

FATAL SEYİRLİ PRİMER MİDİASTİNAL SEMİNOM OLGUSU

Mehmet Akif DEMİR (*), Önder PEKER (**), Erkan BOZKANAT (***), Kunter BALKANLI (****), İbrahim ÖZTEK (*****)

ÖZET: Seminom, en sık rastlanan nonteratomatöz malign mediastinal germ hücreli tümördür. Ekstragonadal germ hücreli tümörler çoğunlukla ilk üç dekada saptanır. Bu makalede, 64 yaşındaki erkek hastada saptanan, antero-superior mediastinde lokalize olup komşu akciğere invazyon gösteren, immunohistokimyasal yöntemlerle de özellikleri belirlenerek primer mediastinal seminom olarak tanımlanmış bir olgu sunulmuştur. Radyoterapiye başlanan ve semptomların başlangıcından sonra 6 ay içinde fatal seyir gösteren tümör, mediastinal poligonal büyük hücreli tümörlerle ayırtıcı tanısı ele alınarak tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Mediastinum, germ hücreli tümör, primer neoplazm.

SUMMARY: A PRIMARY MİDİASTİNAL SEMİNOMA WITH FATAL OUTCOME. Seminoma is the most frequently observed malign germ cell tumor of the mediastinum. Germ cell tumors of extragonadal origin are generally detected in the first three decades. In this article a primary mediastinal seminoma, diagnosed in a 64 year old man, localized in the antero-superior mediastinum, growing invasively to the neighbour lung parenchyme was presented with the immunohistochemical findings which were supporting the diagnosis. Our case that showed a fatal outcome in six months from the beginning of the symptoms and shortly after the radiotherapy, was also discussed from the point of differential diagnostic approach within mediastinal poligonal large cell tumors.

KEY WORDS: Mediastinum, germ cell tumor, primary neoplasm

GİRİŞ

Anterior mediastinum, primer ekstragonadal germ hücreli tümörlerin (GHT) erişkinlerde en sık çocuklarda ise sakrokoksigeal bölgeden sonra ikinci sıklıkta rastlandığı bölgedir (1,2). Mediastinal GHT'ler ilk üç dekada belirme eğilimindedir, ancak ileri yaşlarda da saptanabilir (3). Solunumsal sorunlar ve göğüs ağrısı en sık semptomlardır. Neoplazmların çoğu rastlantısal olarak toraksın radyolojik incelenmesi sırasında saptanan matür kistik teratomlardır. Malign GHT'ler daha çok erkeklerde, matür kistik teratom her iki cinsiyette yaklaşık oranlarda saptanır. Seminom en sık rastlanan nonteratomatöz malign GHT'dür. GHT'ler sıklıkla timusla birlikte izlenir ve çoğu olgunun timustan köken aldığı düşünülmektedir. Oldukça invaziv gelişen malign GHT'lerde rezidüel timik doku ayırtedilemez. Nonteratomatöz malign GHT'lerde prognoz gonadal karşılıklarındaki gibidir (1,4). Önceleri radyoterapötik sağaltım uygulanan seminomlulara günümüzde, radyoterapi yanısıra, cis-platinum temelli kombine sağaltım şemaları da uygulanmaktadır (4-7). Testiste Carcinoma In situ (CIS) eşliği, retroperitoneal ekstragonadal GHT'lü olguların %42'sinde bildirilirken, santal sinir sistemi ve mediastinal yerleşimlerinde saptanmamıştır (5).

OLGU VE BULGULAR

İki aydır süregelen öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı yakınmaları ile M.S.B. Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi'ne sevk edilen 64 yaşındaki S.Ö.'nün fizik bakışında ve sedimentasyon yüksekliği (100 mm/saat) dışında rutin laboratuvar bulgularında, özellik saptanmadı. Direkt grafisinde akciğer parankim lezyonu izlenmeyen olgunun bilgisayarlı tomografik incelemesinde sağ taraf ağırlıklı olmak üzere antero-superior mediastinde nodüler kitle imajları gözlemlendi. Bronkoskopik inceleme, biopsi, lavaj ve balgam örneklerinde maligniteye uyan bulgu saptanmadı.

Sağ anterior mediastinotomi ile mediastinal kitleden alınan insizyonel biopsi örneğinin patolojik incelemesinde,

materyalin büyük ölçüde bağ dokusundan oluştuğu, tümör nekrozunu andıran tamamen nekrotik küçük bir odağın varlığı nedeniyle malignitenin ekarte edilmesi gerektiği vurgulandı. Bunun üzerine yapılan torakotomide, antero-superior mediastenine daha çok sağına yerleşen, nodüler-infiltratif gelişim gösteren, gri-sarı düzgün yüzeyli, sert kıvamlı tümöral kitlenin komşu akciğere yapışıklıklar gösterdiği gözlemlendi. İmprint ve frozen kesitinde malign olarak değerlendirilen olgu, komşu yapılarla belirgin invazyon nedeniyle inoperable kabul edildi.

Tümörden ve akciğere invaze alandan alınan doku örneklerinin formalinle fiks, parafine gömülü bloklarının rutin hematoksilin-eosin (H&E) boyalı kesitlerinde, bir örnekte fibröz kapsüllü izlenimi veren tümörün, diğer parçacıklarda akciğer parankimine belirgin invazyon yaptığı görüldü. Bazı alanlarda ince fibrovasküler septumların bölmelere ayırdığı tümöral doku, yuvarlak veya poligonal şekilli, sitoplazmaları geniş, berrak ya da yer yer hafif asidofilik boyanan büyük hücrelerden oluşmaktaydı. Nükleuslar iri, genellikle oval ya da yuvarlak şekilli, kromatin ağı çoğunlukla veziküler, bir ya da bir kaç nükleolusluydu. Ancak azımsanmayacak sayıda binükleer, multinükleer ya da multilobe formlar da yer almaktaydı. İnce fibroz septumlar bazı alanlarda belirginleşen matür lenfositik infiltrasyon içeriyordu. Nekroz ve hemoraji odaklarının da izlendiği tümörde çoğu atipik olan mitotik figürler, 10 büyük büyütme alanında ortalama 20 dolayındaydı. (Resim 1,2)

Tümör, frozen kesitlerde ve rutin H&E boyalı preparatlarında öncelikle seminom olarak düşünülmekle birlikte, "Mediastinal Malign Poligonal Büyük Hücreli Tümör"lerle ayırım açısından histokimyasal ve immunohistokimyasal özel boyamalar yapıldı. Histokimyasal yöntemle periodic Acid-Schiff (PAS) belirgin pozitif, Alcian Blue (AB) negatif idi. Mikrodalga fırında antigen geri kazanımı sonrası uygulanan immunohistokimyasal boyamalarda Cytokeratin (CK), Leukocyte Common Antigen (LCA), Alpha-Feto Protein (AFP) ve S-100 protein, negatif sonuç verdi (streptavidin-biotin-alkalen fosfataz; Biogenex). Rutin kesitlerdeki görünüm özel boyamalardaki bulgularla desteklenerek "Seminom" tanısı kondu.

Radyoterapiye başlanan hasta, semptomların başlangıcından 6 ay sonra yaşamını yitirdi.

TARTIŞMA

Mediastinal poligonal büyük hücreli tümörler geniş bir spektrum oluşturmaktadır: Timik karsinom, GHT'ler, timik

* M.S.B. Çamlıca Göğüs Hastalıkları Hastanesi Patoloji Uzmanı

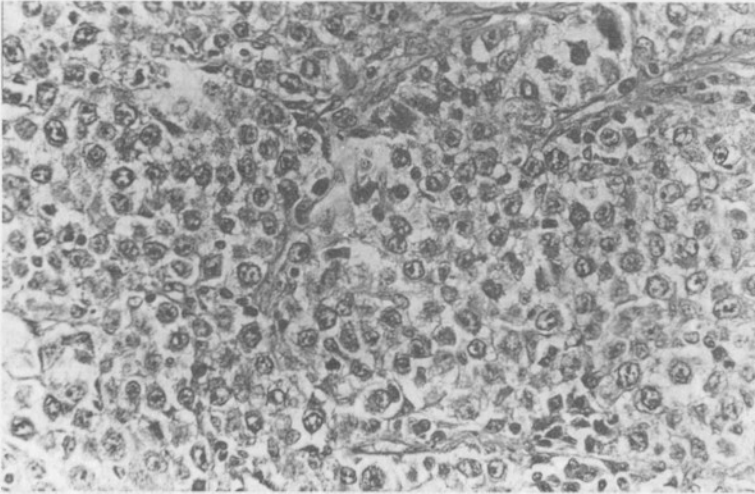
** Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Servisi Şef Yardımcısı

*** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Servisi

**** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Cerrahisi Servisi

Direktörü

***** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Servisi Direktörü



Resim 1. Yuvarlak, veziküler nükleuslu, belirgin nükleoluslu, geniş sitoplazmalı tümöral hücrelerin oluşturduğu solid görünüm ve ince stromal banlar. (400X, H&E).

karsinoid, büyük hücreli lenfoma, granülositik sarkom, plazmasitom, sinsisyal Hodgkin hastalığı, paraganglioma, paratiroid karsinomu, malign mezotelioma, metastatik karsinom ya da melanom, sözkonusu tümörlerdir (8).

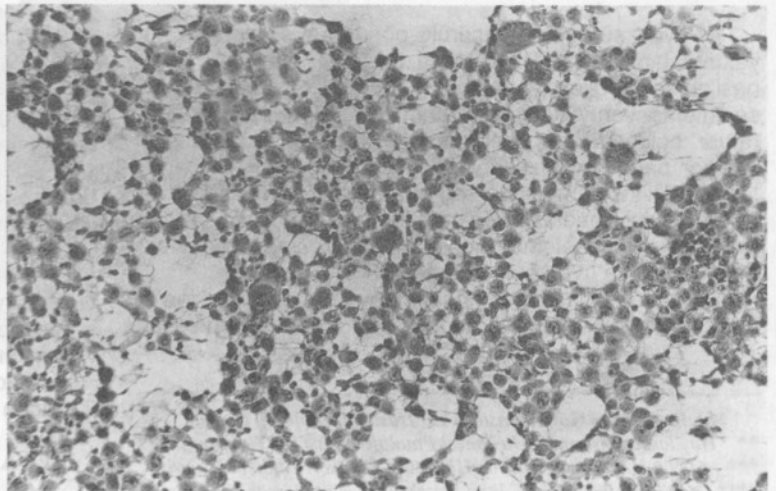
Vücudunun başka bir bölgesinde primer odak saptanmayan olgumuzun yaşı, mediastinal GHT için beklenenin üzerindedir (2,4). Tümör, yukarıda tanımlandığı üzere, tipik seminom karakteristikleri yanısıra histolojik olarak bazı alanlarda belirgin anaplastik görünüm, imprint preparatlarında yer yer izlenen eksentrik nükleuslar, nükleer lobulasyon, binükleer ve multinükleer formlar, yüksek mitotik aktivite, septumların bulunmadığı alanlarda epitelial solid tabakalanma, bazı odaklarda kohezyon kaybı ile birlikte yuvarlak kümeler halinde düzenlenim, akciğere infiltrate alanlarda indifere görünüm taşımaktadır. Bu nedenle başlangıçta malign poligonal büyük hücreli tümör olarak ele alınan lezyon, özellikle seminomun ayırıcı tanısında önemli yer tutan büyük hücreli lenfoma, timik karsinomun lenfoepitelial varyantı, epitelioid malign mezotelioma, embryonal karsinom, malign melanom ve metastatik karsinom açısından irdelemiştir.

Büyük hücreli lenfomada ince stromal bağ dokunun oluşturduğu psödokompartmantalizasyon, seminomu çok iyi taklit edebilmektedir. Nükleer düzensizlikler, nükleolemanın uzantılar vermesi ya da "bleb" formasyonu lenfomalarda beklenen bir özelliktir ve büyük hücreli lenfomaların büyük çoğunluğu LCA pozitifdir. Ancak anaplastik Ki-1 lenfoma negatif sonuç verebildiğinden CD 30 ile boyanması önerilmektedir. İntrasellüler ince pigment odakları, intranükleer sitoplazmik psödoinklüzyonlar ve yuvarlak kümeler (theque-like pattern) şeklinde büyüme patterni, S-100 pozitifliği, metastatik melanom açısından önemlidir. Koheziv sellüler gelişim, düzenli oval ya da yuvarlak nükleer sınırlar, eosinofilik nükleoluslar ve yamalı nekroz varlığı somatik bir karsinomu destekler. CK pozitifliği, PAS ve AB pozitiflikleri böyle bir olguda metastatik karsinomu düşündürmelidir. Yoğun CK ve AB pozitifliği mezoteliomada da beklenen sonuçlardır. Membranları belirgin berrak hücre kümeleri, komplike nükleo-

lar yapılar ve aralarda lenfositler seminomu düşündürür. Timik karsinomun lenfoepitelioma benzeri alt tipinde ise lenfositik infiltrasyon, stromal septumlarda sınırlı olmayıp, tümör hücreleri arasında saçılmış olarak izlenir. Timik karsinom varyantları CK pozitiflerdir (8). Keratin pozitifliği seminomların yaklaşık %10'unda, sınırlı da olsa izlenir. IHC olarak Placental-Like Alkaline Phosphatase (PLAP) seminom başta olmak üzere GHT'de yüksek oranda pozitiflikler vermektedir (9). Eosinofilik intersellüler globüller ya da rudimenter lumina varlığı embryonal karsinom için ipuçlarıdır (2). AFP pozitifliği de embryonal karsinom lehine bir bulgudur. Poligonal büyük hücreli mediastinal bir tümörde eosinofil lökosit infiltrasyonu, öncelikle sinsisyal Hodgkin hastalığı ve granülositik sarkomu düşündürmelidir. Lösemik infiltrasyon kuşkusu varsa imprint preparatların Romanowsky yöntemi ile boyanması ve Auer rod inklüzyonlarının saptanması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayrıca imprint ya da parafin kesitlerde myeloperoksidaz ve kloroasetat esterase histokimyasal olarak uygulanabilmektedir (8).

Tipik seminomatöz alanların varlığı, herhangi bir organoid yapının gelişmemesi, lenfositik infiltrasyonun ince septumlarda sınırlı oluşu, sitoplazmik pigment, ekstrasellüler globül yapıları ve eosinofil lökosit infiltrasyonunun bulunmaması yanısıra, histokimyasal yöntemle belirgin PAS pozitifliği, AB negatifliği; immünohistokimyasal yöntemle CK, LCA, AFP ve S-100 protein boyamalarının tümünün negatif olarak saptanması, rutin H&E boyalı kesitlerde düşünülen seminom tanısını desteklemiştir.

Metastaz yapmayan ve belirgin lokal invazyon göstermeyen mediastinal seminomlar cerrahi olarak rezektabl kabul edilmektedir. Çoğu asemptomatik olan ve rastlantısal olarak saptanan bu grup, tüm olguların ancak %25 kadarını oluşturur. Bu olguların hemen tümü için total rezeksiyon ve postoperatif radyoterapi sağaltıcıdır. Tümörün çıkartılmadığı olguların %60'ında, radyoterapötik yaklaşımlarla olumlu sonuç alınırken, ilerlemiş olgularda dahi, cis-platinum ağırlıklı multiajan kemoterapi rejimlerinin etkili olduğu savunulmakta ve %80'lere varan sağkalım oranları bildirilmektedir.



Resim 2. Imprint sitolojisinde tümöral hücreler ve aralarda lenfositler (200X, Papanicolaou)

(10,11). Komşu akciğer parankimine invazyonun geliştiği olgumuzda radyoterapiye başlanmış ancak hasta kısa sürede yitirilmiştir. Semptomların başlangıcından sonraki sağkalım süresi 6 ay olmuştur.

KAYNAKLAR

1. Dehner LP. Germ cell tumors of mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7 (4): 266-84.
2. Hawkins EP, Finegold MJ, Hawkins HK, Krischer JP, Starling KA, Weinberg A. Nongerminomatous malignant germ cell tumors in children-a review of 89 cases from the Pediatric Oncology Group, 1971-1984. *Cancer* 1986; 58:2579-84
3. İlvan A, Yalçın Z, Balkanlı K, Kunter E, Öztekin İ, Aydılek R. Primer Mediastinal Seminom. *Endoskopi Dergisi*, 1994; 2: 155-158.
4. Goss PE, Schwertfeger L, Blackstein ME, Iscoa NE, Ginsberg RJ, Simpson WJ, Jones DP, Shephard FA: Extragonadal germ cell tumors-a 14 year Toronto experience. *Cancer* 1994; 73 (7): 1971-9
5. Daugaard G, Roth M, von der Maase H, Skakkebaek NE. management of extragonadal germ cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* 1992; 3 (4): 283-9.
6. Cox JD. Primary malignant germinal tumors of the mediastinum-a study of 24 cases. *Cancer* 1975; 36:1162-8.
7. Kuritsuka H, Narahara R, Sigeta M, Kobayashi Y, Kondo M, Fujita M, Ohno K, Kushima K. Intra-arterial chemotherapy with cis-diaminedichloroplatinum (CDDP) for primary mediastinal seminoma. *Nippon Gan Chiryo Gakkai Shi* 1990; 25 (11): 2711-6.
8. Wick MR. The Mediastinum. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. New York: Raven Press Ltd., 1994; Vol I: 1125-82.
9. Niehans GA, Manivel C, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1988; 62:113-23.
10. Hainsworth JD, Greco FA. Mediastinal germ cell neoplasms. In: *Thoracic Oncology*. Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, editors. First Edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989; 478-89.
11. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. The Mediastinum. In: *Gibbon's Surgery of the Chest*. Sabiston DC, Spencer FC, editors. Fourth edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990; 498-535.