş arasında (%30,1) tanı aldığı görüldü. Olguların %10,8'i yenidoğan döneminde tanı almış idi. Olguların tanı anındaki yaş dağılımları 0,3-215,1 (ortalama: $67,6 \pm 72,01$ ortanca: 27,2) ay olarak izlendi. Olguların 37'si (%40,66) erkek, 54'ü (%59,34) kız idi. Erkek/Kız oranı 0,68 idi. Kız olgular, erkek olgulara göre istatistiksel olarak daha çok sayıda idi ($p=0,002$).

Cinsiyete göre tanı anındaki yaş değerlendirildiğinde; erkek olguların yaş dağılımı 0,3-209,1 (ortalama: $66,01 \pm 81,09$ ortanca: 24) ay; kız olguların yaş dağılımı 0,3-215,1 (ortalama: $68,81 \pm 66,09$ ortanca: 46,2) ay idi. Kız ve erkek olguların tanı anındaki yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,863$).

Şekil 9: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı



Tanı anındaki yaş gruplara ayrıldığında; tanı sırasında 1-60 ay arasındaki 46 olgunun 24'ünün (%52,1) erkek, 61 aydan büyük 37 olgunun 11'inin (%29,7) erkek olduğu görüldü. 61-156 aylık olgularda kızlar daha fazla sayıda idi ($p=0,001$). Adolesan dönemde başvuran kız olguların Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü tarafından da takip ve tedavi edilmesinin sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Hastanemize yenidoğan döneminde başvurmuş olan 10 hastada tümör histolojik olarak beniyndi ve tümünün sakrokoksigeal bölgede yerleştiği görüldü. Erkek hastaların %5,4'ü, kızların %14,3'ü yenidoğan döneminde tanı almış idi. Yenidoğan

döneminde başvuran hastalarda Erkek/Kız oranı 0,25 idi. Olgulardan 4'ü (%40) antenatal dönemde fark edilmiş idi.

Tablo 12: Tanı Yaşlarına Göre Olguların Cinsiyetlerinin Dağılımı

Yaş (ay)	Erkek		Kız	
	n	(%)	n	(%)
0-1	2	(5,4)	8	(14,3)
2-12	9	(24,3)	9	(16,1)
13-60	15	(40,5)	13	(23,2)
61-156	1	(2,8)	19	(33,9)
157-216	10	(27)	7	(12,5)
Toplam	37		56	

Germ hücreli tümörler için risk faktörleri değerlendirildiğinde 1 hastanın 45,X/46,XY mikst gonadal disgenezi, 1 hastanın 45,X0/46,XX mozaik gerçek hermafroditizm, 2 hastada inmemiş testis öyküsü vardı.

Başvurudan tanıya kadar geçen süre değerlendirildiğinde 0-77 (ortalama: 17,47±14,99 ortanca:14) gün olduğu görüldü.

Tablo 13: Histopatolojiye Göre Başvurudan Tanıya Kadar Geçen süre

Histopatoloji	n	Ortalama±SD (gün)	Ortanca (gün)	Minimum (gün)	Maksimum (gün)
Endodermal sinüs tümörü	26	18,18±12,58	14,5	0	48
Matür teratom	38	17,34±15,03	14,0	0	77
İmmatür teratom	9	18,11±22,40	12,0	0	69
Mikst germ hücreli tümör	12	12,16±10,42	9,5	2	31
Germinom	6	25,0±21,44	23,5	3	60

Olguların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde 25 hastanın (%26,8) kalçada şişlik, 23 hastanın (%24,7) testiste şişlik, 19 hastanın (%20,4) karın ağrısı, 11 hastanın (%11,8) karında şişlik şikayetiyle başvurduğu görüldü. Toplamda 62 hasta (%66,6) kitle yakınmasıyla başvurdu. MSS'de yerleşimli tümörü olan olgulardan biri nöbet geçirme, diğeri çok su içme ve baş ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Testiste

yerleşimli tümörü olan hastalardan biri düşmeyen ateş şikayetiyle başvurup fizik muayenesinde kitle saptanan hasta idi. Diğer tüm hastalar testiste şişlik sebebiyle başvurmuş idi.

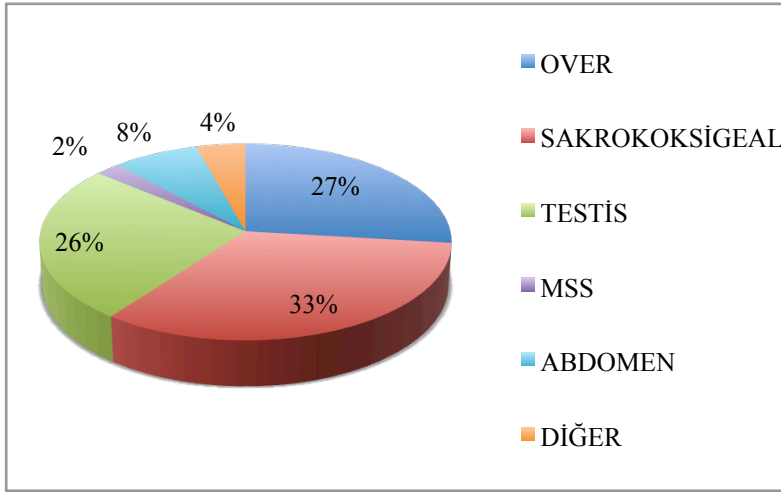
Tablo 14: Olguların Başvuru Yakınmaları

Yakınma	n=93	%
Kalçada şişlik	25	26,9
Testiste şişlik	23	24,7
Karın ağrısı	19	20,4
Karında şişlik	11	11,8
Ateş	3	3,2
Antenatal kitle	3	3,2
Çok su içme	1	1,1
Düzensiz adet görme	1	1,1
İdrar kaçırma	1	1,1
Kabızlık	1	1,1
Nöbet geçirme	1	1,1
Yürüyememe	1	1,1
Sık idrar yapma	1	1,1
Nefes darlığı	1	1,1
Primer amenore	1	1,1

Overde yerleşimli tümörü olan olgulardan 17'si (%68,0) karın ağrısı şikayetiyle başvurdu. Overde yerleşmiş tümörü olan olgularda 9 olguya (%36,0) tanı anında over torsiyonu da eşlik etmekteydi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş tümörü olan olgulardan biri yürüyememe şikayetiyle başvurdu, geriye kalan olgularda kitle yakınması mevcuttu. Anterior mediastende tümör saptanan olguda tanı anında vena cava superior sendromu mevcut idi.

Olguların primer tümör yerleşim yerine göre dağılımı incelendiğinde 31 (%33,3) olgunun sakrokoksigeal bölgede, 25 (%26,8) olgunun overde, 24 (%25,8) olgunun testiste, 7 (%7,5) olgunun abdomende, 2 (%2,1) olgunun MSS'de yerleştiği görüldü. Bir olgu karaciğer, bir olgu sürrenal bez, bir olgu anterior mediasten, bir olgu da spinal bölgede yerleşmiş idi. Olguların primer tümör yerleşim yerine göre dağılımı Şekil 10'da verilmiştir.

Şekil 10: Tümörlerin Primer Yerleşim Yerleri



Olgular primer yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde 44 (%47,3) olgunun ekstragonadal, 49 (%52,7) olgunun gonadal yerleşmiş olduğu görüldü. Germ hücreli tümörlerde cinsiyetlerin dağılımı tümörün yerleşimine göre farklılık gösteriyordu. Ekstragonadal yerleşimli tümörlerin 31'i (%70,4) kız olgular idi. Ekstragonadal yerleşimli tümörler kızlarda daha fazla iken, gonadal yerleşimli tümörlerde cinsiyetler arasında belirgin farklılık yoktu ($p>0,05$). Sakrokoksigeal bölgede yerleşen 31 olgunun 27'si (%87) kız olgulardı. Sakrokoksigeal tümörlerin kızlarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). Abdomende yerleşen 7 olgunun 4'ü (% 57,1) erkek olgulardı.

Over yerleşimli olgulardan 16'sı (%64) sağ overde, 9'u (%36) sol overde yerleşimli idi. Testiste yerleşimli olgulardan 6'sı (%25) sağ testiste, 18'i (%75) sol testiste yerleşimli idi. Bilateral yerleşimli olgu yoktu.

Tablo 15: Primer Yerleşim Yeri Göre Olguların Cinsiyeti

Yerleşim yeri	Erkek	%	Kız	%
Ekstragonadal	13	29,5	31	70,5
Sakrokoksigeal	4	12,9	27	87,1
Abdomen	4	57,1	3	42,9
MSS	1	50	1	50
Diğer	4	100	0	0
Gonadal	24	49	25	51

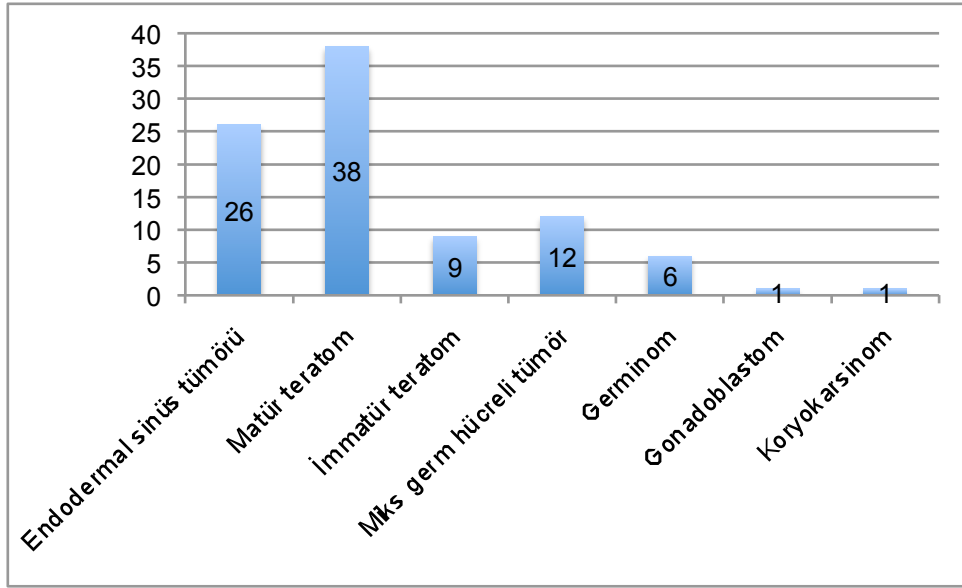
Germ hücreli tümörlerde yerleşim yeri ile yaş arasında yakın bir ilişki vardı. Her lokalizasyona göre hastaların yaş dağılımları Tablo 16'da görülmektedir. Primer yerleşim yerine göre olguların tanı yaşları değerlendirildiğinde sakrokoksigeal yerleşimli olguların 0,3-65,7 ay (ortalama: 11±15,3 ortanca: 2,4 ay), testis yerleşimli olguların 2,6-209,1 ay (ortalama: 68,6±84,1 ortanca: 23,6 ay), over yerleşimli tümörü olan olguların 1,4-215 ay (ortalama: 119±50,3 ortanca:122,4 ay) arasında tanı aldığı görüldü. Sakrokoksigeal bölgede yerleşimli olguların tanı anında diğer olgulardan daha küçük yaşta olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). Overde yerleşimli olgularda testiste yerleşimli olgulardan tanı anında daha yaşlı idi (p=0,028).

Tablo 16: Primer Yerleşim Yerine Göre Olguların Tanı Yaşı

Yerleşim yeri	n	Ortalama±SD (ay)	Ortanca (ay)	Minimum (ay)	Maksimum (ay)
Sakrokoksigeal	31	11,05±15,33	2,5	0,3	65,7
Abdomen	7	95,52±75,77	118,1	7,5	188,2
Testis	24	68,66±84,12	23,6	2,6	209,1
Over	25	119,04±50,33	122,4	1,4	215,1
MSS	2	147,86±52,60	147,9	110,6	185,0
Diğer	4	91,20±88,33	91,0	3,4	179,2

Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş 31 olgunun 16'sı (% 51,6) matür kistik teratom, 8'i (%25,8) endodermal sinus tümörü, 5'i (% 16,1) mikst germ hücreli tümör, 2'si (% 6,4) immatür teratom idi. Overde yerleşmiş 25 olgunun 17'si (% 68) matür kistik teratom, 3'ü (% 12) germinom, 3'ü (%12) immatür teratom, 1'i (%4) mikst germ hücreli tümör, 1'i (%4) gonadoblastom idi. Testiste yerleşmiş 24 olgunun 13'ü (% 54,1) endodermal sinus tümörü, 4'ü (%16,6) mikst germ hücreli tümör, 3'ü (%12,5) matür kistik teratom, 2'si (% 8,3) immatür teratom, 2'si (%8,3) germinom idi. Merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olan 2 olgunun 1'i germinom diğeri endodermal sinus tümörü idi. Abdomen yerleşimli üç olgu endodermal sinüs tümörü idi.

Şekil 11: Olguların Histopatolojilerine Göre Dağılımı



Olgulardan 39'u (%42) beniyin, 54'ü (%58) maliyn idi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş olan olgulardan 16'sı (%51,6) beniyin, 15'i (%48,4) maliyn, overde yerleşmiş olan olgulardan 18'i (%72) beniyin, 7'si (%28) maliyn, testiste yerleşmiş olgulardan 3'ü (%12,5) beniyin, 21'i (%87,5) maliyn idi. En sık beniyin tümör görülen yerleşim %46,1 ile over idi. Maliyn grupta en sık konulan tanı endodermal sinüs tümörü idi.

Olguların histopatolojik dağılımı değerlendirildiğinde otuz sekiz olguda (%40,8) matür kistik teratom, yirmi altı olguda (%28) endodermal sinüs tümörü, on iki olguda (%12,9) mikst germ hücreli tümör, dokuz olguda (%9,68) immatür teratom, altı olguda (%6,45) germinom, bir olguda (%1,08) gonadoblastom, bir olguda (%1,08) koryokarsinom olduğu görüldü. Mikst germ hücreli tümör görülen üç olgu teratom ve endodermal sinüs tümörü, bir olgu anaplastik seminom ve embriyonal karsinom, iki olgu teratom, embriyonal karsinom ve endodermal sinüs tümörü, bir olgu endodermal sinüs tümörü ve adenokarsinom, bir olgu teratokarsinom idi.

Olguların cinsiyetleri ile histopatolojileri birlikte değerlendirildiğinde 56 kız olgunun 31'i (%55,3) matür kistik teratom, 10'u (%17,8) endodermal sinüs tümörü, 7'si (%12,5) mikst germ hücreli tümör idi. 37 erkek olgunun 16'sı (%43,2)

endodermal sinüs tümörü, 7'si (%18,9) matür kistik teratom idi. Matür kistik teratom olan 38 olgunun 31'i (%81,5) kız, 7'si (%18,4) erkek idi.

Tablo 17: Olguların Histopatolojilerinin Cinsiyetlerine Göre Dağılımı

Histopatoloji	Erkek n (%)	Kız n (%)
Endodermal sinüs tümörü	16(43,2)	10(17,8)
Matür teratom	7(18,9)	31(55,3)
İmmatür teratom	5(13,5)	4(7,1)
Mikst germ hücreli tümör	5(13,5)	7(12,5)
Germinom	3(8,1)	3(5,3)
Gonadoblastom	0(0)	1(1,8)
Koryokarsinom	1(2,8)	0(0)

Hayatın ilk yılında görülen 28 germ hücreli tümör olgusunun 17'si (%60,7) matür kistik teratom, 6'sı (%21,4) endodermal sinüs tümörü idi. İlk 5 yılda ise 56 olgu içinde 23'ü (% 41) matür kistik teratom, 22'si (%39,2) endodermal sinüs tümörü olgusu mevcuttu. 13-60 ay arasındaki 28 olgunun 16'sı (%57,1) endodermal sinüs tümörü idi. 61-156 ay arasındaki 20 olgunun 12'si (%60) matür kistik teratom idi. Tümör histopatolojilerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 18'de verilmiştir. Hastaların tanı anındaki yaş grupları ile histopatolojileri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Matür teratom olguları tanı anında 0,3-215 aylık (ortalama: $58,77\pm66,82$ ortanca:21,25 ay), endodermal sinüs tümürlü hastalar 2,4-208,7 aylık (ortalama: $41,76\pm60,9$ ortanca: 21,2 ay), germinomlu hastalar 110,8-115 aylık (ortalama: $157,9\pm30,8$ ortanca: 171 ay) olgulardı. Gonadoblastom olan olgu 178 aylıkken tanı almıştı. Germinom tanılı hastalar diğer germ hücreli tümörlere göre daha ileri yaşta tanı almıştı ($p<0,05$). Mikst germ hücreli tümürlü hastalar, matür teratomlu hastalardan daha yaşlı idi ($p<0,05$).

Tablo 18: Tümör histopatolojilerinin Tanı Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Histopatoloji	0-1 ay n (%)	2-12 ay n (%)	13-60 ay n (%)	61-156 ay n (%)	157-216 ay n (%)
Endodermal sinüs tümörü	0(0)	6(23)	16(61,5)	1(3,8)	3(11,5)
Matür teratom	10(26,3)	7(18,4)	6(15,7)	12(31,5)	3(7,9)
İmmatür teratom	0(0)	3(33,3)	1(11,1)	2(22,2)	3(33,3)
Mikst germ hücreli tümör	0(0)	1(8,3)	5(41,6)	3(25)	3(25)
Germinom	0(0)	0(0)	0(0)	2(33,3)	4(66,6)
Gonadoblastom	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)
Koryokarsinom	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	0(0)

Olguların 0,2-254 ay (ortalama: 62,83±51,97 ortanca: 53,16) takip edildiği görüldü. Kızlarda izlem süresi 0,2-145,4 ay (ortalama: 63,65±47,44 ortanca: 79), erkeklerde izlem süresi 0,4-151 ay (ortalama: 54,70±46,72 ortanca: 35,4) ay olarak hesaplandı.

Olgulardan 87 hastaya (%93,5) tedavi öncesi serum AFP düzeyi bakılabilmiş idi. Tedavi öncesi AFP bakılan 87 olgunun 51'inin (%58,6) AFP'si normal; 36'sının (%41,4) yüksek idi. Tedavi öncesi AFP düzeyleri 0,4-130.000 ng/ml arasında idi. 10.000 ng/ml üzerinde olan 15 olgu vardı.

Tablo 19: Olguların Histopatolojilerine Göre Primer Yerleşim Yeri

Histopatoloji	Sakrokoksigeal n (%)	Abdomen n (%)	Testis n (%)	Over n (%)	MSS n (%)	Diğer n (%)
Endodermal sinüs tümörü	8(25,8)	3(42,8)	13(54,1)	0(0)	1(50)	1(25)
Matür teratom	16(51,6)	1(14,2)	3(12,5)	17(68)	0	1(25)
İmmatür teratom	2(6,4)	1(14,2)	2(8,3)	3(12)	0	1(25)
Mikst germ hücreli tümör	5(16,1)	2(28,5)	4(16,6)	1(4)	0	0(0)
Germinom	0(0)	0(0)	2(8,3)	3(12)	1(50)	0(0)
Gonadoblastom	0(0)	0(0)	0(0)	1(4)	0	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0	1(25)

Endodermal sinüs tümörü olgularının AFP'si 3,5-130.000 ng/ml arasında (ortalama: 20.539,5±35.582,1 ortanca: 1710) idi. Endodermal sinüs tümörü olgularının 21'inde (%84) AFP düzeyi yüksek, mikst germ hücreli tümörlerin 9'unda (%81,8) AFP yüksek olduğu görüldü. Yaşa göre AFP değeri incelendiğinde 0-1 aylık olgular arasında AFP yüksekliği olan yoktu. Yüksek olan olguların çoğunluğu (%51,3) 12-60 ay aralığında idi.

Tablo 20: Histopatolojiye Göre AFP Düzeyleri

Histopatoloji	Normal		Yüksek	
	n	(%)	n	(%)
Endodermal sinüs tümörü	3	(12,5)	21	(87,5)
Matür teratom	35	(100)	0	(0)
İmmatür teratom	3	(33,3)	6	(66,6)
Mikst germ hücreli tümör	2	(18,1)	9	(81,8)
Germinom	6	(100)	0	(0)
Gonadoblastom	1	(100)	0	(0)
Koryokarsinom	1	(100)	0	(0)

Serum AFP düzeyi; gonadal yerleşimli germ hücreli tümörlerde serum AFP düzeyi bakılan 46 olgunun 15'inde (%32,6), ekstragonadal yerleşimli serum AFP düzeyi bakılan 41 olgunun 21'inde (%51,2) yüksek saptandı. Sakrokoksigeal yerleşimli 28 olgunun %46,4'ünde, over yerleşimli 24 olgunun %16,7'sinde, testis yerleşimli 22 olgunun %50'sinde, abdomen yerleşimli 7 olgunun %71,4 serum AFP düzeyi yüksek olduğu görüldü.

Serum AFP düzeyi bakılan olgulardan, evre I 16 olguda 9'unun (%56,3), evre II 17 olguda 10'unun (%58,8), evre III 11 olguda 9'unun (%81,8), evre IV 10 olgudan 8'inin (%80) yüksek olduğu saptandı.

Olgulardan 85 hastaya (%91,3) tedavi öncesi serum β -hCG bakılabilmiş idi. β -hCG düzeyleri 0,1-2.057.360 mIU/mL arasında idi. Bu olgulardan 74'ünün (%87) β -hCG düzeyi normal, 11'inin (%13) β -hCG düzeyi yüksek idi. Bu olguların dördü endodermal sinüs tümörü, üçü mikst germ hücreli tümör, ikisi germinom, biri immatür teratom, biri koryokarsinom idi. Koryokarsinom olan olgunun β -hCG düzeyi 2.057.360 mIU/mL idi.

Tablo 21: Histopatolojiye Göre B-hCG Düzeyleri

Histopatoloji	Normal n (%)	Yüksek n (%)
Endodermal sinüs tümörü	19(82,6)	4(17,3)
Matür teratom	34(100)	0(0)
İmmatür teratom	8(88,8)	1(11,1)
Mikst germ hücreli tümör	8(72,2)	3(27,2)
Germinom	4(66,6)	2(33,3)
Gonadoblastom	1(100)	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	1(100)

Serum β -hCG düzeyi bakılan olgulardan, evre I 14 olgudan biri (% 7,1), evre II 15 olgudan ikisi (%13,3), evre III 11 olgudan beşi (%45,4), evre IV 10 olgudan üçü (%30) yüksek saptanmış idi. Tümörün yerleşim yeri ile β -hCG yüksekliği değerlendirildiğinde testiste yerleşmiş 24 germ hücreli tümör olgusunun dördünde, abdomende yerleşmiş 7 olgunun üçünde β -hCG yüksekliği mevcut idi.

Olguların 76'sında (%81,7) metastaz görülmezken, 17'sinde (%18,3) metastaz izlendi. Hastaların 10'unda (%10,7) akciğer metastazı, 4'ünde (%4,3) karaciğer metastazı, 4'ünde (%4,3) batın metastazı, 4'ünde (%4,3) lenf bezi metastazı saptandı. Bir olguda akciğer ve karaciğer, bir olguda akciğer ve batın, üç olguda çoklu metastaz saptandı.

Tablo 22: Metastaz Görülen Olguların Metastaz Yerleri

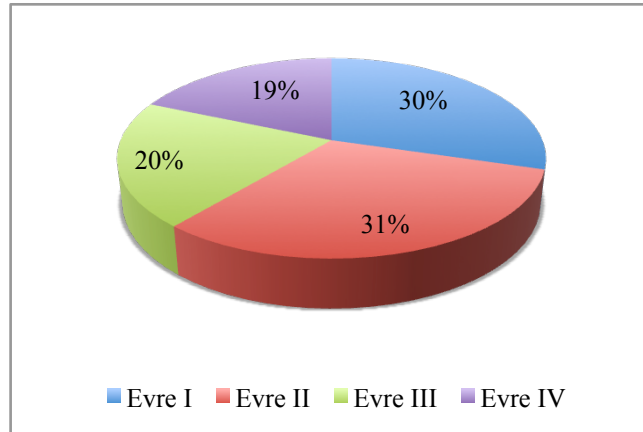
Metastaz Yeri	n	(%)
Akciğer	6	35,3
Akciğer, Karaciğer	1	5,8
Akciğer, Batın	1	5,8
Akciğer, İntrakraniyal, Karaciğer, Batın, Kemik	1	5,8
Batın, Pelvis, Spinal	1	5,8
Karaciğer	2	11,7
Akciğer, Karaciğer, Batın	1	5,8
Lenf Bezi	4	23,5

Tablo 23: Histopatolojiye Göre Metastaz Görülme Durumu

Histopatoloji	Metastaz Olan	
	n=17	%
Endodermal sinüs tümörü (n=26)	8	30,8
İmmatür teratom (n=9)	1	11,1
Mikst germ hücreli tümör (n=12)	5	41,7
Germinom (n=6)	2	33,3
Koryokarsinom (n=1)	1	100

Metastaz olan hastalar histopatolojilerine göre değerlendirildiğinde metastazı olan 17 olgudan 8'inin endodermal sinüs tümörü olduğu görüldü. Endodermal sinüs tümörü olan olguların %30,7'sinde metastaz saptandı. 12 mikst germ hücreli tümör olgusunun 5'inde (%41,6) metastatik hastalık vardı. Germinom olgularından ikisinde metastaz vardı. Koryokarsinom olan olguda akciğer metastazı vardı. Endodermal sinüs tümörü ve immatür teratom olgularda metastaz oranının az olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Şekil 12: Maliyn Olguların Evreleri



Sadece maliyn olan olguların evreleri değerlendirildi. Olguların tanı anındaki evresi değerlendirildiğinde; olguların 16'sının (%30) evre I, 17'sinin (%31) evre II, 11'inin (%20) evre III, 10'unun (%19) evre IV olduğu görüldü.

Tümörlerin histopatolojilerine göre tümör evresi değerlendirildiğinde; mikst germ hücreli tümör olgularının dördünün evre I (%33,3), dördünün evre II (%33,3), birinin evre I (%8,3), üçünün evre IV (%25,1); endodermal sinüs tümörü olgularının sekizinin evre I (%29,7), altısının evre II (%22,2), altısının evre III (%22,2), yedisinin evre IV (%25,9); germinom olgularından birinin evre I (%16,6), dördünün evre II (%66,8), birinin evre III (%16,6) olduğu görüldü. Tümörün evresi ve histopatolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Tablo 24: Maliyn Olguların Histopatolojilerinin Evrelere Göre Dağılımı

Histopatoloji	Evre I n (%)	Evre II n (%)	Evre III n (%)	Evre IV n (%)	Toplam
Endodermal sinüs tümörü	8(30,7)	6(23)	6(23)	6(23)	26
İmmatür teratom	3(33,3)	3(33,3)	3(33,3)	0(0)	9
Mikst germ hücreli tümör	4(33,3)	4(33,3)	1(8,3)	3(25)	12
Germinom	1(16,6)	4(66,6)	1(16,6)	0(0)	6
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	1

Gonadal tümörlerin 12 tanesi evre I (%42,8), 9'u evre II (%32,1), 4'ü evre III (%14,3), 3'ü evre IV (%10,7) idi. Ekstragonadal tümörlerin 4'i evre I (%15,4), 8'i evre II (%30,8), 7'si evre III (%26,9), 7'si evre IV (%26,9) idi. Sakrokoksigeal yerleşimli olguların 2'si (13,3) evre I, 6'sı (%40) evre II, 2'si (%13,3) evre III, 5'i (%33,3) evre IV idi. Over yerleşimli evre IV olgu yoktu.

Tablo 25: Primer Yerleşim Yerinin Evreye Göre Dağılımı

Yerleşim Yeri	Evre I n (%)	Evre II n (%)	Evre III n (%)	Evre IV n (%)	Toplam
Sakrokoksigeal	2(13,3)	6(40)	2(13,3)	5(33,3)	15
Abdomen	2(33,3)	0(0)	4(66,6)	0(0)	6
Testis	11(52,3)	6(28,5)	1(4,7)	3(14,2)	21
Over	1(14,3)	3(42,9)	3(42,9)	0(0)	7
MSS	0(0)	1(50)	1(50)	0(0)	2
Diğer	0(0)	1(33,3)	0(0)	2(66,7)	3

Hastaların 4'ü hariç hepsine gerek histopatolojik tanı gerekse tedavi amaçlı cerrahi uygulandı. Pineal bölgede yerleşimli bir olguda tanı biyopsi ile konmuş idi. Üçüncü ventrikül ve aquaduktus yerleşimli bir olguda tanı, serumda ve beyin omurilik sıvısında AFP yüksekliğinin gösterilmesiyle konmuş idi. Batında kitlesi olan bir hasta biyopsiyle tanı almıştı. Bu hasta tedavisi devam etmekte iken takipten çıkan bir olguydu. Diğer olgu ise sakrokoksigeal yerleşimli fakat rektal bölgeye uzanmış kitlesi olan olguydu, tanısı biyopsi ile kondu. Biyopsiyle histopatolojik tanısı konmuş 14 hastaya KT sonrasında cerrahi tedavi uygulandı. Nüks olan olgulardan 5'ine (%62,5) cerrahi uygulandı. Metastazı olan hastalar içinde, 6 olguya (%35,3) metastaza yönelik cerrahi uygulandı.

Cerrahi uygulanan hastalardan 79'una (%88,8) total rezeksiyon uygulandı. Parsiyel rezeksiyon uygulanan olgulardan 5'i (%50) sakrokoksigeal bölgede, 1'i (%10) testiste, 1'i (%10) karaciğerde, 1'i (%10) abdomende, 1'i (%10) anterior mediastende, 1'i (%10) surrenal bölgede idi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşimli 31 olgudan 26'sına (%83,9) total cerrahi uygulandı.

Cerrahi sonrası olguların 46'sının (%51,7) tedavisine kemoterapi ile devam edilirken; 43'üne (%48,3) ek tedaviye gerek duyulmadı. Hastalara ortalama 4 siklus (2-14) sisplatin bazlı kemoterapi verildi. Matür teratom olgularının kemoterapi almadığı, immatür teratom olgularından ise iki olgunun kemoterapi almadığı, dört olgunun BEP protokolü aldığı, üç olgunun ise VAC (vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid) protokolleri aldığı görüldü. VAC alan olgularda histopatolojisinde rabdomyosarkomatöz diferansiyasyon mevcut idi. Endodermal sinüs tümörü olan olgulardan üçünün kemoterapi almadığı, 23 olgunun ise tedavisine BEP protokolü ile başlandığı görüldü. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen, nüks olan olgulara İCE, VİP, JEB protokolleri uygulandı. İCE uygulanan 9 olgu, VİP uygulanan 4 olgu, JEB uygulanan 1 olgu vardı. Endodermal sinüs tümörü olan bir olguda cerrahi, BEP, İCE protokolleri sonrası devam eden hastalık olması sebebiyle KİT uygulandı. Kemoterapi almayan olguların hepsi evre I gonadal yerleşimli total rezeksiyon yapılmış olan tümörlerdi. Germinom olan olguların tamamı ve koryokarsinom olan bir olgu kemoterapi almış idi. Olgulardan birinde etoposide bağlı allerjik reaksiyon gelişti.

Beş (%5,4) olguya radyoterapi verildi. Radyoterapi alan hastalardan biri endodermal sinüs tümörü, biri germinom, biri immatür teratom, ikisi mikst germ hücreli tümör idi. Üç olgu primer tümör bölgesine, bir olgu metastaza, bir olgu rekürren tümöre yönelik RT aldı. Bir olguda palyatif beyin ve kemik metastazlarına RT uygulandı. Olgulardan ikisi MSS yerleşimli idi. Radyoterapi alan olgulardan ikisi evre IV, biri evre III, ikisi evre II idi. Hastalara 35-45 Gy dozları arasında RT uygulandı. MSS yerleşimli tümörlerin tamamı, sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerden 2'sine (%6,5) RT uygulandı. Radyoterapi alan olgulardan ikisine total rezeksiyon, birine parsiyel rezeksiyon yapılmıştı. Diğer iki hastaya cerrahi uygulanmamıştı. 2006 yılından sonra radyoterapi verilmiş olgu yoktu.

Olgulardan 8'inde (%8,6) nüks izlendi. Olgularda nüks 5-16 ayda (ortalama: 10,4±3,8;ortanca: 10,1) görüldü. Nüks olan olguların 5'i (%62,5) endodermal sinüs tümörü, 3'ü (%37,5) mikst germ hücreli tümör idi. Nüks olan olgulardan 7'si (%87,5) ekstragonadal, 1'i (%12,5) gonadal yerleşimli idi. Nüks olan olgulardan 6'sı (%75) sakrokoksigeal bölgede, 1'i (%12,5) testiste, 1'i (%12,5) abdomende yerleşmiş idi.

Tablo 26: Olguların Histopatoloji ve Yerleşim Yerine Göre Nüks Görülme Durumu

	Nüks Olan	
	n=8	%
Histopatoloji		
Endodermal sinüs tümörü (n=26)	5	19,2
Mikst germ hücreli tümör (n=12)	3	25
Yerleşim Yeri		
Sakrokoksigeal (n=31)	6	19,3
Abdomen (n=7)	1	14,2
Testis (n=24)	1	4,2

Endodermal sinüs tümörü olan olgulardan 5 olguda (%19,2), mikst germ hücreli tümör olgularından 3'ünde (%25) nüks saptanmış idi. Sakrokoksigeal

bölgede yerleşmiş olan olgulardan 6'sında (%19,3), abdomende yerleşmiş olan olgulardan 1'inde (%14,2), testiste yerleşmiş olan olgulardan 1'inde (%4,2) nüks mevcut idi. Sakrokoksigeal bölgede nüks olan olgulardan birinde ilk cerrahi sırasında koksiks çıkarılmamış idi. Sakrokoksigeal tümörlerde nüks fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).

Nüks görülen olgulardan 3'ü evre IV, 2'si evre III, 2'si evre II, 1'i evre I idi. Nüks olan olgulardan biri radyoterapi almış idi. Metastaz görülen 17 olgudan 5'inde (%29,4) nüks görülürken, 12'sinde (%70,6) nüks görülmedi. Nüks görülmesi ile metastatik hastalık arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Nüks olan olgulardan 6'sına (%75) total rezeksiyon, 2'sine (%25) parsiyel rezeksiyon yapılmış idi. Nüks görülme durumu ile yaş, cinsiyet, tümörün yeri, histopatolojisi ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Hastaların izleminde karşılaşılan toksik etkiler incelendiğinde toplamda dokuz (%9,7) olguda toksisite görüldü. Beş olguda ototoksisite, bir olguda ototoksisite ve nefrotoksisite, iki hastada diyabetes insipidus, bir hastada gaita inkontinansı görüldü. Toksisite gelişen olgulardan 4'ü endodermal sinüs tümörü, 3'ü mikst germ hücreli tümör, 1', germinom, 1'i immatür teratom olgularıydı. Bu olguların tamamı kemoterapi, üçü radyoterapi almıştı. Olgulardan biri nüks olan olguydu.

Olguların son durumlarına bakıldığında 79 olgunun (%84,9) remisyonda izlendiği, 3 olgunun (%3,2) exitus olduğu, 1 olgunun (%1,1) hastalıklı olarak izlendiği görüldü. Tedaviyi terk eden 10 olgu (10,7) olmuş idi. Bu olgulardan 4'ünün hastalıklı olarak, 6'sının hastaliksız olarak tedaviyi terk ettiği görüldü. Bu olgulardan dördüne telefonla ulaşılabildi, genel durumlarının iyi olduğu öğrenildi, kontrole çağrıldı.

Olguların histopatolojisine göre son durumlarına bakıldığında eksitus olan 3 olgunun ikisi endodermal sinüs tümörü, birisi mikst germ hücreli tümör idi. Eksitus olan olguların tamamı sakrokoksigeal yerleşimli kız olgular idi. Tanı anındaki yaşları 2, 21,30 ay idi. Biri yürüyememe, diğer ikisi kitle yakınması ile başvurmuş idi. Eksitus olan olguların hepsinde AFP yüksekliği vardı. β -hCG yüksekliği olan olgu yoktu. Eksitus olan olgulardan birine total rezeksiyon, ikisine parsiyel rezeksiyon

uygulanmış idi. Eksitus olan olgulardan biri radyoterapi almış idi. Eksitus olgularının tamamı nüks olan olgulardı ve nüks tümöre cerrahi uygulanmıştı. İki olguda akciğer metastazı, bir olguda batın, pelvis, spinal metastaz vardı. Bir olguya ise metastaza yönelik cerrahi uygulanmıştı.

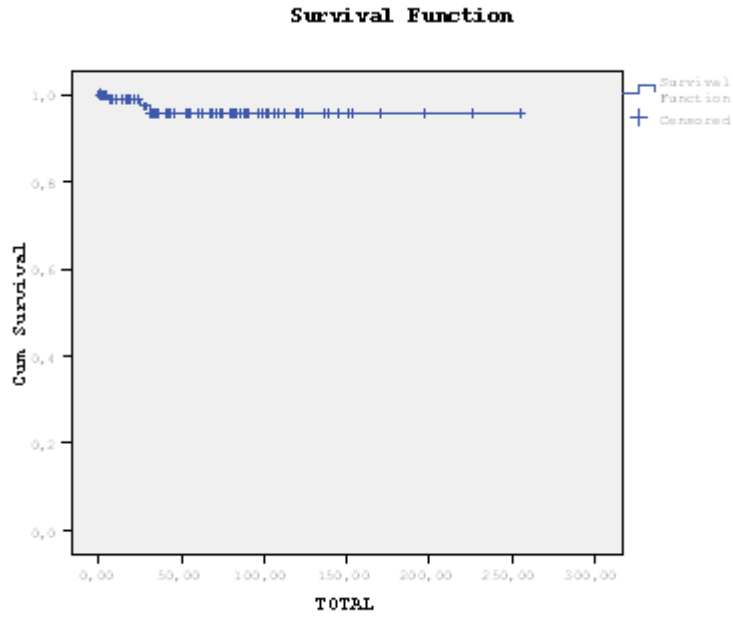
Tablo 27: Histopatolojiye Göre Olguların Son Durumları

Histopatoloji	Hastalısız Terk n (%)	Hastalıklı Terk n (%)	Hastalıklı Yaşıyor n (%)	Remisyonda n (%)	Exitus n (%)
Endodermal sinüs tümörü	2(7,7)	1(3,8)	0(0)	21(80,8)	2(7,7)
Matür teratom	4(10,5)	0(0)	0(0)	34(89,5)	0(0)
İmmatür teratom	0(0)	0(0)	0(0)	9(100)	0(0)
Mikst germ hücreli tümör	0(0)	3(25)	1(8,3)	7(58,3)	1(8,3)
Germinom	0(0)	0(0)	0(0)	6(100)	0(0)
Gonadoblastom	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)
Koryokarsinom	0(0)	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)

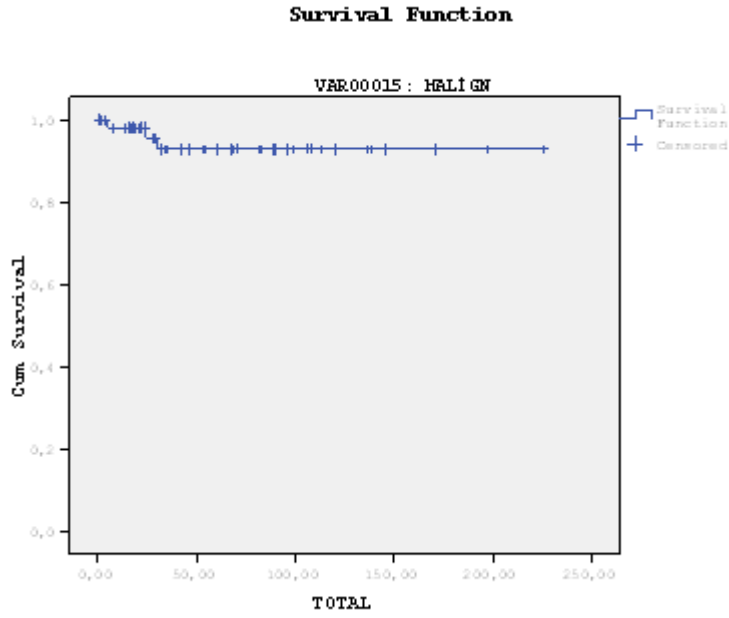
Endodermal sinüs tümörü olgularından 22'si (%84,6) remisyonda, 2'si hastalısız terk, 1'i hastalıklı terk idi. Germinom olgularının tamamı remisyonda idi. Mikst germ hücreli tümör olgularından 7'si remisyonda, 3'ü hastalıklı terk, 1'inin ise tedavisi devam etmekte idi. Matür kistik teratom olgularından 34'ü remisyonda iken 4'ü hastalısız terk idi.

Tüm germ hücreli tümörlerin (beniyn olgular dahil) genel sağkalım yüzdesi %95,8 olarak saptandı. Maliyn olgulardan 3 olgunun eksitus olduğu ve toplam sağkalım yüzdesinin %92,7 olduğu saptandı. Maliyn olgulardan 8'inde nüks gözleendiği, bunların olaysız sağkalım yüzdesinin %84,2 olduğu saptandı. Eksitus ve nüks sayısı düşük olduğu için alt gruplara göre sağkalım analizi yapılamamıştır.

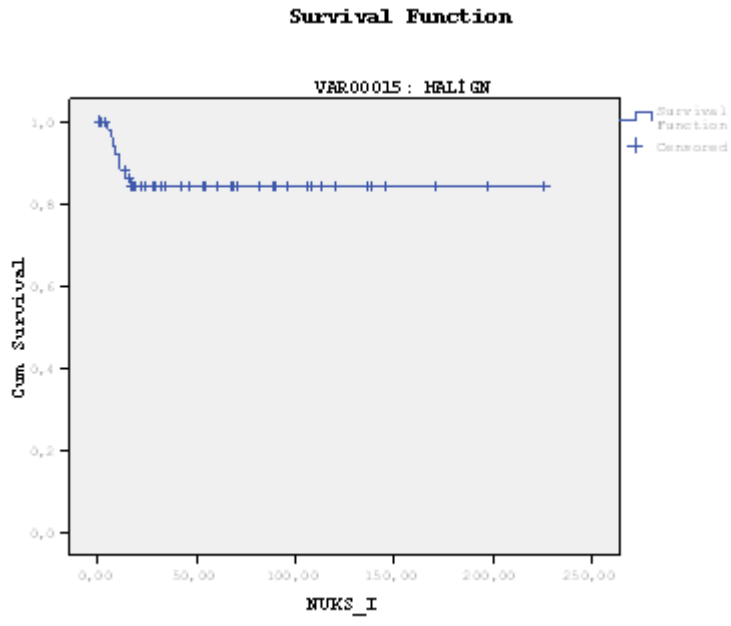
Şekil 13: Beniyv ve maliyn olguların toplam sağkalım grafiği



Şekil 14: Maliyn olguların toplam sağkalımı



Şekil 15: Maliyn olguların olaysız sağkalm grafiği



TARTIŞMA

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin %0,5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı Kıbrıs, İtalya, Fransa'da sırası ile 170, 158, 135,6 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de bu oran milyonda 115,6 olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde SEER serisinde milyonda 153,3'dür (137,138,139).

Germ hücreli tümörler çocukluk çağı kanserleri içinde nadir görülen tümörlerdir ve tüm maliyn tümörlerin %2-3'ünü oluştururlar (128). Türk Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği'nin kayıt sistemine göre 2002-2008 yılları arasında germ hücreli tümör insidansı %4,7 olarak bulunmuştur. 2009-2014 yılları arasındaki verilere göre bu oran %5,93 olarak bulunmuştur (10).

Amerika Birleşik Devletleri ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde birinci sırada olmasada ilk dört sıra içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemiz içinde üst sıralara çıkma eğilimindedir (137,138,139). Bununla birlikte, tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu, erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir. Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri ile tedavi ve izlemlerinin retrospektif analizi amaçlanmıştır.

Germ hücreli tümörlerin yıllara göre dağılıma bakıldığında son yıllarda gelen olguların daha çok gonad yerleşimli olduğu görülmektedir. *Arora ve ark.* İngiltere'de tüm yaş grupları arasında 33.364 GHT olgusunu değerlendirdiği çalışmada yıllar geçtikçe testiküler, overyan ve MSS GHT'lerinin insidansında artış olduğu fakat abdomen, mediasten, toraks ve pelviste yerleşimli GHT'lerde artış olmadığını göstermiştir (140). *Smith ve ark.'nın* 1973-2002 yılları arasında Amerika'da yaptığı çalışmada kızlarda yıllar içinde germ hücreli tümör insidansının düştüğünü göstermiştir (141). Bizim çalışmamızda yıllar içinde böyle bir düşüş gözlenmemiştir.

İnterseks durumu olan kişilerin gonadlarında (özellikle gonadal disgenezis ve Y kromozomu ya da 46 XY/45 X0 mozaizizm) gonadoblastom gelişme riski artmıştır. İnmemiş testiste de maliynite riski artmıştır (5,29). Çalışmamızda bir hastada 45,X/46,XY mikst gonadal disgenezi, bir hastada 45,X0/46,XX mozaik gerçek hermafroditizm mevcut idi. Bu hastalardan biri gonadoblastom diğeri immatür teratom olan olguydu. İki hastada inmemiş testis öyküsü vardı, bu olguların histopatolojilerinden biri matür kistik teratom diğeri immatür teratom idi. MSS'de yerleşimli germinom olan bir olguda Poland Sendromu mevcut idi. Literatürde iki durumun birlikte görüldüğü başka olgu yoktu.

Olguların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde hastaların %26,8'i kalçada şişlik, %24,7'si testiste şişlik, %20,4'ü karın ağrısı, %11,8'i karında şişlik şikayetiyle başvurduğu görüldü. Toplamda hastaların %66,6'sı kitle yakınmasıyla başvurdu. *Demirtaş ve ark.*'nin çalışmasında benzer şekilde olguların %60,4'ü kitle yakınması ile başvurmuş idi (142). *Nguyan ve ark.* 2008-2013 yılları arasında ekstrakraniyal germ hücreli 168 olguyu incelediği çalışmada hastaların hastaların %41,7'si testiste şişlik, %30,6'sı karında şişlik, %25'i karında kitle, %11,1'i kalçada şişlik, %8,3'ü defekasyon ve üriner şikayetlerle başvurduğu belirtilmiştir (143). Bu farklılık tümörün yerleşim yerine göre başvuru şikayetinin farklılık göstermesiyle açıklanabilir.

Testis tümörlerinde ana yakınma testiste ağrısız şişliktir (5). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak testiste yerleşimli tümörü olan hastaların %95,8'i testiste şişlik sebebiyle başvurmuş idi. Bir hasta düşmeyen ateş şikayetiyle başvurup fizik muayenesinde kitle saptanan hasta idi.

Overde yerleşimli tümörü olan olgulardan %68'i karın ağrısı şikayetiyle başvurmuştu. Overde yerleşmiş tümörü olan olgulardan %36'sına tanı anında over torsiyonu da eşlik etmekteydi. *Yang ve ark.*'nin overyan germ hücreli hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %81,8'inde başvuru sırasında karın ağrısı, %58,4'ünde karında şişkinlik vardı. Çalışmamızla benzer şekilde hastalardan %15,3'üne over torsiyonu eşlik etmekteydi (144). Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş tümörü olan olgulardan biri yürüyememe şikayetiyle başvurdu, geriye kalan olgularda kitle yakınması mevcuttu. Anterior mediastende tümör saptanan olguda tanı anında vena

cava superior sendromu mevcut idi. Literatürde benzer olgular mevcuttur (145,146). *Yalçın ve ark.* 1973-2011 yılları arasındaki 24 mediastinal germ hücreli çocuk olguda yaptığı çalışmada hastalar nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı, ateş ve göğüs ağrısı şikayetleriyle başvurduğu raporlanmıştır (147).

İncelenen olguların tanı anındaki yaşı 10 gün ile 17 yıl 10 ay arasında idi. Yaş dağılımına bakıldığında olguların büyük kısmının 5 yaş altında (%60,2) tanı aldığı görüldü. *Nguyen ve ark.* 2008-2013 yılları arasında ekstrakraniyal germ hücreli 168 olguyu incelediği çalışmada çalışmamızla benzer şekilde hastaların %78,6'sı 5 yaşından küçük idi (143). Olguların %40,66'sı erkek, %59,34'ü kız idi. Erkek/Kız oranı 0,68 idi. Kız olgular, erkek olgulara göre istatistiksel olarak daha çok sayıda idi ($p=0,002$). Bulgular *Demirtas ve ark.* çalışması ile uyumlu idi (142).

Olguların %10,8'i yenidoğan döneminde tanı almış idi. Hastanemize yenidoğan döneminde başvurmuş olan 10 hastada tümör histolojik olarak beniyndi, ve tümünün sakrokoksigeal bölgede yerleştiği görüldü. Yenidoğan döneminde başvuran hastalarda Erkek/Kız oranı 1/4 idi. *Swamy ve ark.* çalışmasında konjenital sakrokoksigeal teratomların %10'u maliyn histolojide idi ve Erkek/Kız oranı benzer şekilde 1/4 olarak belirtilmiştir (148).

Olgular primer yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde %47,3'ünün ekstragonadal, %52,7'sinin gonadal yerleşmiş olduğu görüldü. *Harms ve ark.* çalışmasında benzer şekilde gonadal tümörler %54,1, ekstragonadal tümörler %45,9 olarak belirtilmiştir (149).

Germ hücreli tümörlerin en sık yerleştikleri bölge sakrokoksigeal bölgedir (5#). Bizim çalışmamızda bu oran %33,3 idi. Olgulardan %26,8'i overde, %25,8'i testiste, %7,5'u abdomende, %2,1'i MSS'de yerleşmekte idi. Bir olgu karaciğer, bir olgu sürrenal bez, bir olgu anterior mediasten, bir olgu da spinal bölgede yerleşmiş idi. Literatürde nadir olarak dil, tonsil, ileum, mezenter, vulva, anorektal bölge, orbita, gastrik bölgede yerleşimli olgular mevcuttur (43). Çalışmamızda tümörlerin yerleştikleri bölge literatür bilgisiyle uyumlu olmakla birlikte nadir görülen baş lokalizasyonlarda olgu yoktu. Bulgular *Schneider ve ark.* Almanya'da 1442 çocuk ve adolesanda yaptığı çalışma ile uyumlu idi (3). *Marsden ve ark.* yaptıkları çalışmada

tüm gem hücreli tümörlü hastaların %33'ü over, %23'ü sakrokoksigeal, %18'i testis, %9'u MSS yerleşimli olarak belirtilmiştir (150). *Billmire ve ark.* 36 maliyn mediastinal germ hücreli çocukta yaptığı çalışmada olguların %94,4'ü anterior mediastende, %5,6'sı intraperikardiyal yerleşimli olarak belirtilmiştir (151).

Over yerleşimli olgulardan %64'ü sağ overde, %36'sı sol overde yerleşimli idi. Testiste yerleşimli olgulardan %25'i sağ testiste, %75'i sol testiste yerleşimli idi. *Backer ve ark.* 66 overyan germ hücreli çocuk hastada yaptığı çalışmada %53 olgunun sağ, %42,4 olgunun sol, %4,6 olgunun bilateral yerleşmiş idi (109). Çalışmamızda bilateral yerleşimli olgu yoktu. Literatürde bizim çalışmamızdan farklı olarak testis tümörleri sağ tarafta daha sık ve bilateral tutulum %1-5 arasındadır (152,153).

Olgulardan %42'si beniyin, %58'i maliyn idi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş olan olguların %51,6'sı beniyin, %48,4'ü maliyn, overde yerleşmiş olan olgulardan %72'si beniyin, %28'i maliyn, testiste yerleşmiş olgulardan %12,5'i beniyin, %87,5'i maliyn idi. En sık beniyin tümör görülen yerleşim %46,1 ile over idi. Maliyn grupta en sık konulan tanı endodermal sinüs tümörü idi. *Harms ve ark.* 170 olguluk serisinde olguların %30,6'sı beniyin, %17,6'sı olası maliyn, %51,8'i maliyn olarak raporlanmıştır (149). *Vaysse ve ark.* 1976-2009 yılları arasında 75 overyan germ hücreli çocuk hastayı incelediği çalışmada olgulardan %77,3'ü beniyin, %22,7'si maliyn olarak raporlanmıştır (154). Bulgular bizim çalışmamızla benzerdir.

Olguların histopatolojik dağılımı değerlendirildiğinde olguların %40,8'i matür kistik teratom, %28'i endodermal sinüs tümörü, %12,9'u mikst germ hücreli tümör, %9,68'i immatür teratom, %6,45'i germinom, %1,08'i gonadoblastom, %1,08'i koriokarsinom idi. *İnce ve ark.nın* çalışmasında olguların %27'si matür teratom, %15'i immatür teratom, %8'i germinom, %8'i embriyonal karsinom, %8'i yolk sak tümörü, %22'si mikst germ hücreli tümör, %8'i disgerminom, %4'ü endodermal sinüs tümörü olarak belirtilmiştir (155). Bizim çalışmamızda matür kistik teratom olgusu daha fazla idi. Embriyonal karsinom olan olgu ise yoktu. Pediatrik germ hücreli tümörlerin %25'inde birden fazla histolojik alt tip görülebilmektedir (4). Çalışmamızda 93 olgunun 12'sinde mikst germ hücreli tümör izlendi. *Schneider ve*

ark. Almanya'da yaptığı çalışmada olguların %12,7'si mikst germ hücreli tümör olarak görülmüştür (3).

Germ hücreli tümörlerde cinsiyetlerin dağılımı tümörün yerleşimine göre farklılık gösteriyordu. Ekstragonadal yerleşimli tümörler kızlarda daha fazla iken (%70,4'ü), gonadal yerleşimli tümörlerde cinsiyetler arasında belirgin farklılık yoktu. Sakrokoksigeal tümörlerin kızlarda fazla olması (%87'si) istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). *Harms ve ark.* çalışmasında da benzer şekilde sakrokoksigeal yerleşimli GHT'ler kızlarda erkeklerden sayıca fazla görülmüştür (156).

Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş olguların % 51,6'sı matür kistik teratom, %25,8'i endodermal sinus tümörü, % 16,1'i mikst germ hücreli tümör, % 6,4'ü immatür teratom idi. *Yoshida ve ark.* Japonya'da 289 sakrokoksigeal germ hücreli tümör olgusunu incelediği çalışmada olgulardan %67,1'i matür teratom, %16,3'ü immatür teratom, %16,6'sı endodermal sinüs tümörü idi (157). *Niramis ve ark.*'nın 1998-2012 yılları arasında sakrokoksigeal bölgede yerleşimli tümörü olan 57 olguluk serisinde hastaların %72'si matür teratom, %7'si immatür teratom, %10,5'i maliyn teratom, %10,5'i endodermal sinüs tümörü idi (158). Bu çalışmalarda olguların büyük çoğunluğunun matür teratom olduğu dikkat çekmektedir. *Nguyan ve ark.* çalışmasında benzer şekilde sakrokoksigeal yerleşimli olguların %55,6'sı matür teratom olarak belirtilmiştir (143).

Overde yerleşmiş olguların %68'i matür kistik teratom, %12'si germinom, %12'si immatür teratom, %4'ü mikst germ hücreli tümör, %4'ü gonadoblastom idi. *Yang ve ark.nın* 137 overyan germ hücreli hastada yaptığı çalışmada olguların %56,9'u matür teratom, %37,2'si endodermal sinüs tümörü, %4,4'ü immatür teratom, %0,7'si disgerminom, %0,7'si embriyonal karsinom idi (144).

Testiste yerleşmiş olgulardan %54,1'i endodermal sinus tümörü, %16,6'sı mikst germ hücreli tümör, %12,5'i matür kistik teratom, %8,3'ü immatür teratom, %8,3'ü germinom idi. *Schmidt ve ark.* 260 testiküler germ hücreli tümörlü olguda yaptığı çalışmada benzer şekilde olguların %53,8'i endodermal sinüs tümörü, %15,4'ü matür teratom, %7,3'ü immatür teratom, %23,5'u embriyonal karsinom, koryokarsinom ve mikst germ hücreli tümörlerden oluşmaktaydı (159). *Nguyan ve ark.* çalışmasında

benzer şekilde testiste yerleşimli olgulardan %56,5'i endodermal sinüs tümörü idi (143).

Merkezi sinir sisteminde yerleşmiş olan iki olgunun biri germinom diğeri endodermal sinüs tümörü idi. Abdomen yerleşimli üç tümör endodermal sinüs tümörü idi. Anterior mediasten yerleşimli olgu immatür teratom idi. *Yalçın ve ark.* çalışmasında mediastinal yerleşimli olgulardan %54,2'si matür teratom, %16,7'si endodermal sinüs tümörü, %16,7'si immatür teratom ve %4,2'sini embriyonal karsinom, teratokarsinom ve maliyn teratomdan oluştuğu belirtilmektedir (147).

Yolk sak tümörler AFP üreten major tümör grubu olmakla birlikte bazı embriyonal karsinom ve immatur teratomlarda düşük seviyelerde AFP salgılayabilirler (61). Tedavi öncesi AFP bakılan olguların %58,6'sının AFP'si normal; %41,4'ünün yüksek idi. Endodermal sinüs tümörü üç olguda AFP yüksekliği yoktu. AFP yüksekliği görülen immatür teratomlu olgulardan ikisine tanı biyopsiyle konmuştu. Diğer tümör komponentleri biyopsi alanında görülmemiş olabilir. Matür teratom ve germinom olgularında AFP yüksekliği yoktu.

Curto ve ark. çalışmasında 10.000 ng/ml'nin üzerindeki olguların AFP düzeyi daha düşük olgulara göre daha düşük sağkalım oranları belirtilmektedir (160). Çalışmamızda 10.000 ng/ml'nin üzerinde olan 15 olgu vardı.

β -hCG koryokarsinom tarafından salgılanır. Germinom ve embriyonal karsinomlarda da düşük seviyelerde salgılanabilir (61). Olgulardan % 87'sinde β -hCG düzeyi normal, % 13'ünde β -hCG düzeyi yüksek idi. Bu olguların dördü endodermal sinüs tümörü, üçü mikst germ hücreli tümör, ikisi germinom, biri immatür teratom, biri koriokarsinom idi. Koriokarsinom olan olgunun β -hCG düzeyi 2.057.360 idi. Endodermal sinüs tümörü olan olgulardan birinde β -hCG düzeyi 6,5 IU/mL (sınırdan yüksek) idi. Saf germinom olgularında β -hCG yüksekliği beklenen bir bulgu değildir. β -hCG yüksekliği saptanan germinom olgulardan birinde tanı biyopsi ile konmuştu. Tümör belirteçlerinde histopatolojisine göre beklenmeyen yükseklikler görülmesi tümör histopatolojik olarak incelenirken kesit atlanması sebebiyle mikst histolojinin fark edilmemesi, ya da total olarak çıkarılamayan

tümörlerde kalan küçük bir maliyn kısım nedeniyle olabilir. Mikst germ hücreli tümör olgu sayımızın literatürden az sayıda olması bunu desteklemektedir.

Mann ve ark. çalışmasında 127 maliyn germ hücreli olgudan 123 olguya serum AFP bakılabilmiş ve bunlardan 115'i yüksek saptanmış. Yine olgulardan 77'sine β -hCG bakılabilmiş ve 19'u yüksek saptanmış (161).

Serum AFP düzeyi; sakrokoksigeal yerleşimli olguların % 46,4'ünde, over yerleşimli olguların % 20,8'inde, testis yerleşimli olguların % 50'sinde, abdomen yerleşimli olguların % 71,4'ünde yüksek saptandı. *Güler ve ark.* 52 testiküler germ hücreli tümör olgusunda yaptığı çalışmada AFP hastaların %87,8, BhCG %48'inde yüksek saptanmıştır (162).

Germ hücreli tümörler en sık olarak lenfojen ve hematojen yol ile yayılır. Testis ve over tümörlerinde lenf bezi tutulumu sık görülür; uzak metastaz en sık akciğer ve karaciğerdir (163). Olgularımızın %81,7'sinde metastaz görülmezken, %18,3'ünde metastaz izlendi. Literatüre bakıldığında hastaların %15-30'unda ilk tanı sırasında uzak organ metastazı vardır (36, 164).

Hastaların %10,7'sinde akciğer metastazı, %4,3'ünde karaciğer metastazı, %4,3'ünde batın metastazı, %4,3'ünde lenf bezi metastazı saptandı. Bir olguda akciğer ve karaciğer, bir olguda akciğer ve batın, üç olguda çoklu metastaz saptandı. *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 olguda kemik tutulumu, on üç olguda ise santral sinir sistemi tutulumu olduğu belirtilmektedir (165). Olgularımızda kemik tutulumu bir olguda izlendi, santral sinir sistemi tutulumu olan olgu yoktu. *Güler ve ark.'nın* 52 testiküler germ hücreli tümör olgusunda yaptığı çalışmada embriyonal karsinom ve endodermal sinüs tümörü olan 2 hastada metastaz saptanmış. Metastaz bölgeleri akciğer ve batın olarak belirtilmiştir (162).

Metastaz olan hastalar histopatolojilerine göre değerlendirildiğinde metastazı olan 17 olgudan 8'inin endodermal sinüs tümörü olduğu görüldü. Endodermal sinüs tümörü olan olguların %30,7'sinde metastaz saptandı. *Cornejo ve ark.* 1918-2014 yılları arasında 33 testiküler endodermal sinüs tümörü çalışmasında hastaların

%24,4'si metastatik hastalığa sahipti (166). 12 mikst germ hücreli tümör olgusunun 5'inde (%41,6) metastatik hastalık vardı. Germinom olgularından ikisinde metastaz vardı. Koryokarsinom olan olguda akciğer metastazı vardı. Matür teratom olan olgularda metastaz yoktu. Endodermal sinüs tümörü ve immatür teratom olgularda metastaz oranının az olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

Sadece maliyn olan olguların evreleri değerlendirildi. Olguların tanı anındaki evresi değerlendirildiğinde; olguların %30'unun evre I, %31'inin evre II, %20'sinin evre III, %19'unun evre IV olduğu görüldü. *Nguyan ve ark.* 2008-2013 yılları arasında ekstrakraniyal germ hücreli 168 olguyu incelediği çalışmada hastaların %48,2'si evre I, %38'i evre II, %7,7'si evre III, %3,6'sı evre IV ve evrelendirme yapılamayan %2,4 olgu raporlanmıştır (143).

Tümörlerin histopatolojilerine göre tümör evresi değerlendirildiğinde; mikst germ hücreli tümör olgularının %33,3'ünün evre I, %33,3'ünün evre II, %8,3'ünün evre I, %25,1'inin evre IV; endodermal sinüs tümörü olgularının %29,7'sinin evre I, %22,2'sinin evre II, %22,2'sinin evre III, %25,9'unun evre IV; germinom olgularından %16,6'sının evre I, %66,8'inin evre II, %16,6'sının evre III olduğu görüldü. Tümörün evresi ve histopatolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

Over yerleşimli olguların %14,3'ü evre I, %42,9'u evre II, %42,9'u evre III idi Over yerleşimli evre IV olgu yoktu. *Backer ve ark.* 66 overyan germ hücreli çocuk hastada yaptığı çalışmada benzer şekilde olgulardan % 78,8'i evre I, %6'sı evre II, %9,1'i evre III, %1,5'i evre IV saptanmış (109). *Billmire ve ark.* 131 primer overyan yerleşimli germ hücreli tümörlü olguda yaptıkları çalışmada olguların %44,3 ile evre III, %31,3 ile evre I idi (73).

Germ hücreli tümör olgularının tedavisinde ilk yaklaşım cerrahi rezeksiyondur. Olgularımızın 4'ü hariç hepsine gerek histopatolojik tanı gerekse tedavi amaçlı cerrahi uygulandı. Pineal bölgede yerleşimli bir olguda tanı biyopsi ile konmuş idi. Üçüncü ventrikül ve aquaduktus yerleşimli bir olguda tanı, serumda ve beyin omurilik sıvısında AFP yüksekliğinin gösterilmesiyle konmuş idi. Batında kitlesi olan bir hasta biyopsiyle tanı almıştı. Bu hasta tedavisi devam etmekte iken takipten

çıkan bir olguydu. Diğer olgu ise sakrokoksigeal yerleşimli fakat rektal bölgeye uzanmış kitlesi olan olguydu, tanısı biyopsi ile kondu. *Popadiuk ve ark.* 1998-2000 yılları arasında Pollanda'da 95 germ hücreli çocuk olguyu içeren çalışmasında hastaların %88'ne tanı histopatoloji ile, %12'sine görüntüleme ve tümör belirteçleri ile konmuştu (167). Biyopsiyle histopatolojik tanısı konmuş 14 hastaya KT sonrasında cerrahi tedavi uygulandı. Nüks olan olgulardan 5'ine (%62,5) cerrahi uygulandı. Metastazı olan hastalar içinde, 6 olguya (%35,3) metastaza yönelik cerrahi uygulandı.

Cerrahi uygulanan hastalardan %88,8'ine total rezeksiyon uygulandı. Parsiyel rezeksiyon uygulanan olgulardan %50'si sakrokoksigeal bölgede, %10'u testiste, %10'u karaciğerde, %10'u abdomende, %10'u anterior mediastende, %10'u surrenal bölgede idi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşimli olguların %83,9'una total cerrahi uygulandı. *Terenziani ve ark.* 2004-2014 yılları arasında 219 teratomlu çocukta yaptıkları çalışmada hastaların %85'inin total eksizyon, %9'una parsiyel cerrahi uygulanabildiği belirtilmiştir (168).

Cerrahi sonrası tedaviye kemoterapi ve/veya radyoterapi ile devam edilmektedir. Cerrahi sonrası olguların %51,7'sine kemoterapi ile devam edilirken; %48,3'üne ek tedaviye gerek duyulmadı. *Backer ve ark.* hastalardan %83,3'ine sadece cerrahi, %15,2'ine cerrahi ve kemoterapi, %1,5'ine cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulandığını belirtmiştir (109).

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 (169). *Curto ve ark.*'nin 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 cerrahi takiben kemoterapi verilmiştir (160).

Hastalara ortalama 4 siklus (2-14) sisplatin bazlı kemoterapi verildi. Matür teratom olgularının kemoterapi almadığı, immatür teratom olgularından ise iki olgunun kemoterapi almadığı, dört olgunun BEP protokolü aldığı, üç olgunun ise VAC (vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid) protokolleri aldığı görüldü. VAC alan olgularda histopatolojisinde rabdomyosarkomatöz diferansiyasyon mevcut idi. Endodermal sinüs tümörü olan olgulardan üçünün kemoterapi almadığı, 23 olgunun ise tedavisine BEP protokolü ile başladığı görüldü. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen, nüks olan olgulara İCE, VIP, JEB protokolleri uygulandı. İCE uygulanan 9 olgu, VIP uygulanan 4 olgu, JEB uygulanan 1 olgu vardı. Germ hücreli tümörlerde nüks veya ilerleyici hastalık varlığında otolog kök hücre naklinden fayda görülebilir (170). Çalışmamızda endodermal sinüs tümörü olan bir olguda cerrahi, BEP, İCE protokolleri sonrası devam eden hastalık olması sebebiyle KİT uygulandı.

Kemoterapi almayan olguların hepsi evre I gonadal yerleşimli total rezeksiyon yapılmış olan tümörlerdi. Germinom olan olguların tamamı ve koryokarsinom olan bir olgu kemoterapi almış idi.

İntrakraniyal germ hücreli tümörlerin tedavisinde kemoterapi ile birlikte radyoterapide etkindir (106,171). Ekstrakraniyal germ hücreli tümörlerin tedavisinde RT ileri evre, yaygın hastalık ve kemoterapiye yanıtı iyi olmayan olgularda uygulanmaktadır (172,173). Olguların %5,4'üne radyoterapi verildi. Radyoterapi alan hastalardan biri endodermal sinüs tümörü, biri germinom, biri immatür teratom, ikisi mikst germ hücreli tümör idi. Üç olgu primer tümör bölgesine, bir olgu metastaza, bir olgu rekürren tümöre yönelik RT aldı. Bir olguda palyatif beyin ve kemik metastazlarına RT uygulandı. Olgulardan ikisi MSS yerleşimli idi. Radyoterapi alan olgulardan ikisi evre IV, biri evre III, ikisi evre II idi. Hastalara 35-45 Gy dozları arasında RT uygulandı. MSS yerleşimli tümörlerin tamamı, sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerden %6,5'ine RT uygulandı. Radyoterapi alan olgulardan ikisine total rezeksiyon, birine parsiyel rezeksiyon yapılmıştı. Diğer iki hastaya cerrahi uygulanmamıştı. 2006 yılından sonra radyoterapi verilmiş olgu yoktu.

Olgulardan %8,6'sında nüks izlendi. Olgularda nüks 5-16 ayda (ortalama: 10,4±3,8; ortanca:10,1) görüldü. *Curto ve ark.'nın* çalışmasında olguların

%14,7'sinde nüks olduğu belirtilmiştir (160). Nüks olan olguların %62,5'i endodermal sinüs tümörü, %37,5'i mikst germ hücreli tümör idi. Nüks olan olgulardan %75'i sakrokoksigeal bölgede, %12,5'i testiste, %12,5'i abdomende yerleşmiş idi. Demirtaş ve ark.nın çalışmasında benzer şekilde nüks en sık sakrokoksigeal bölgede gösterilmiştir (142).

Endodermal sinüs tümörü olan olguların %19,2'sinde, mikst germ hücreli tümör olgularından %25'inde nüks saptanmış idi. Sakrokoksigeal bölgede yerleşmiş olan olgulardan %19,3'ünde, abdomende yerleşmiş olan olgulardan %14,2'sinde, testiste yerleşmiş olan olgulardan %4,2'sinde nüks mevcut idi. Sakrokoksigeal bölgede nüks olan olgulardan birinde ilk cerrahi sırasında koksiks çıkarılmamış idi. Sakrokoksigeal tümörlerde nüks fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$). *Derikx ve ark.* 2006 yılında Hollanda'da yaptıkları çok merkezli çalışmada sakrokoksigeal germ hücreli tümör olgularında cerrahi sonrası 3 yıl içinde nüks oranı %11 olarak saptanmıştır. Nüks için en önemli risk faktörlerini parsiyel rezeksiyon ve immatür ya da maliyn histoloji olarak saptanmıştır (174). *Yoneda ve ark.* 2013 yılında Japonya'da yaptıkları geniş bir çalışmada sakrokoksigeal yerleşimli hastalardan matür teratomlarda geç nüksü %7,8, immatür teratomlarda %6 olarak saptamışlardır (175).

Metastaz görülen olgulardan %29,4'ünde nüks görülürken, %70,6'sında nüks görülmedi. Nüks görülmesi ile metastatik hastalık arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Nüks olan olgulardan 6'sına (%75) total rezeksiyon, 2'sine (%25) parsiyel rezeksiyon yapılmış idi. Nüks görülme durumu ile yaş, cinsiyet, tümörün yeri, histopatolojisi ve evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0,05$).

Hastaların izleminde karşılaşılan toksik etkiler incelendiğinde toplamda dokuz (%9,7) olguda toksisite görüldü. Beş olguda ototoksisite, bir olguda ototoksisite ve nefrotoksisite, iki hastada diyabetes insipitus, bir hastada gaita inkontinansı görüldü. Toksisite gelişen olgulardan 4'ü endodermal sinüs tümörü, 3'ü mikst germ hücreli tümör, 1', germinom, 1'i immatür teratom olgularıydı. Bu olguların tamamı kemoterapi, üçü radyoterapi almıştı. Olgulardan biri nüks olan olguydu. *Partridge ve ark.* 2014 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yaptıkları çalışmada sakrokoksigeal germ hücreli hastaların takibinde, kronik kabızlık ve fekal

inkontinans gibi anorektal komplikasyonları %29 ve nörojenik mesane, veziköüretal reflü, idrar inkontinansı gibi ürolojik komplikasyonları %33 oranında saptamışlardır (176).

Olguların son durumlarına bakıldığında %84,9'unun remisyonda izlendiği, %3,2'sinin exitus olduğu, %1,1'inin hastalıklı olarak izlendiği görüldü. Tedaviyi terk olguların %10,7'si idi. Bu olgulardan 4'ünün hastalıklı olarak, 6'sının hastaliksız olarak tedaviyi terk ettiği görüldü. *Harms ve ark.* 170 olguluk seride 10 hasta (%19,6) exitus olduğu, 4 hasta (%7,8) hastalıklı yaşamakta olduğu belirtilmiştir (149).

Olguların histopatolojisine göre son durumlarına bakıldığında eksitus olan 3 olgunun ikisi endodermal sinüs tümörü, birisi mikst germ hücreli tümör idi. Eksitus olan olguların tamamı sakrokoksigeal yerleşimli kız olgular idi. Tanı anındaki yaşları 2, 21,30 ay idi. Biri yürüyememe, diğer ikisi kitle yakınması ile başvurmuş idi. Eksitus olan olguların hepsinde AFP yüksekliği vardı. β -hCG yüksekliği olan olgu yoktu. Eksitus olan olgulardan birine total rezeksiyon, ikisine parsiyel rezeksiyon uygulanmış idi. Eksitus olan olgulardan biri radyoterapi almış idi. Eksitus olgularının tamamı nüks olan olgulardı ve nüks tümöre yönelik cerrahi uygulanmıştı. İki olguda akciğer metastazı, bir olguda batın, pelvis, spinal metastaz vardı. Bir olguya ise metastaza yönelik cerrahi uygulanmıştı. *Cornejo ve ark.* 1918-2014 yılları arasında 33 testiküler endodermal sinüs tümörü çalışmasında 24 hasta hastaliksız takipte, 6 hasta eksitus olmuş idi (166). *Popadiuk ve ark.* 1998-2000 yılları arasında Pollanda'da 95 germ hücreli çocuk olguyu içeren çalışmasında 7 hasta progresif hastalıktan eksitus olmuştu (167). *Khaleghnejad-Tabari ve ark.*'nın 44 hastalık germ hücreli tümör serisinde eksitus olan 13 hastanın 8'inin histopatolojik tanısı endodermal sinüs tümörü idi (177).

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 (160). Malogowkin ve ark.'nın sisplatin öncesi dönemde yaptığı çalışmada maliyn germ hücreli tümörlü 54 olguda sağkalım %46, olaysız sağkalım %42 olarak belirtilmektedir (178). Tedavide sisplatin kullanımı ile sağkalım %80'nin üzerine

çıkıştır. İtalyadan Curto ve ark. GHTlerde %82,7 sağkalım %71,4 olaysız sağkalım saptamıştır (160). Bizim de kemoterapi alan olgularımızın tümünde sisplatin içeren protokoller uygulandı. Olgularımızda tüm germ hücreli tümörlerin genel sağkalımı %95,8 olarak saptandı. Maliyn olgularda toplam sağkalım yüzdesi %92,7 saptandı.Maliyn olgularda olaysız sağkalım yüzdesi %84,2 saptandı.Maliyn olgularda olaylı sağkalım yüzdesi %92 saptandı. Eksitus olan olgu sayısının 3 olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için ileri inceleme yapılamamıştır.

Frazier ve ark. 1985-2009 yılları arasında 519 germ hücreli tümör olgusunda yaptığı çalışmada evre IV hastalık, ≥ 11 yaş ve tümör yerinin prognozu kötü etkilediği bulunmuş. AFP ≥ 10.000 olması kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilse de saf endodermal sinüs tümörü olan olgularda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir (179).

Büyükpamukçu ve ark. 1979-2009 yılları arasında takip edilen 59 maliyn sakrokoksigeal teratom olgusunda genel sağkalımı %50,9 olaysız sağkalımı %43,8 olarak saptamış. Tanı anında yükselmiş AFP prognozu olumlu etkilediğini fakat evre, yaş, histopatoloji, metastaz olup olmaması, tümörün genişliğinin ise sağkalım üzerine etkisi olmadığını göstermiştir (180).

Demirtaş ve ark.'nın çalışmasında beş yıllık genel sağkalım yüzdesi % 91,7 olaysız sağkalım yüzdesi %65,9 olarak hesaplanmıştır (142).

Kaatsch ve ark. 1987-2011 yılları arasında Almanya'da 0-14 yaş arası 1366 germ hücreli tümör olgusu arasında 5 ve 20 yıllık sağkalımı %92 ve %90 olarak saptamışlardır (181).

Vaysse ve ark. overyan germ hücreli çocuk hastaları incelediği çalışmada olgulardan %1,3'ü nüks olduğu ve yine %1,3'ü eksitus olduğu belirtilmiştir (154).

Backer ve ark. 66 overyan germ hücreli çocuk hastada yaptığı çalışmada nüks oranı %4,5, eksitus oranı %3 olarak saptanmıştır (109).

Her ne kadar bazı hastaların il dışı merkezlere başvuruları olsa da Orta Karadeniz Bölgesi'nde referans bir merkez olmamız sebebiyle çalışma sonuçlarımızın toplum genelini yansıtabileceği öngörülebilir.

SONUÇ

- Ocak 1984- Kasım 2015 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bölümünde takip ve tedavi edilen 93 germ hücreli olgu çalışmaya alınmıştır.
- Olguların 37'si (%40,66) erkek, 54'ü (%59,34) kız idi. Erkek/Kız oranı 0,68 idi. Kız olgular, erkek olgulara göre istatistiksel olarak daha çok sayıda idi ($p=0,002$)
- Olguların tanı anındaki yaş dağılımları 0,3-215,1 (ortalama: $67,6 \pm 72,01$ ortanca: 27,2) ay olarak izlendi. Olguların 0,2-254 ay (ortalama: $62,83 \pm 51,97$ ortanca: 53,16) takip edildiği görüldü.
- Sakrokoksigeal bölgede yerleşimli olguların tanı anında diğer olgulardan daha küçük yaşta olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Overde yerleşimli olgularda testiste yerleşimli olgulardan tanı anında daha yaşlı idi ($p=0,028$).
- 1 hastanın 45,X/46,XY mikst gonadal disgenezi, 1 hastanın 45,X0/46,XX mozaik gerçek hermafroditizm, 2 hastada inmemiş testis öyküsü vardı.
- Olguların başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde 25 hastanın (%26,8) kalçada şişlik, 23 hastanın (%24,7) testiste şişlik, 19 hastanın (%20,4) karın ağrısı, 11 hastanın (%11,8) karın ağrısı şikayetiyle başvurduğu görüldü.
- Olgular primer yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde 44 (%47,3) olgunun ekstragonadal, 49 (%52,7) olgunun gonadal yerleşmiş olduğu görüldü.
- Olguların primer tümör yerleşim yerine göre dağılımı incelendiğinde 31 (%33,3) olgunun sakrokoksigeal bölgede, 25 (%26,8) olgunun overde, 24 (%25,8) olgunun testiste, 7 (%7,5) abdomende, 2 (%2,1) olgunun MSS'de olduğu görüldü. Bir olgu karaciğer, bir olgu sürrenal bez, bir olgu anterior mediasten, bir olgu da spinal bölgede yerleşmiş idi.
- Olgulardan 39'u (%42) beniyin, 54'ü (%58) maliyn idi. En sık beniyin tümör görülen yerleşim %46,1 ile over idi. Maliyn grupta en sık konulan tanı endodermal sinüs tümörü idi.

- Olguların histopatolojik dağılımı değerlendirildiğinde otuz sekiz olguda (%40,8) matür kistik teratom, yirmi altı olguda (%28) endodermal sinüs tümörü, on iki olguda (%12,9) mikst germ hücreli tümör, dokuz olguda (%9,68) immatür teratom, altı olguda (%6,45) germinom, bir olguda (%1,08) gonadoblastom, bir olguda (%1,08) koriokarsinom olduğu görüldü.
- Endodermal sinüs tümörü olgularının 21'inde (%84) AFP düzeyi yüksek, mikst germ hücreli tümörlerin 9'unda (%81,8) AFP yüksek olduğu görüldü.
- Olgulardan 74'ünün (%87) β -hCG düzeyi normal, 11'inin (%13) β -hCG düzeyi yüksek idi. Bu olguların dördü endodermal sinüs tümörü, üçü mikst germ hücreli tümör, ikisi germinom, biri immatür teratom, biri koryokarsinom idi.
- Olguların 76'sında (%81,7) metastaz görülmezken, 17'sinde (%18,3) metastaz izlendi.
- Olguların tanı anındaki evresi değerlendirildiğinde; olguların 16'sının (%30) evre I, 17'sinin (%31) evre II, 11'inin (%20) evre III, 10'unun (%19) evre IV olduğu görüldü.
- Olgulardan 8'inde (%8,6) nüks izlendi. Sakrokoksigeal tümörlerde nüks fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$).
- Hastaların 4'ü hariç hepsine gerek histopatolojik tanı gerekse tedavi amaçlı cerrahi uygulandı.
- Cerrahi sonrası olguların 46'sına (%51,7) kemoterapi ile devam edilirken; 43'üne (%48,3) ek tedaviye gerek duyulmadı.
- Beş (%5,4) olguya radyoterapi verildi.
- Olguların son durumlarına bakıldığında 79 olgunun (%84,9) remisyonda izlendiği, 3 (ikisi endodermal sinüs tümörü, birisi mikst germ hücreli tümör) olgunun (%3,2) exitus olduğu, 1 olgunun (%1,1) hastalıklı olarak izlendiği görüldü. Tedaviyi terk eden 10 olgu (10,7) olmuş idi. Bu olgulardan 4'ünün hastalıklı olarak, 6'sının hastaliksiz olarak tedaviyi terk ettiği görüldü.

- Tüm germ hücreli tümörlerin genel sağkalımı %95,8 olarak saptandı. Maliyn olgularda toplam sağkalım yüzdesi %92,7 saptandı. Maliyn olgularda olaysız sağkalım yüzdesi %84,2 saptandı. Maliyn olgularda olaylı sağkalım yüzdesi %92 saptandı.
- Türkiye'de 1982'den beri kanser, 'bildirimi zorunlu hastalıklar' listesinde olmasına rağmen, gerçek kanser insidansı konusunda net veriler yoktur. Kanser kayıt sistemleri, kanser ile ilgili çalışmalara temel oluşturması, etyolojik nedenlerin ortaya konması ve kanserlerin önlenmesi için gerekli girişimlerin yapılması yönünden önemlidir.
- Kanserlerin görülme sıklığı ve türlerinin bölgeler arası farklılıklarını ve zamanla değişimini ortaya koymak için her bölgenin kendi çalışmasını yapmasına gerek vardır.
- Her ne kadar bazı hastaların il dışı merkezlere başvuruları olsa da Orta Karadeniz Bölgesi'nde referans bir merkez olmamız sebebiyle çalışma sonuçlarımızın toplum genelini yansıtabileceği öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Ablin A, Isaacs H. Germ cell tumors. In:Pizzo PA, Poplack DG et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1989, third edition, p. 713-731.
2. Christiane H. Mosbech, Bsc, Catherine Rechnitzer, MD, DMSc, Jesper S. Brok, MD, et al. Recent advanced in understanding the etiology and pathogenesis of Pediatric Germ Cell Tumors. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36: 263-270.
3. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. Pediatr Blood Cancer 2004; 42: 169-175.
4. Ries, LAG, Eisner MP, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, National Cancer Institute, 2013, p. 125-137.
5. Karadeniz C. Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri. Pediatrik Onkoloji, Özkan A (edt). Nobel Tıp Kitapevleri, 2009, s. 885-901.
6. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal infants. Pediatr Res 1981; 15: 50-52.
7. Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ cell tumors. In: Pizzo pa, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology, Fifth ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006, p. 1116-1138.
8. ACCIS (Automated Childhood Cancer Information System) verisi <http://www-dep.iarc.fr/accis.html> Son Güncelleme 11/03/2003 Erişim 01/05/2011.
9. Eser SY Türkiye’de kanser insidansı Ulusal Kanser Danışma Kurulu web sitesi <http://www.ukdk.org/pdf/kitap/5.pdf> Erişim 01/05/2011.
10. Kutluk T. Türkiye’de pediatrik kanser kayıtları, XVIII Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Sunumları s. 31.
11. Murray MJ, Nicholson JC. Germ cell tumours in children and adolescent. Pediatrics and Child Health 2009; 20: 109-116.
12. Isaacs Jr H. Congenital and neonatal malignant tumors. A 28-year experience at Children’s Hospital of Los Angeles. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987; 9: 121-129.

13. A. Lindsay Frazier, Christopher Weldon, James Amatruda. Fetal and neonatal germ cell tumors. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2012; 17: 222-230.
14. McKenney JK, Heerema-Mckenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Pathol* Mar 2007; 14: 69-92.
15. Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1048-1051.
16. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 144-158.
17. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012; 14: v1-v49.
18. Jillian R. Mann Germ cell tumors. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, fifth edition, p. 776-795.
19. Basaklar C. *Langman Medikal Embriyoloji*, Palme Yayıncılık, 9.baskı, 2011, s. 331.
20. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, et al. The malignant potential of teratomas in infancy and childhood: the MAKEI experiences in non-testicular teratoma and implications for a new protocol, *Klin PEDIATR* 2006; 218: 309-314.
21. Høie-Hansen CE, Kraggerud SM, Abeler VM, et al. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 2007; 6: 12.
22. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 210-222.
23. Mann JR. Germ cell tumors. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, et al. *Pediatric Oncology*, 3rd ed. Oxford University Press Inc, 2004, p. 433-447.
24. Norris HJ, Zikrin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathological study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37: 2359-2372.
25. X.O. Shu, M.E. Nesbit, J.D. Buckley, et al. An exploratory analysis of risk

factors for childhood malignant germ-cell tumors: report from the Children's Cancer Group (Canada, United States). *Cancer Causes & Control* 1995; 6: 187–198.

26. Z. Chen, P.A. Stewart, S. Davies, et al. Parental occupational exposure to pesticides and childhood germ-cell tumors. *American Journal of Epidemiology* 2005; 162: 858–867.

27. Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis: Perspective derived from a clinicopathologic analysis of twenty-one case. *Hum Pathol* 1982; 13: 700-716.

28. Subbarao P, Bhatnagar V, Mitra DK. The association of sacrococcygeal teratoma with high anorectal and genital malformations. *Aust NZ J Surg* 1994; 64: 214-215.

29. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testes in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 1987; 4: 275-291.

30. Hasle, H.Melemgaard, A, Nielsen, J.et al. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer* 1995; 71: 416-420.

31. Coutin AS, Hamy A, Fondevilla M, et al. [Pure 46XY gonadal dysgenesis] *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25: 792-796.

32. Kota SK, Gayatri K, Pani JP, et al. Dysgerminoma in a female with Turner syndrome and Y chromosome material: A case-based review of literature. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 436-440.

33. Manuel M, Katakayama 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.

34. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res* 2003; 63: 2244-2250.

35. Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ-cell tumors: sex, age, site and histopathology-related differences-a Children Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 134-146.

36. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809-3818.
37. 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: 635-643.
38. Silver SA, Wiley JM, Perlman EJ. DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. *Mod Pathol* 1994; 7: 951-956.
39. 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: 2245-2251.
40. Sonne SB, Perrett RM, Nielsen JE, et al. Analysis of SOX2 expression in developing human testis and germ cell neoplasia. *Int J dev Biol* 2010; 54: 755-760.
41. Siltanen S, Heikkila P, Bielinska M, et al. Transcription factor GATA-6 is expressed in malignant endoderm of pediatric yolk sac tumors and in teratomas. *Pediatr Res* 2003; 54: 542-546.
42. Virchow R. Ueber Die Sakralgeschwulst Des Schliewener Kindes. *Klin Woshenschr* 1869; 46: 132.
43. Isaacs Jr H. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1003-1013.
44. Tapper D, Locke EE. Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg* 1980; 198: 398-410.
45. Filston HC. Hemangiomas, cystic hygromas and teratomas of the head and neck. *Sem Ped Surg* 1985; 3: 147-177.
46. Ein SH, Mancer K, Adeyemi SD: Malignant sacrococcygeal teratoma – endodermal sinus, yolk sac tumor- in infants and children. A 32 year review. *J Pediatr Surg* 1985; 20: 473-477.

47. Sen G, Sebire NJ, Olsen O, Kiely E, Levitt GA. Familial Curranino syndrome presenting with peripheral primitive neuroectodermal tumour arising with a sacral teratoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 172-175.
48. Heerema-McKenney A, Harrison MR, Bratton B, Farrell J, Zaloudek C. Congenital teratoma: a clinicopathologic study of 22 fetal and neonatal tumors. *Am J Surg Pathol* Jan 2005; 29: 29-38.
49. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1115-1124.
50. Kallis P, Treasure T, Holmes S, et al. Exocrine pancreatic function in mediastinal teratoma: an aid to preoperative diagnosis? *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 741-743.
51. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindale A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629-1635.
52. Fredeick JR. Pediatric germ cell tumors. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012; 21: 51-60.
53. Isaacs Jr H. Germ cell tumors. In: Gilbert-Barness EKR, Oligny LL, Siebert JR, editors. *Potter's pathology of the fetus, infant and child*. St Louis Mosby, 2007, p.1690-1709.
54. Nogales F, Talerma A, Kubich-Huch RA, Tavassoli FA, Devouassoux-Shisheboran M. Germ cell tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: IARC, 2003, p. 163-179.
55. Ulbright T, Roth L. Recent developments in the pathology of germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol* 1987; 4: 304-319.
56. Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, et al. Germ cell tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization classification of tumours: tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC, 2004, p. 221-250.

57. Johnson EJ, Crofton PM, Wallace Wh. Infantile choriocarcinoma treated with chemotherapy alone. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 550-557.
58. Hawkins E, Perlman EJ. Germ cell tumors in childhood, morphology and biology. In Parham DM,ed. *Pediatric neoplasia: morphology and biology*. New York: Raven pres, 1996, p. 297.
59. Jordan R, Gauderer M. Cervical teratomas: an analysis, literature review and proposed classification. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 583-591.
60. Manivel J, Reinberg Y, Niehans G, et al. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. *Cancer* 1989; 64: 715-720.
61. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT, et al. Management of germ cell tumors in children: approaches to cure. *Onkologie* 2002; 25: 14-22.
62. Ishiguro T, Tsuchida Y. Clinical significance of serum alpha-fetoprotein subfractionation in pediatric diseases. *Acta Paediatr* 1994; 83: 709-713.
63. Bartlett NL, Freiha FS, Torto FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol clin North Am* 1991; 5: 1245-1260.
64. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 511-515.
65. Kokila Lakhoo. Neonatal teratomas. *Early Human Development* 2010; 86: 643-647.
66. 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: 263-271.
67. Yaris N. Çocukluk çağı germ hücreli tümörleri. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 132-137.
68. Copeland LJ. Malignant gynecologic tumors. In: Sutow WW, Fernbach DJ, Vietti TT (eds): *Clinical Pediatric Oncology*, St. Louise, CV Mosby Co, 1984, p. 652-683.
69. 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: 287-291.

70. Cronen PW, Nagaraj HS. Ovarian tumors in children. *South Med J* 1988; 81: 464-468.
71. Ehren IM, Mahour GH, Isaacs H. Benign and malignant ovarian tumors in children and adolescents. *Am J Surg* 1984; 147: 339-344.
72. Raney RB Jr, Sinclair L, Uri A, et al. Malignant ovarian tumors in children and adolescent. *Cancer* 1987; 59: 1214-1220.
73. 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: 424-429.
74. 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: 715-720.
75. Tewari K, Cappuccini F, Disaia P, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 128-133.
76. Ayhan A, Tuncer ZS, Yanik F, Bükülmez O, Yanik A, Kucukali T. Malignant germ cell tumors of the ovary: Hacettepe hospital experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 384-390.
77. Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. Germinal testicular tumors in childhood: report of observations and literature review. *Eur Urol* 1984; 10: 73-85.
78. Coppes MJ, Rackley R, Kay R. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 329-340.
79. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, et al. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987; 138: 1214-1216.
80. Palmer JM. The undescended testicle. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 231-240.
81. 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: 726-730.

82. 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: 511-515.
83. Bokemeyer, C., Nichols, C. R., Droz, J. P. et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1864-1873.
84. Flake AW, Harrison MR, Adzick NS, Laberge JM, Warsof SL. Fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 563-566
85. Graf JL, Albanese CT. Fetal sacrococcygeal teratoma. *World J Surg.* 2003; 27: 84-86.
86. Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr surg* 1974; 9: 389-398.
87. Khalil BA, Aziz A, Kapur P, Humphrey G, Morabito A, Bruce J. Long-term outcomes of surgery for malignant sacrococcygeal teratoma: 20 year experience of a UK regional centre. *Pediatr Surg Int Mar* 2009; 25: 247-250.
88. Draper H, Chitayat D, Ein SH, Langer JC. Long-term functional results following resection of neonatal sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Surg Int Mar* 2009; 25: 243-246.
89. Tailor J, Roy PG, Hitchcock R, Grant H, Johnson P, Joseph VT, et al. Long term functional outcome of sacrococcygeal teratom in a UK regional centre (1993-2006). *Pediatr Hematol Oncol Mar* 2009; 31: 183-186.
90. Lakhoo K. Fetal counselling for congenital malformations. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 509-519.
91. Chisholm CA, Heider AL, Kuller JA, von Allmen D, McMahon MJ, Chescheir NC. Prenatal diagnosis and perinatal management of fetal sacrococcygeal teratoma. *Am J Perinatol* 1999; 16: 47-50.
92. Ruşen A, Yaprak E, Aydın Y. Fetal sakrokoksigeal teratom tanı ve yönetimi; olgu sunumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2002; 27: 84-86.

93. Hedrick HL, Flake AW, Crombleholme TM, Hoewll LJ, Johnson MP, Wilson RD, et al. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal inversion and outcome. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 430-438.
94. Makin EC, Hyett J, Ade-Ajayi N, et al. Outcome of antenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: Single-center experience (1993-2004). *J Pediatr Surg* 2006; 41: 388-393.
95. Roybal JL, Moldenhauer JS, Khalek N, et al. Early delivery as an alternative management strategy for selected high-risk fetal sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1325-1332.
96. Murpy JJ, Blair GK, Fraser GC. Coagulopathy associated with large sacrococcygeal teratomas. *J Pediatr Surg* 1992; 10: 1308-1310.
97. Rescorla FJ, Sawin RS, Coran AG, et al. Long term outcome for infants and children with sacrococcygeal teratoma: A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 171-176.
98. 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: 1212-1218.
99. Günay LM. Extragonadal germ hücreli tümörler. *Üroloji Bülteni* 2013; 12:173-178.
100. Hoffman H, Otsubo H, Hendrick B, Humphreys R, Drake J, Becker L, et al. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991; 74: 545-551.
101. Smith AA, Weng E, Handler M, Foreman NK. Intracranial germ cell tumors: a single institution experience and review of the literature. *J Neurooncol* 2004; 68: 153-159.
102. Gay JC, Janco RL, Lukens JN. Systemic metastases in primary intracranial germinoma. *Cancer* 1985; 55: 2688-2690.
103. Dariano JA, Furlanetto TW, Costa SS, Prenna FJ, Santos AJ, Sharer LR. Suprasellar germinoma: unusual clinical presentation. *Surg Neurol* 1981; 15: 294-297.

104. Brandes A, Pasetto LM, Morfardini S. The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 233-242.
105. Packer RJ, Cohen BH, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5: 312-320.
106. Osuka S, Tsuboi K, Takano S, Ishikawa E, Matsushita A, Tokuyue K, et al. Long-term outcome of patients with intracranial germinoma. *J Neurooncol* 2007; 83: 71-79.
107. Roshan VS, Rose M, Andrzej N, et al. Delayed diagnosis in children with Intracranial Germ Cell Tumors. *The Journal Of Pediatrics* 2013; 11: 1448-1453.
108. Horton Z, Schlatter M, Schultz S. Pediatric germ cell tumors. *Surg Oncol* 2007; 16: 205-213.
109. De 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: 459-464.
110. Packer RJ, Cohen BH, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000; 5: 312-320.
111. 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, p. 911-963.
112. 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: 620-626.
113. 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: 1034-1039.
114. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al. UKCSSG's Germ cell tumor studies: Improving outcome for children with malignant extracranial non-gonadal tumors- carboplatin, etoposide, bleomycin are effective and less toxic than previous regimens. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 217-227.
115. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, et al. Randomized Comparison of Combination Chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or

standart-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study- Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:2691-2700.

116. Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, et al. :Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ cell tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer* 2005; 104: 841-847.

117. Calaminus G, Patte C. Germ Cell Tumors in Children and Adolescents, *International Society of Paediatric Oncology*, p. 109-116.

118. 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: 1409-1419.

119. Pratt CB, Meyer WH, Jenkins JJ et al. Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1495-1499.

120. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, et al:Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 319-24.

121. Baranzelli MC, Bouffet E, Quintana E, et al. :Non-seminomatous ovarian germ cell tumours in children. *Eur J Cancer* 2000; 36: 376-383.

122. Schneider DT, Wessalowski R, Calaminus G, 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: 1951-1960.

123. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. : Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500-2504.

124. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6549-6555.

125. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. :High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3346-3351.
126. Rick O, Bokemeyer C, Beyer J, et al. :Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 81-88.
127. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, et al. :Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3713-3719.
128. 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: 5904-5910.
129. 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: 2534-2541.
130. 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: 2544-2548.
131. PC Rogers, TA Olson, JW Cullen, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stage I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study-POG 9048 and CCG 8891. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 3563–3569.
132. Jeyakumar A, Cabeza R, and Hindenburg A. Late recurrence in ovarian dysgerminoma with successful response to standard adjuvant chemotherapy: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 314-317.
133. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med* 2005; 50: 417-425.
134. A. De Backer, G.C. Madern, J.W. Oosterhuis, F.G. Hakvoort-Cammel, F.W.

Hazebroek, Ovarian germ cell tumors in children: a clinical study of 66 patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, p. 459–464.

135. Vuky J, Bains M, Bacik J, Higgins G, Bajorin DF, Mazumdar M, Bosl GJ, Motzer RJ. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol* 2001; 19: 682-688.

136. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Kanz L, Einhorn L, Hartmann JT. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1864-1873.

137. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer*. 2004; 43: 452.

138. Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004, 23: 6429- 44.

139. ACCIS-Childhood cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm.

140. Arora, Ramandeep S, et al. Comparative incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in England, 1979 to 2003. *Cancer* 2012; 118: 4290-4297.

141. Smith HO, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107: 1075-1085.

142. Demirtas Z, Pinarli FG, Oguz A, et al. The evaluation children with germ cell tumors in a pediatric oncology center. *Pediatric Blood Cancer* 2011; 57: 796-796.

143. Nguyen HA, Bui N. Characteristics of extracranial germ cell tumours in children at national hospital of pediatrics, Hanoi, Vietnam. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 295-295.

144. Yang C, et al. Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution. *European journal of gynaecological oncology* 2010; 32: 289-292.

145. Zeid F, Perry JD. Mediastinal Mixed Germ Cell Tumor Resulting In Superior Vena Cava Syndrome And Tracheoesophageal Fistula. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A6043.

146. Liu CH, et al. Spontaneous Rupture of a Cystic Mediastinal Teratoma Complicated by Superior Vena Cava Syndrome. *The Annals of thoracic surgery* 2014; 97: 689-691.
147. Yalçın B, et al. Mediastinal germ cell tumors in childhood. *Pediatric hematology and oncology* 2012; 29: 633-642.
148. Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 11: 1048-1051.
149. Harms D, Jänig U. Germ cell tumours of childhood. *Virchows Archiv A* 1986; 409: 223-239.
150. Marsden HB, Birch JM, Swindell R. Germ cell tumours of childhood: a review of 137 cases. *Journal of clinical pathology* 1981; 34: 879-883.
151. Billmire D, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *Journal of pediatric surgery* 2001; 36: 18-24.
152. Morales-Barrera R, et al. Bilateral testicular germ cell tumours: a single hospital experience. *Clinical and Translational Oncology* 2010; 12: 299-302.
153. Dieckmann KP, Loy V, Petra B. Prevalence of Bilateral Testicular Germ Cell Tumours and Early Detection Based on Contralateral Testicular Intra-epithelial Neoplasia. *British journal of urology* 1993; 71: 340-345.
154. Vaysse C, et al. Ovarian germ cell tumors in children. Management, survival and ovarian prognosis. A report of 75 cases. *Journal of pediatric surgery* 2010; 45: 1484-1490.
155. İnce D, Mutafoğlu K, Yenigürbüz F, et al. Germ Hücreli Tümör Deneyimimiz. 21. Ulusal Kanser Kongresi, 22-26 Nisan 2015 Antalya.
156. Harms D, D, Leuschner I. Abdominal, retroperitoneal and sacrococcygeal tumours of the newborn and the very young infant. *European journal of pediatrics* 1989; 148: 720-728.
157. Yoshida M, et al. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma: A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a

proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. *Journal of pediatric surgery* 2013; 48: 776-781.

158. Niramis R, et al. Long-Term Outcomes of Sacrococcygeal Germ Cell Tumors in Infancy and Childhood, *Surgery research and practice* 2015.

159. Schmidt P, et al. Results of the German studies (MAHO) for treatment of testicular germ cell tumors in children an update. *Klinische Padiatrie* 2001; 214: 167-172.

160. 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: 417-425.

161. Mann JR, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* 1989; 63: 1657-1667.

162. Güler E, Kutluk MT, Büyükpamukçu N, Çağlar M, Varan A, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Testicular germ cell tumors in childhood: treatment results of 52 patients. *Pediatric hematology and oncology* 2004; 21: 49-56.

163. 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; 125-137.

164. Marina N, Fontanesi J, Kun L, et al. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 1992; 70: 2568–2575.

165. Garrett M, Cathryn B, Howarth MD, Pratt CB, Cases J, Hustu O. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer* 1981; 48: 1890-1898.

166. Cornejo K, Frazier M, Lee L, Kozakewich RS, Young RH. Yolk Sac Tumor of the Testis in Infants and Children: A Clinicopathologic Analysis of 33 Cases. *The American journal of surgical pathology*, 2015; 39: 1121-1131.

167. Popadiuk S, et al. Malignant germ cell tumours. Multicenter prospective trial in Polish Pediatric Group for Solid Tumours (years 1998-2000), *Przegląd lekarski* 2003; 61: 29-32.

168. Terenziani M, et al. Mature and immature teratoma: A report from the second Italian pediatric study. *Pediatric blood & cancer* 2015; 62: 1202-1208.

169. 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: 1703-1706.
170. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 219-234.
171. Huh SJ, Shin KH, Kim IH. Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 1996; 38: 19-23.
172. 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.
173. De 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: 459-464.
174. Derikx JP, De Backer A, Schoot L, et al. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *The British Journal of Surgery* 2006; 93: 1543-1548.
175. Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, et al. Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatric Surgery International* 2013; 29: 1119-1125.
176. Partridge EA, et al. Urologic and anorectal complications of sacrococcygeal teratomas: Prenatal and postnatal predictors. *Journal of pediatric surgery* 2014; 49: 139-143.
177. Khaleghnejad-Tabari A, et al. Pediatric Germ Cell Tumors; A 10-year Experience. *Iranian journal of pediatrics* 2014; 24: 441.
178. 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.
179. Frazier AL, et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 58: 3369.

180. Büyükpamukçu M, Varan A, Küpeli S, Ekinci S, Yalcin S, Kale G, Akyüz C. Malignant sacrococcygeal germ cell tumors in children: a 30-year experience from a single institution. *Tumori* 2012; 99: 51-56.

181. Kaatsch P, et al. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics* 2015; 135: e136-e143.