



Bifokal İntrakraniyal Germinomlar

Bifocal Intracranial Germinomas

Muhammet Bahadır YILMAZ¹, Bülent TUCER², Ali KURTSOY², İbrahim Suat ÖKTEM², Abdulfettah TÜMTÜRK², Ayhan TEKİNER¹

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Yazışma Adresi: Muhammet Bahadır YILMAZ / E-posta: mbahadiryilmaz@yahoo.com.tr

ÖZ

İntrakraniyal germ hücreli tümörler nadir malign tümörlerdir ve tüm intrakraniyal tümörlerin %0.1–3.4'ünü oluştururlar. Germinomlar, intrakraniyal germ hücreli tümörlerin en sık tipidir ve yaklaşık olarak %50-60'ını oluştururlar. İntrakraniyal germ hücreli tümörler pineal bölgeden suprasellar sisterne orta hat eksenini boyunca ortaya çıkarlar. Senkronize pineal ve suprasellar germinom oldukça nadirdir ve tüm intrakraniyal germ hücreli tümörlerin %5-10'unu oluşturur. Senkronize tümör sayısı son yıllarda MR'ın tanısı için daha sık kullanılmasından dolayı artmıştır. Germinomlar çok radyosensitif ve genellikle prognozu olumludur. Bu yazıda, tek ve çift odaklı germinomların özellikleri ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Germ hücreli tümör, Germinom, Pineal gland, Suprasellar bölge, Senkron

ABSTRACT

Intracranial germ cell tumors are rare malignant tumors that constitute 0.1–3.4% of all intracranial tumours. A germinoma is the most common type and makes up approximately 50-60% of intracranial germ cell tumors. Intracranial germ cell tumors most frequently arise in the midline axis from the pineal region to the suprasellar cistern. Synchronous pineal and suprasellar germinomas are extremely rare and constitute 5-10% of all intracranial germ cell tumors. The number of synchronous tumor cases has increased in recent years due to the more frequent use of MRI for the diagnosis. Germinomas are very radiosensitive and usually have a favourable prognosis. We present the features of and treatment options for unifocal and bifocal germinomas in this paper.

KEYWORDS: Germ cell tumor, Germinoma, Pineal gland, Suprasellar region, Synchronous

GİRİŞ

İntrakraniyal germ hücreli tümörler nadir tümörlerdir ve tüm intrakraniyal tümörlerin %0.1–3.4'ünü oluştururlar (11, 17, 18). En sık pineal bölgede yerleşirler. Pineal bölgedeki tüm tümörlerin ise %50'sinden fazlasını oluştururlar. İntrakraniyal germ hücreli tümörlerin ise %50-60'ını germinomlar oluşturmaktadır (13, 24). Senkronize primer intrakraniyal germ hücreli tümörler nadir de olsa görülmektedir ve ilk 1974'de tanımlanmıştır (6, 10, 18). Tüm germ hücreli tümörlerde pineal-suprasellar senkronizasyon %5-10 oranındadır (1, 4, 6, 13, 23). MRI'nın kullanıma girmesinden bu yana da giderek olgu raporları artmaktadır. Birkaç olgu sunumu şeklinde de bifokal mikst germ hücreli tümörler de rapor edilmiştir (4, 6).

EPİDEMİYOLOJİ

Olgularda erkek hakimiyeti vardır. Genellikle çocuklar ve genç erişkinlerde görülmektedir (5, 11, 13, 24). Ortalama 10-12 yaşlarda pik yapar (4, 11). Adölesan olmayan nadir olgular da rapor edilmiştir (3, 4, 14). Suprasellar yerleşimlilerde ise bayan hakimiyeti bulunmaktadır (24). Özellikle Asya popülasyonunda daha fazla görülmektedir (5, 24). Pediatrik beyin tümörlerinin %9.5'ünü oluştururlar (24). Literatürde birkaç erişkin germinom olgusu da bildirilmiştir (4). İntrakraniyal

germinomların Down sendromuyla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (9, 13).

LOKALİZASYON

En sık pineal bölge ve suprasellar sistern gibi orta hat yerleşim görülmektedir (11, 24). Orta hat haricinde bazal ganglionlar, talamus, serebellum yerleşimleri bildirilmiştir (24). Tüm germ hücreli tümörlerde özellikle pineal-suprasellar senkronizasyonu %5-10'e kadar bildirilmiştir (1, 4, 6, 13, 23). Bu oran Japonya kaynaklı serilerde biraz daha yüksektir (6). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde ilerlemeler sayesinde ve radyolojik olarak saptanmasa bile endoskopik girişimlerde ortaya konan bifokal germinom oranı artmıştır. Wang ve ark.nın 2010 yılında germinomlu 56 hastanın MRI bulgularını inceledikleri yazılarında; %57 pineal, %32 suprasellar, %9 bazal ganglion yerleşimli germinom saptanmış ve 1 hastada pineal-suprasellar bifokal yerleşim rapor edilmiştir (24).

SEMPTOM ve KLİNİK BULGULAR

Semptomlar ve klinik; yerleşim yeri, tümörün büyüklüğü ve hastanın yaşına göre değişmektedir. Pineal yerleşimli olanlarda KİBA (kafa içi basınç artışı) bulguları, parinaud sendromu, ataksi; suprasellar yerleşimlilerde diyabet insipit, görme problemleri, gonadal fonksiyonlarda bozulma, puberte prekoks,

KİBA bulguları; bazal ganglion yerleşimlerinde piramidal bulgular, KİBA bulguları; pineal ve suprasellar bifokal yerleşimlerinde ise diabet insipit , hipopituitarizm daha sık görülmektedir (5, 13, 21, 24). Her iki lokalizasyonda da tümöre sahip hastalarda öncelikle pineal lezyona bağlı bulgular karşımıza çıkar (13). Tanı konmadan önceki semptomların süresi pineal ve suprasellar germinomlar arasında farklılık göstermezken, bazal ganglion yerleşimli olanlarda bunlara göre daha uzundur (24).

RADYOLOJİK TANI

BBT'de homojen, hafif hiperdens, yuvarlak ve iyi sınırlı kitle olarak görülür. Kalsifikasyon ve nekroz nadirdir. Hemoraji ve nekroz suprasellar yerleşimlerinde, kalsifikasyon ise pineal yerleşimlerinde daha sıktır (24). Kontrast sonrası homojen kontrast tutulumu olur. Lokal infiltrasyona bağlı sınırlar irrégüler gözükülebilir. Pineal yerleşimli olanlar MRI'da T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens-isointens, T2 ağırlıklı görüntülerde isointens-hiperintens görünümde, güçlü ve homojen kontrast tutan, infiltratif kitle olarak görülür (6, 13, 24). Bazen kalsifikasyon ve küçük multikistik yapılar olabilir (24). Radyolojik olarak pineasitom, pineablastom veya gliomdan ayırt edilemeyebilir (13). Suprasellar yerleşimlerinde ise düzensiz, kötü sınırlıdır (24). Nekroz, kist ve hemoraji sıklıkla vardır fakat kalsifikasyon görülmez (24). Kalsifikasyon paterni ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (13). T1 ve T2 görüntüleme özellikleri benzer olmakla birlikte kontrast tutulumu heterojendir (24). Suprasellar germinomların; optikokiazmatik gliom, hipotalamik gliom ve kraniyofarengiomlardan ayırıcı tanısı gerekmektedir (13, 22). Bazal ganglion yerleşimliler ise nekroz, kist ve hemoroji içeren, büyük, heterojen kitlelerdir (24). Erken evrede homojen, kötü sınırlı ve kontrast tutmayan görünümde olup çocuklarda gliom ve enfarkt ile karışabilir (24). Talamokortikal yolun etkilenmesine bağlı ipsilateral hemisfer atrofi saptanması, bazal ganglion germinomunu düşündürdüren bir görünümdür (20, 24). Şekil 1'de Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.'da opere edilen bifokal germinomlu hastanın preop kontrastlı MRI'ı görülmektedir.

PATOLOJİ

2007'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından intrakraniyal germ hücreli tümörler 8'e ayrılmıştır (19, 24); Germinom, embriyonal karsinom, yolk sac tümörü, koryokarsinom, matür teratom, immature teratom, malign transformasyon gösteren teratom, mikst germ hücreli tümör. Bu alt tiplerin histolojik ayırımı tedavi ve takip için önemlidir. Histopatolojik incelemede belirgin nükleol ve geniş, veziküler nükleus görülür. Berrak, PAS(+) sitoplazma mevcuttur. Hücre grupları arasında lenfosit infiltrasyonunun izlendiği septalar vardır (2). Etrafında granümatöz reaksiyon izlenebilir.

TEDAVİ SEÇENEKLERİ ve PROGNOZ

Bazı germ hücreli tümör subtiplerinin radyoterapiye hassas olmaması, germinal ve non-germinal tümörlerin nöroradyolojik özelliklerinin karışabilmesi ve sadece görüntüleme yöntemleriyle pineasitom, pineablastom veya gliomdan ayırt edilememesinden dolayı pineal bölgedeki kitlelerde histolojik

alt tipin belirlenmesi, prognoz tahmini ve sonraki tedavilerin yönlendirilmesi açısından çok önemlidir (6, 13, 24).

Germinomlar radyoterapiye ve kemoterapiye oldukça hassas tümörlerdir (24). Çoğu olguda agresif cerrahiye gerek duyulmamaktadır. Histolojik tanı olmadan sadece radyoterapi ile kür elde edilebileceğini bildiren yazılar mevcuttur (13). Germinomların ideal tedavisi cerrahi olarak çıkarılması, postoperatif kemoterapi ve kraniyospinal radyoterapidir (13). Kraniyospinal yayılım olabileceği için spinal radyoterapi önemlidir (11). Kraniyospinal yayılım ve çevre doku invazyonu nedeniyle nispeten agresif tümörler olmakla birlikte prognozu iyidir ve 5 yıllık sağkalım oranı %90 ve 20 yıllık %80'dir (11, 13, 15). Nongerminomatöz germ hücreli tümörlerin ise 5 yıllık sağkalım oranı %25'den az olup prognozları kötüdür (13, 22). Yolk sac, embriyonal karsinom ve koryokarsinom bileşenleri olan mikst tip germ hücreli tümörlerde de 5 yıllık sağkalım oranı %52.5 ve 10 yıllık sağkalım oranı %35'dir (6). Kan ve BOS'da bhCG ve AFP düzeyleri yüksek olabilir fakat çok yükselmesi pür germinomlar için çok olası değildir (13, 22). Bu değerlerin yüksekliği daha çok malign germ hücreli tümörlerde ilişkilidir (embriyonel karsinom, endodermal sinus tümörü ve koryokarsinom) (11).

Germinomların ideal tedavisinde ilk basamak olan cerrahiye bağlı riskler, cerrahinin disseminasyona yol açabilmesi, radyoterapiye olan hassaslığı cerrahiye tartışılır yapımıştır (11). Genç erkek hastada, pineal bölgede, iyi sınırlı, homojen ekstraaksiyel kitle varlığı germinom için karakteristiktir ve diagnostik radyoterapiyle bunun doğrulanabileceği, cerrahiye gerek olmayacağı birçok yazıda vurgulanmıştır (11, 16).

Tedavi algoritması içinde diğer bir seçenek birçok avantajı olan endoskopik yaklaşımdır. Bu sayede hidrosefali tedavilebilir, biyopsi alınabilir, radyolojik olarak gösterilemeyen ependimal yayılım görülebilir ve daha az invazivdir. En büyük dezavantajı ise mikst olabilecek tümörlerde yetersiz patolojik tanıya sebep olabilmesi ve vasküler bileşeni fazla tümörlerde kanama problemidir. Cunliffe ve ark.nın yazısında, özellikle vasküler yapıların yoğun olduğu hastalarda biyopsi ile germ hücreli tümörün atlanabileceğini vurgulamıştır (6). Sundukları hastada suprasellar lezyon için yapılan iki endoskopik biyopside de patolojik tanı konulamadığı, sonrasında oksipital transtentoryal yaklaşımla pineal kitle gross total eksize edildiğinde anjiomatöz komponentin baskın olduğu mikst tip germ hücreli tümör saptandığı bildirilmiştir. Ellenbogen ve ark. ise, bifokal germinomlu hastayı sundukları yazılarında endoskopinin hem hidrosefaliyi tedavi ettiğini hem de iki tümörden alınan biyopsilerle tanı konulup tedaviyi yönlendirmeyi sağladığını, güvenli bir yöntem olduğunu vurgulamışlardır (7).

Stereotaksik biyopsi tanıda kullanılan bir diğer yöntemdir. Endoskopik biyopsideki yetersiz tanı, kanama gibi dezavantajlara sahipken daha az invazivdir. Lakhdar ve ark., stereotaksik biyopsi ile germinom tanısı konulup radyoterapi ve kemoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilen suprasellar lezyonu olan hastayı sunmuşlardır (18).

Bifokal yerleşimli mikst tümörler ile bifokal yerleşimli germinomların tedavi ve prognozunu farklılık göstermektedir.

Özellikle yolak sac, embriyonel karsinom ve kerkokarsinom bileşeni olanlarda prognoz daha kötüdür. Bifokal yerleşimli kitlelerde endoskopi ve stereotaksi ile her iki kitlenin patolojik tanısı konulabilir. Bu iki yöntem, bifokal yerleşen tümörün germinom veya mikst olmasına bağlı olarak prognozunun değişmesi nedeniyle önem arz etmektedir. Her iki lokalizasyonda da germinom saptanan hastalarda ek cerrahi yapılmadan, radyoterapi ve kemoterapiyle bile tümör kontrolü sağlanabilmektedir.

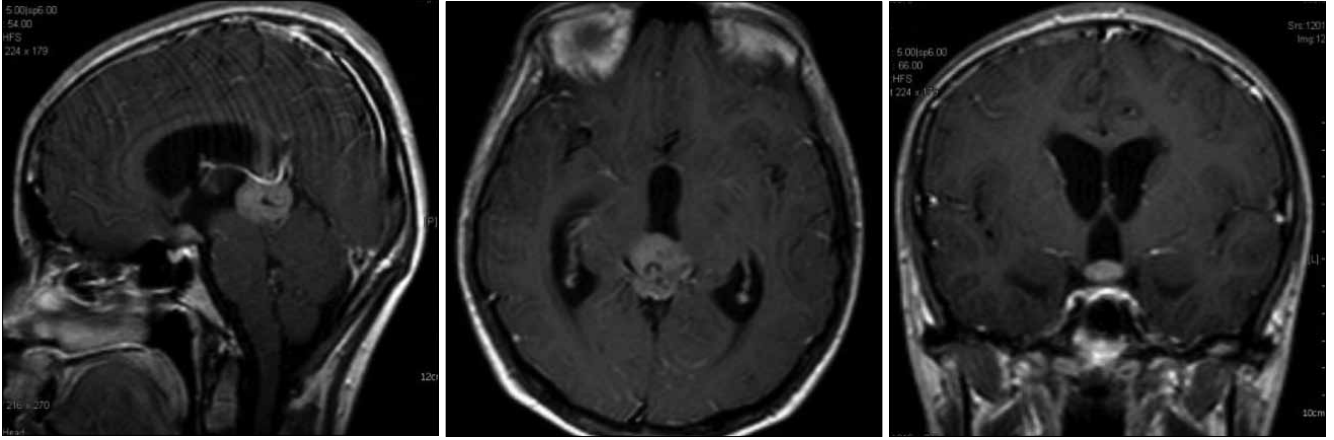
Cuccia ve ark. bifokal yerleşimli 8 olguluk serisinde endoskopi sayesinde 3 olgunun ependimal yayılım nedeniyle bifokal görüntüye yol açtığı, radyolojik görüntülerde ependimal yayılım gösterilemediği için yanlış olarak bifokal sanıldığı vurgulanmıştır (5) Diğer 5 bifokal tümörü olan hastanın 4'ünde germinom, 1 tanesine nongerminom germinal tümör saptanmıştır.

Ayrıca yazıda küçük bir seri olmasına rağmen bifokal lezyona olan germinomlarda total veya parsiyel eksizyonun biyopsiyeye üstünlüğü olmadığı, histolojik olarak aynı olan bifokal veya unifokal tümörlerin benzer prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır (5).

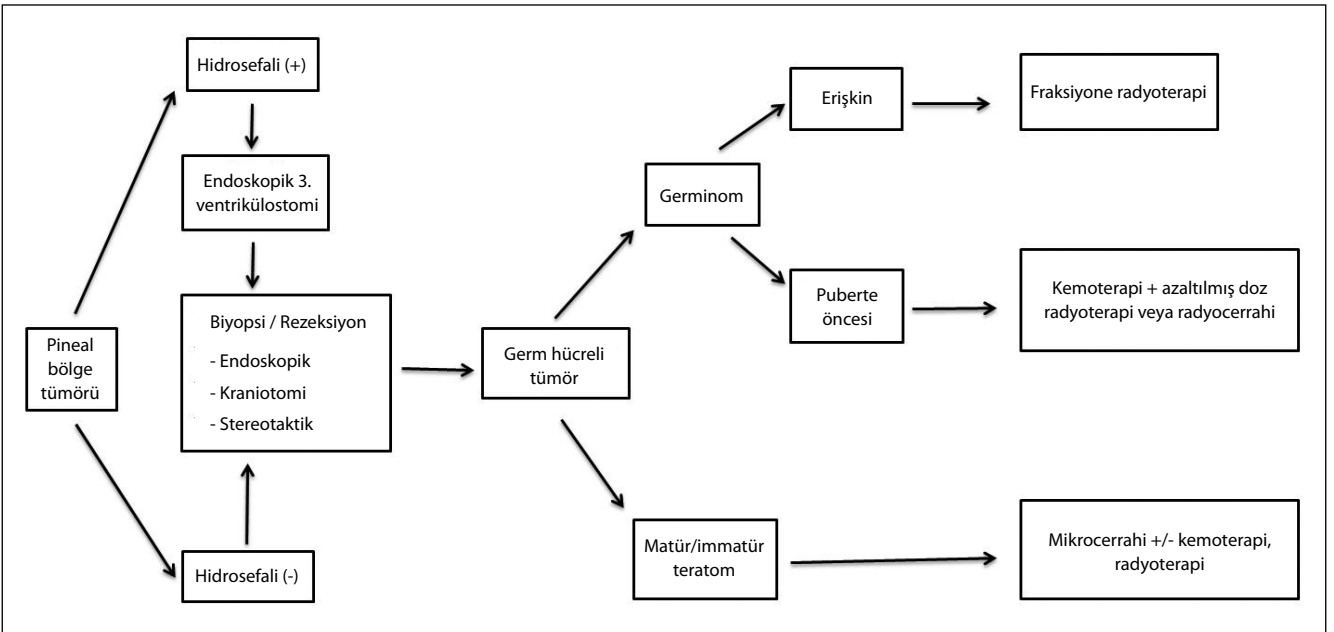
Sugiyama ve ark. kendi serilerinde bifokal yerleşimli germ hücreli tümörlerin oranını %12.8 (6 olgu) olarak vermiştir (23). Patolojisi germinom olarak saptanan 5 hastasında radyoterapi sonrası bifokal tümörlerinin kaybolduğuna dikkat çekilmiştir (23).

SONUÇ

Germinomlar oldukça radyosensitif olduğu için sadece radyoterapi ile bile yüksek sağkalım oranına sahiptir. Spinal yayılım olanlarda kraniospinal radyoterapi gerekmektedir. Son



Şekil 1: Bifokal (Pineal ve suprasellar) germinomlu hastanın preoperatif sagittal, aksiyel ve koranal, kontrastlı MRI görüntüleri.



Şekil 2: Pittsburgh Üniversitesi Nöroşirürji Departman'ındaki pineal tümörlere yaklaşım algoritmasından uyarlanan germinal tümörlere yaklaşım görülmektedir (25).

zamanlarda birçok merkezde tedaviye kemoterapi de eklenmekte ve böylece radyoterapi dozu, yan etkileri azaltılabilmektedir. Bifokal tümörlerde de her iki tümörün aynı veya farklı patolojiye sahip olması önem arz etmektedir. Bifokal germinomlar belirgin derecede daha iyi prognoza sahiptir ve biyopsi sonrası radyoterapi ve kemoterapi yeterli olmaktadır. Hidrosefalisi olan hastalarda ise 3. ventrikülostomiye imkan veren endoskopik yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Şekil 2'de Pittsburgh Üniversitesi Nöroşirürji Departmanı'ndaki pineal tümörlere yaklaşım algoritmasından uyarlanan germinal tümörlere yaklaşım görülmektedir (12).

KAYNAKLAR

1. Arita N, Ushio Y, Hayakawa T, Watanabe M, Maeda Y, Kanai N, Mogami H: Primary intracranial germ-cell tumors. *Surg Neurol* 7: 465-475, 1979
2. Binatli AÖ, Uluğ E, Özhanlı, Altinel D, Bayol Ü, Özdamar N: Germinom: Bir vaka sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 17(3): 206-211, 2007
3. Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, Leech RW: Intracranial germ cell tumors: Pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 44:32-46, 1985
4. Bohara M, Hirano H, Tokimura H, Hanaya R, Yonezawa H, Campos F, Sugiyama K, Sugata S, Arita K: Pineal mixed germ cell tumor with a synchronous sellar lesion in the sixth decade. *Brain Tumor Pathol* 28(2): 163-166, 2011
5. Cuccia V, Alderete D: Suprasellar/pineal bifocal germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 26(8): 1043-1049, 2010
6. Cunliffe CH, Fischer I, Karajannis M, Monoky D, Allen J, Wisoff J, Zagzag D: Synchronous mixed germ cell tumor of the pineal gland and suprasellar region with a predominant angiomatous component: A diagnostic challenge. *J Neurooncol* 93(2): 269-274, 2009
7. Ellenbogen RG, Moores LE: Endoscopic management of a pineal and suprasellar germinoma with associated hydrocephalus: Technical case report. *Minim Invasive Neurosurg* 40(1):13-15, 1997
8. Friedman NB: Gaminoma in the pineal. Its identity with germinoma of the testis. *Cancer Res* 7: 363-368, 1947
9. Fujita T, Yameda R, Saitoh H, Itoh S, Nakai O: Intracranial germinoma and Down's syndrome: Case report. *Neurologia Medico-Chirurgica* 32: 163-165, 1992
10. Guerrero-Vázquez S, Armesto-Pérez V, Macía-Suárez D, Branas-Fernández FM: Simultaneous suprasellar and pineal germinoma: A case report. *Rev Neurol* 46(7): 411-415, 2008
11. Hadjikutis S, Hughes T: Germinoma with synchronous involvement of the pineal gland and the suprasellar region: A treatable cause of visual failure in a young adult. *Eye (Lond)* 18(5): 525-526, 2004
12. Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, Flickinger JC, Lunsford LD: The role of radiosurgery for the treatment of pineal parenchymal tumors. *Neurosurgery* 51(4):880-889, 2002
13. Haque F, Zahid M, Ahmad SA, Naseem S: Synchronous germinomas in the pineal and suprasellar region. *Indian Pediatr* 42(4): 376-379, 2005
14. Ho DM, Liu HC: Primary intracranial germ cell tumor. Pathologic study of 51 patients. *Cancer* 70: 1577-1584, 1992
15. Hudgins RJ, Hudgins PA: Pineal region tumours in children. *Contemp Neurosurg* 12: 1-6, 1990
16. Jakacki R: Central nervous system germ-cell tumours. *Curr Treat Options Neurol* 4: 139-145, 2002
17. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumours: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-167, 1985
18. Lakhdar F, Hemama M, Laghmari M, Gana R, Maaqili R, Bellakhdar F: Double localization of a cerebral germinoma. Case report. *J Neuroradiol* 35(3):177-180, 2008
19. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97-109, 2007
20. Ozelame RV, Shroff M, Weed B, Bouffet E, Bartels U, Drake JM, Hawkins C, Blaser S: Basal ganglia germinoma in children with associated ipsilateral cerebral and brain stem hemiatrophy. *Pediatr Radiol* 36: 325-330, 2006
21. Rivarola MA, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G: Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: Organic central precocious puberty. *Acta Paediatr* 90(7): 751-756, 2001
22. Sanders WP, Chundi VV: Extra axial tumors including pituitary and parasellar. William W, Orrison Jr MD (ed), *Neuroimaging*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 660-696
23. Sugiyama K, Uozumi T, Kiya K, Mukada K, Arita K, Kurisu K, Hotta T, Ogasawara H, Sumida M: Intracranial germ-cell tumor with synchronous lesions in the pineal and suprasellar regions: Report of six cases and review of literature. *Surg Neurol* 38: 114-120, 1992
24. Wang Y, Zou L, Gao B: Intracranial germinoma: Clinical and MRI findings in 56 patients. *Childs Nerv Syst* 26(12): 1773-1777, 2010