

Germinom: Bir Vaka Sunumu

Germinoma: A Case Report

ÖZ

İntrakraniyal germ hücre tümör (GcT)'leri, çocuklarda ve erişkinlerde görülen heterojen bir grup lezyondur. İntrakraniyal GcT'lerinin insidansı, bulunduğu coğrafyaya göre değişir. Batıya ait serilerde, primer Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörlerinin % 0.4-3.4' ünü teşkil ederken; Japonya ve Uzak Doğu'ya ait serilerde bu oran 5 ila 8 kat fazladır. İntrakraniyal GcT'leri daha sık olarak pineal ve suprasellar bölgelerde ortaya çıkarlar. GcT'leri germinomlar ve non-germinomatöz GcT'leri olmak üzere 2'ye ayrılırlar. Germinom, en sık görülen intrakraniyal GcT'dür. SSS germinomları histolojik olarak, gonadal seminomlar ve disgerminomlarla aynıdır. Germinomların prognozu genel olarak çok iyidir. Germinomlar son derece radyosensitiftir ve Radyoterapi (RT), intrakraniyal germinomlar için standart tedavidir. Hastaların % 90'ından fazlası RT ile efektif tedavi edilebilirler. 32 yaşındaki bayan hastamızda tümör (tm) total rezeksiyonla çıkarıldı ve sonrasında RT uygulandı. Patoloji "Germinom" olarak rapor edildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Germinom, İntrakraniyal germ hücre tümörleri, Radyoterapi

ABSTRACT

Intracranial germ cell tumors are a heterogeneous group of lesions which occur in children and adults. Intracranial germ cell tumors vary in their geographic incidence; in Western series, they constitute anywhere between 0.4% and 3.4% of patients with primary central nervous system (CNS) tumors, while in series reviewing patients in Japan and the Far East, the incidence of germ cell tumors is five- to eightfold greater. Intracranial germ cell tumors most frequently arise in the pineal and suprasellar region. Germ cell tumors are divided into germinomas and nongerminomatous germ cell tumors. The germinoma is the most common type of intracranial germ cell tumors. CNS germinomas are histologically identical to gonadal seminomas and dysgerminomas. The prognosis of germinomas is generally very good. Germinomas are extremely radiosensitive, and radiation therapy is the standard treatment for intracranial germinoma as over 90% of patients can be effectively treated with radiation therapy. In our case, 32-year-old-female-patient with Germinoma was operated. The tumor has been totally resected and radiotherapy has been applied after the operation. The pathology was reported as germinoma.

KEY WORDS: Germinoma, Intracranial germ cell tumors, Radiotherapy

Ali Özcan BİNATLI¹

Erel ULUĞ²

İlker ÖZHAN³

Deniz ALTINEL⁴

Ümit BAYOL⁵

Nurcan ÖZDAMAR⁶

^{1,2,3} Sağlık Bakanlığı, Nöroşirürji, İzmir

^{4,5} Sağlık Bakanlığı, Patoloji, İzmir

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji, İzmir

Geliş Tarihi : 05.05.2007

Kabul Tarihi: 05.09.2007

Yazışma adresi:

Erel ULUĞ

Sağlık Bakanlığı, Nöroşirürji, İzmir

E-Posta: md_ere@hotmail.com

GİRİŞ

İntrakraniyal GcT'leri, çocuk ve erişkinlerde görülen heterojen bir grup lezyondur. İntrakraniyal GcT'lerinin insidansı, bulunduğu coğrafyaya göre değişir. Batıya ait serilerde, primer SSS tm'lerinin % 0.4-3.4'ünü teşkil ederken; Japonya ve Uzak Doğuya ait serilerde bu oran 5 ila 8 kat fazladır (3,22). GcT'lerinin pik insidansı puberteye yakın zamanlardır. Hastaların % 90'ı 20 yaşın altındadır ve %98'i 30 yaşın altındadır. Çocuklardaki pik insidansı 10-12 yaş olup, %65'i yaşamın 2. dekadında (11-20 yaş) görülür. Germinomlar çoğunlukla 10-20 yaşlar arasında teşhis edilirler. GcT'leri erkeklerde yaklaşık 2.5 kat daha fazla görülür. GcT'leri germinomlar ve nongerminomatöz GcT'leri olmak üzere 2'ye ayrılırlar (11). Germinomlar, GcT'lerinin en yaygın tipidir. GcT'lerinin klinik prezentasyonları; tm'ün SSS'deki lokalizasyonuna, lezyonun büyüklüğüne ve hastanın yaşına bağlıdır. Germinomlar iyi prognoza sahiptirler. Hastaların % 90'ından fazlası RT ile efektif tedavi edilebilirler (12,13,16).

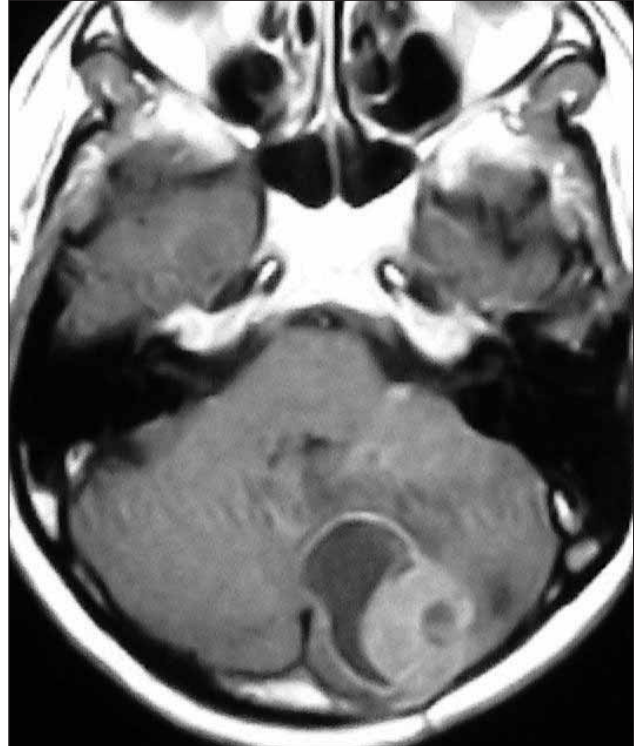
OLGU SUNUMU

32 yaşında bayan hasta, Şubat 1997'de, yaklaşık 2 ay önce başlayan ve gittiği doktorlar tarafından uygulanan medikal tedaviye rağmen geçmeyen baş ağrısı şikayeti ile hastanemiz Nöroşirürji polikliniğine başvurmuş. Burada değerlendirilen hastaya, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) çektilmiş. BBT'de "sol serebellar kitle (Meningiom?) " görülmesi üzerine, ileri tetkik ve tedavi amacıyla servise yatırılmış. Hastanın öz/soygeçmişinde herhangi bir özellik yokmuş. Fizik muayenesi olağanmış. Nörolojik muayenesinde; bilinç açık, koopere, oryanteymiş. Nöromotor defisit yokmuş. Patolojik refleks yokmuş. Serebellar testleri olağanmış. Çektirilen kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de sol serebellar hemisferde 4x2 cm boyutlarında kitle lezyonu (Medulloblastoma?, Astrositom ?) saptanmış. Hasta başvurusundan 4 gün sonra opere edilmiş ve tm dokusu tümüyle çıkartılmış. Histopatolojik inceleme sonucunda olgu, "Germinoma" olarak tanı almış. Hasta postoperatif 10. günde gerekli tedavisi ve RT sevki düzenlenerek taburcu edilmiş. Hastaya özel bir merkezde 1 ay süreyle RT uygulanmış. Hasta bu tarihten sonra kontrol için ne hastanemize ve ne de başka bir hastaneye başvurmamış. Yine hastanın bu tarihten sonra Ocak 2007'ye kadar hiçbir şikayeti de olmamış.

Ocak 2007'de baş ağrısı, bulantı ve dengeşizlik şikayetleri başlayan hasta, yeniden hastanemiz Nöroşirürji polikliniğine başvurmuş. Burada değerlendirilen hastaya, kraniyal MRG çektilmiş. Çektirilen kraniyal MRG'de "sol serebellar hemisfer postero-inferiorunda operasyon lojunda 4x3 cm boyutlarında nüks/rezidü kitle lezyonu (kistik astrositom ?)" görülmesi üzerine (Şekil 1), hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla servise yatırıldı. Hastanın fizik muayenesi olağandı. Nörolojik muayenesinde; bilinç açık, koopere, oryanteydi. Motor defisit yoktu. Patolojik refleks yoktu. Serebellar testleri olağandı. Rhomberg testi pozitif. Hasta başvurusundan 8 gün sonra opere edildi ve tm dokusu tümüyle çıkartıldı. Hasta postoperatif 5. günde gerekli tedavisi ve RT sevki düzenlenerek ve 10 gün sonra poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Hastaya postoperatif 1. ayda kraniyal MRG çektilirdi. Çektirilen kraniyal MRG'de nüks ve/veya rezidü tm dokusuna rastlanmadı.

OPERASYONLAR

07/02/1997: Hasta İntratrakeal Genel Anestezi altında (ITGAA) prone pozisyonda ve baş hiperfleksiyonda tespit edilmiş. Sol paramedian insizyon ile ve sol suboccipital kraniyektomi



Şekil 1: 23.02.2007'deki preoperatif postkontrast kraniyal MRG

yapılarak, operasyon mikroskobu (OPMİ) kontrolünde kitle tümüyle çıkarılmış. Postoperatif dönemde yapılan nörolojik muayenede ek nöromotor defisit saptanmamış. Hastaya postoperatif 5. günde kontrol BBT çekirilmiş (Şekil 2).



Şekil 2: 12.02.1997'deki postoperatif 5.gün BBT .

07/03/2007: Hasta ITGAA prone pozisyonda ve baş hiperfleksiyonda tespit edildi. Sol paramedian eski cilt insizyonu ile katlar geçilerek, eski kraniyektomi defektinden tm dokusuna ulaşıldı. OPMİ kontrolünde kitle tümüyle çıkarıldı. Postoperatif dönemde yapılan nörolojik muayenede ek nöromotor defisit saptanmadı. Hastaya postoperatif 2. günde kontrol BBT çekirildi (Şekil 3).

PATOLOJİ

Germinomlarda; geniş, veziküler nükleus; belirgin nükleol; berrak, glikojen zengin PAS (+) sitoplazma varlığı hücrelerin en temel özelliklerini oluşturur. Bu hücre grupları yoğun lenfosit infiltrasyonu gösteren fibröz septalar ile ayrılmaktadır.

TARTIŞMA

İntrakraniyal GcT'leri, çocuk ve erişkinlerde görülen heterojen bir grup lezyondur. GcT'lerinin pik insidansı puberteye yakın zamanlardır.



Şekil 3: 09.03.2007'deki postoperatif 2.gün BBT.

Hastaların %90'ı 20 yaşın altındadır ve %98'i 30 yaşın altındadır. Nitekim sunduğumuz olgu da, ilk tanı aldığımda 22 yaşındaymış. Çocuklardaki pik insidansı 10-12 yaş olup, %65'i yaşamın 2. dekadında (11-20 yaş) görülür.

SSS, extragonadal GcT'lerinin mediastinumdan sonra 2. en sık yerleşim yeridir. İntrakraniyal GcT'leri daha sık olarak pineal ve suprasellar bölgelerde ortaya çıkarlar. Genelde pineal bölgede 2/1 oranıyla daha fazla görülürler. Pineal bölgede ortaya çıkan GcT'lerinin yaklaşık %60'ını germinomlar oluşturur (5). Bunun yanısıra GcT'leri, beynin diğer bölgelerinde de (4. ventrikül, basal ganglionik bölge ve talamus) meydana gelebilirler. Genelde basal ganglionik bölge veya talamusta görülen GcT'leri, çok büyük olasılıkla germinomadır. Bizim olgumuzda serebellar hemisferde yerleşim sözkonusuydu ve olgu, bu lokalizasyonu oldukça ilgi çekiciydi.

GcT'leri erkeklerde yaklaşık 2.5 kat daha fazla görülür. Pineal germinomlar 3/1 oranıyla erkeklerde daha fazla görülürken, suprasellar germinomlar kadınlarda bir miktar daha fazla görülür.

İntrakraniyal GcT'lerinin insidansı, bulunduğu coğrafyaya göre değişir. Batıya ait serilerde, primer SSS tm'lerinin % 0.4-3.4'ünü teşkil ederken; Japonya ve Uzak Doğu'ya ait serilerde bu oran 5 ila 8 kat fazladır (3,22).

İntrakraniyal GcT'lerinin kendi içindeki klasifikasyonunda, farklı prognozlar gösteren farklı tm tipleri mevcuttur. GcT'lerinin standart bir klasifikasyonu yapılamamıştır. Klasifikasyon, büyük ölçüde tm örneklemesine (histolojik tanıya) bağlıdır. Son zamanlarda histolojik tanının, tm belirteçleri (marker) ile değerlendirmedeki eksiklikleri giderdiği ileri sürülmüştür.

GcT'lerinin en yeni klasifikasyonu 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. İntrakraniyal GcT'lerinin klasifikasyonu (11):

1) Germinomlar: Germinomlar, primordial germ hücrelerinden kaynaklanırlar ve GcT'lerinin en yaygın tipidir. SSS germinomları histolojik olarak, gonadal seminomlar ve disgerminomlarla aynıdır (8,14).

2) Non-germinomatöz GcT'leri: Tedaviye daha direçlidirler.

- a) Embriyonal karsinoma
- b) Yolk sac tm= Endodermal Sinüs Tm
- c) Koriyokarsinom
- d) Teratom: Matür, İmmatür ve malign transformasyon gösteren teratomlar şeklinde olabilir.
- e) Mikst germ hücre tm

GcT'lerinin klinik prezentasyonları; tm'ün SSS'deki lokalizasyonuna, lezyonun büyüklüğüne ve hastanın yaşına bağlıdır. Pineal bölge, intrakraniyal germinomanın en yaygın yerleşim yeridir. Olguların %50-60'ı bu lokalizasyonda görülür. Pineal bölgedeki GcT'leri, histolojik subtiplerinden bağımsız olarak; artmış intrakraniyal basınç ve obstrüktif hidrosefali bulguları veya baş ağrısı, bulantı-kusma, ataksi ve Parinaud sendromu gibi yaygın non-spesifik şikayetlerle semptom ve belirti gösterirler. Quadrigeminal plate kompresyonu, Parinaud sendromuna neden olur. Parinaud sendromu; yukarı bakış kısıtlılığı, konverjans kaybı, pupil dilatasyonu, ışık reflexinin azalması ve nistagmus ile karakterizedir (13).

Suprasellar bölgede meydana gelen germinomlarda (olguların yaklaşık %30'u bu lokalizasyonda görülür); optik kiazmayı etkilemelerinden dolayı, görme alanı defekti veya

hipotalamik-pitüiter aksı etkilemelerinden dolayı, endokrin belirtiler görülür. Yaygın endokrin belirtiler; diabetes insipidus (en sık), gelişme geriliği, erken puberte, sekonder amenore ve panhipopitüitarizm'dir. Vizüel semptomlar ise; görme keskinliğinde defisitler (%84 hastada), ışık reflexi kaybı, diplopi ve bitemporal hemianopsidir (13).

Germinomların ayıcı tanısında; kolloid kist, kraniofaringioma, sistiserkozis, primeri belli olmayan metastatik karsinom, pineal tm'ler ve pitüiter makroadenomlar düşünülmelidir.

Serum ve BOS tm belirteçleri düzeyleri tanıya yardımcıdır. Özellikle bu belirteçlerin BOS düzeylerinin ölçümü, daha duyarlı ve daha güvenilirdir. Beta-human-chorionic gonadotropin (β-hCG), plasental trofoblastik dokuların normal ürünüdür. β-hCG sekrete eden germinomlar -ki, bu kavram tartışmalıdır-, histolojik olarak minör sinsityotrofoblast popülasyonları içerirler ve bunlar, β-hCG sekrete etmeyen germinomlara göre daha agresif seyredirler (10,19).

GcT'lerinde BOS tm belirteçleri:

	AFP	hCG	HPL	PLAP	CK
Germinoma	-	-	-	+	-
Teratoma	+	-	-	-	+
Yolk Sac tm	+	-	-	+/-	+
Embriyonal	-	-	-	+	+
CA				(%25)	
Koriyokarsinom	-	+	+	+/-	+

Düz filmlerin değeri sınırlıdır. BBT'de germinomların %50'den fazlası hiperdens görülür. MRG, preoperatif evrelemede kritiktir. Görüntüleme, BOS yayılımını ve vertebral metastazı görebilmek açısından kraniospinal aks taramasını içermelidir. Germinomlar MRG'de iso/hipointens görülürler. Kontrast ile homojen artış tipiktir. Pineal bölge germinomlarında %33 kistik dejenerasyon ve %50 BOS-seeding görülür (23).

İntrakraniyal germinomlar; kraniospinal yayılıma meyilli oldukları için BOS sitolojisi, kraniospinal yayılımı belirlemeye yardımcı olabilir. Yine BOS sitolojisi, evreleme için önemli ve RT planlaması için kritiktir.

Germinomlar, BOS sitolojisi ve preoperatif nörogörüntüleme bulgularına göre evrenirler. Evrelemede pekçok araştırmacı TM sistemini kullanmaktadır (1,18,20). Buna göre:

- T1: Çapı <5 cm ve suprasellar, intrasellar veya pineal bölgede lokalize tm
- T2: Çapı >5 cm ve perisellar bölgede lokalize tm
- T3: Çapı <5 cm, fakat 3.ventrikülü istila etmiş tm
- T4: Anteriora, orta hatta veya posterior fossaya yayılmış tm
- M0: Subaraknoid veya hematojen metastaza ait bulgu yok
- M1: BOS'da mikroskobik düzeyde tm hücreleri bulunur
- M2: Ventriküler sisteme veya kranial subaraknoid mesafeye gross nodüler seeding
- M3: Spinal subaraknoid mesafeye gross nodüler seeding
- M4: Serebrospinal aksın dışına metastaz

Germinomlar son derece radyosensitifdir ve RT, intrakraniyal germinomlar için standart tedavidir. Hastaların %90'ından fazlası RT ile efektif tedavi edilebilirler (7,13,12,16). Germinomlar tipik olarak RT başlangıcından itibaren 2 hafta içinde yok olurlar. Bununla birlikte 3 konu hala tartışmalıdır. Bunlar; optimal doz, radyasyonun ölçüsü ve diğer terapötik modalitelerle kombinasyonun avantaj sağlayıp sağlayamayacağıdır (1,7,13). Optimal doz belirsizdir. 3060 cGy kadar küçük total dozların etkili olduğu kanıtlandığı halde, tavsiye edilen >4000 cGy (4000-5500 cGy) dozdur (6,7,9,21).

Bizim olgumuzda ilk operasyonda tm tümüyle çıkartılıp, postoperatif RT uygulanarak en optimal tedavi sağlanmıştır. Nitekim hastanın 10 yıl süreyle hiçbir şikayeti olmamıştır. Bununla birlikte 10 yıl sonra nüks etmiş olması da oldukça ilgi çekicidir. Ayrıca 2. operasyondan sonra olgu Onkologların da hazır bulunduğu konseyde tartışılmış ve "RT'nin intrakraniyal germinomlar için standart tedavi olduğu ve hastaların % 90'ından fazlasının RT ile efektif tedavi edilebildiği" bilgisinden hareketle yeniden RT uygulanmasına karar verilmiştir.

Germinomlar aynı zamanda kemosenstifdir ve son yayınlarda; hastalığın kontrolü için gereken RT'nin dozu ve miktarının, adjuvant kemoterapi (KT) eklenmesiyle azaltılabileceği öne sürülmektedir (1,13,24). Cisplatin, Bleomycin, Etoposide,

Siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanlar, germinomların tedavisinde kullanılırlar (2,4,15).

Germinomalı hastalar için belirli bir takip programı tanımlanmamıştır. Tavsiye edilen takip, ilk tedaviden sonra tedaviye yanıtı ve rekürrensi BBT,MRG ve BOS sitolojik çalışmaları ile izleyebilmeyi kapsamalıdır. Takiplerdeki genel fikir birliği; tm'e karşı yanıtın belirlenebilmesi için, tedavi süresince 1-2 hafta aralıklarla nörogörüntüleme yapılması yönündedir. Nörogörüntüleme ile uzun dönem takip için tavsiye edilen ise, ilk birkaç yıl için her 6 ayda bir yapılmasıdır.

İntrakraniyal GcT'lerinin prognozu, SSS'deki lokalizasyonlarından bağımsız olup; büyük ölçüde histolojik subtipine bağlıdır (12,16). Germinomların prognozu genel olarak çok iyidir. Birçok seride agresif tedavi uygulanan hastalarda 5 yıllık sürvi oranı >%75 ve 10 yıllık sürvi oranı >%70 olarak rapor edilmiştir. Germinomlar için tahmini hayatta kalma oranı 5-10 yılda %75-95 arasındadır (1,12,13,16). Nongerminomatöz GcT'lerinin prognozları kötüdür ve sürvi oranları %40-70 arasında değişen oranlarda rapor edilmektedir (12,13,16).

KAYNAKLAR

1. Allen JC: Controversies in the management of intracranial germ-cell tumors. *Neurol Clin* 9:441-452, 1191
2. Allen JC, Kim JH, Packer RJ: Neoadjuvant chemotherapy for newly-diagnosed germ-cell tumors of the CNS. *J Neurosurg* 67:65-70, 1987
3. Araki C, Matsumoto S. Statistical reevaluation of pinealoma and related tumors in Japan. *J Neurosurg* 30:146-149, 1969
4. Balmaceda C, Heller G, Rosenblum M: Chemotherapy without irradiation: a novel approach for newly-diagnosed CNS germ-cell tumors: results of an international cooperative trial. *J Clin Oncol* 14:2908-2915, 1994
5. Bruce JN, Stein BM: Supracerebellar approaches in the pineal region. In: Appuza M, (ed.) *Brain Surgery: Complications Avoidance and Management*. New York: Churchill Livingstone, 511-534, 1993
6. Haddock MG, Schild SE, Scheithauer BW: Radiation therapy for histologically confirmed primary central nervous system germinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:915-923, 1997
7. Hardenbergh PH, Golden J, Billet A: Intracranial germinoma: the case for lower dose radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:419-426, 1997
8. Hsu YJ, Pai L, Chen YC: Extragonadal germ cell tumors in Taiwan: an analysis of treatment results of 59 patients. *Cancer* 95:766-74, 2002
9. Huh SE, Shin KH, Kim IH: Radiotherapy of intracranial germinomas. *Radiother Oncol* 38:19-23, 1996
10. Inamura T, Nishio S, Ikezaki K: Human chorionic gonadotrophin in CSF, not serum, predicts outcome in germinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:654-657, 1999

11. Kleihus P, Cavenee WK: Pathology and Genetics, Tumors of the Nervous System. Lyon, France: IARC Press, 1997:207-214
12. Matsutani M, Sano K, Takakura K: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. J Neurosurg 86:446-455, 1997
13. Packer RJ, Sutton LN, Rosenstock JG. Pineal region tumors of childhood. Pediatrics 97-102, 1974
14. Parker C, Milosevic M, Panzarella T: The prognostic significance of the tumor infiltrating lymphocyte count in stage 1 testicular seminoma managed by surveillance. Eur J Cancer 38(15):2014-2019, 2002
15. Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J. Induction chemotherapy followed by reduced-volume radiation therapy for newly diagnosed central nervous system germinoma. J Neurosurg 88:66-72, 1998
16. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H: Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. Eur J Cancer 1998;34:104-110
17. Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N: Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? J Neurosurg 87:262-266, 1997
18. Schulte FJ, Herrmann HD: Miller D. Pineal region tumours of childhood. Eur J Pediatr 146:233-245, 1987
19. Shibamoto Y, Takahashi M, Sasi K: Prognosis of intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells treated by radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:505-510, 1997
20. Shibamoto Y, Oda Y, Yamashita J: The role of cerebrospinal fluid cytology in radiotherapy planning for intracranial germinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:1089-1094, 1994
21. Sutton LN, Radcliffe J, Goldwein JW. Quality of life of adult survivors of germinomas treated with craniospinal irradiation. Neurosurgery 45:1291-1298, 1999
22. Takakura K, Matsutani M: Pineal region masses, selection of an operative approach. In: Appuza M, ed. Brain Surgery: Complications Avoidance and Management. New York: Churchill Livingstone, 1993:473-485
23. Tien RD: Barkovich AJ, Edwards MSB. MR imaging of pineal tumors. Am J Neuroradiology 11:557-565, 1990
24. Williams SD, Birch R, Einhorn L ve diğerleri: Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 316:1435-1440, 1987