

PLEVRA METASTAZLI BİR İNVAZİV TİMOMA OLGUSU

Arzu YORGANCIOĞLU*, Ayşın ŞAKAR*, Pınar ÇELİK*, Akif DEMİR**,
Tuğba GÖKTALAY*, Serdar TARHAN***

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA.

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, MANİSA.

***Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, MANİSA.

ÖZET

Altmışbir yaşında bayan hasta, 9 yıldır ön mediastinal kitle ve myastenia gravis nedeniyle izlenmekte iken, kitlede gelişen progresyon ve plevral lezyonları nedeniyle tetkik edildi. Radyolojik olarak ön mediastende 7 cm çapında kitle lezyonu ve sol hemitoraksta plevral kalınlaşma, yer yer noduler lezyonlar ve plevral sıvı izlendi. Yapılan kesici iğne biopsileri sonucu Evre IV invaziv timoma ve plevra metastazı olarak tanı aldı.

Dokuz yıl non-invaziv olarak gidip kısa sürede ilerleme göstermesi ve malign mezotelyoma ile radyolojik ve patolojik benzerlik gösteren plevra tutulumu nedeniyle ilginç bulunarak sunuldu.

Anahtar kelimeler: İnvaziv timoma, myastenia gravis, malign mezotelyoma.

(Solunum 2002;4:259-263)

SUMMARY

A CASE OF INVASIVE THYMOMA WITH PLEURAL METASTASIS

61 years old female patient, being followed with anterior mediastinal mass and myastenia gravis, was investigated because of the progression of the primary mass and recent pleural lesions. Thoracal computed tomography showed an anterior mediastinal mass lesion 7cm in diameter and pleural thickening with some nodularities and pleural effusion. The histopathological examination of tru-cut biopsy specimens of both mass and pleura revealed Stage IV invasive thymoma.

Progression of the tumor following its non-invasive course of 9 years and the similarities of pleural involvement histopathologically and radiologically mimicking malignant mesothelioma made this case interesting to present.

Key Words: Invasive thymoma, myastenia gravis, malignant mesothelioma.

(Solunum 2002;4:259-263)

GİRİŞ

Timomalar, ön mediasteninin en sık görülen tümörleridir ve myastenia gravis (MG) ve bazı hematolojik bozukluklarla sıklıkla birlikte (1). Tümörün kapsüllü olması benign olduğunu gösteren en önemli kriterdir, ancak kapsüllü tümörler de zaman içinde invaziv özellik kazanabilir (2). Metastatik timomalar sıklıkla plevra ve diafragma metastaz yapar (1).

Dokuz yıl MG ile birlikte benign bir seyir gösteren, ancak daha sonra lokal progresyon gösterip, plevraya

metastaz yapan bir olguyu değişik klinik seyri ve plevra metastazının ayırıcı tanıda zorluk yaratması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU SUNUMU

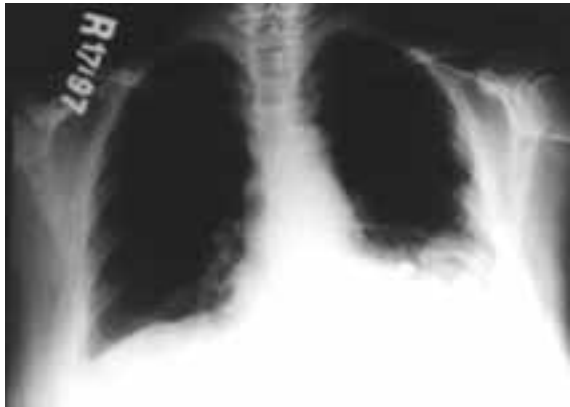
A.Y., 61 yaşında ev hanımı. Hastaneye başvurusu sırasında yakınması olmayan olgu 9 yıldır ön mediastinal kitle ve MG tanısı ile izlenmekte ve 8 yıldır MG nedeniyle Prostigmin 120mg/gün ve

Yazışma Adresi: Dr. Ayşın ŞAKAR. 1785 sok. No: 61/9 - 35540 Karşıyaka-İZMİR.

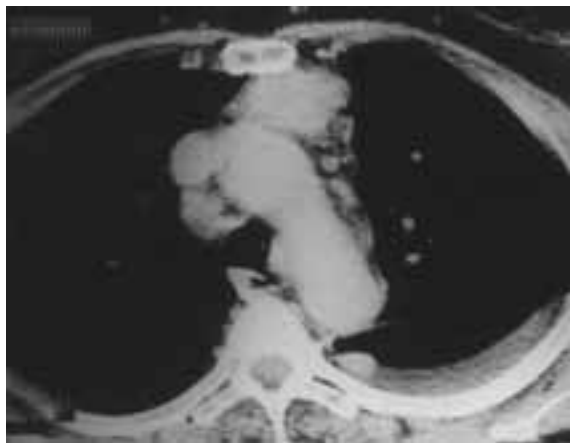
Tel: 0 232 364 45 67 - Faks: 0 236 232 84 92

E-mail:

Prednisolon 10mg/gün kullanmakta imiş. Ancak ilk tanı aldığı zaman yapılan tetkiklere başka bir şehirdeki bir merkezde yapılmış olması nedeniyle ulaşılamadı. Herhangi bir yakınması olmayan olgu, yapılan rutin kontrollerde kitlede progresyon saptanması üzerine ileri tetkik için yatırıldı. Özgeçmişinde 13 yıl önce parsiyel tiroidektomi, altı yıl önce kolesistektomi ve iki yıldır kalp yetmezliği öyküsü mevcut, ancak bu nedenle halen herhangi bir tedavi kullanmıyordu. Solunum sistemi bakımında sol altta matite vardı ve solunum sesleri azalmıştı. Diğer sistem bakırları olağan bulundu. Rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlardaydı. Olgunun posteroanterior (P/A) akciğer radyogramında solda plevral sıvı ve nodüler plevral kalınlaşmalar izlendi (Resim Ia). Toraks bilgisayarlı tomografisinde anterior mediastende yaklaşık 4 cm çaplı kitle lezyonu, mediastinal multipl lenfadenopatiler, sağ hemitoraksta plevral sıvı ve plevrada nodüler lezyonlar saptandı (Resim Ib).



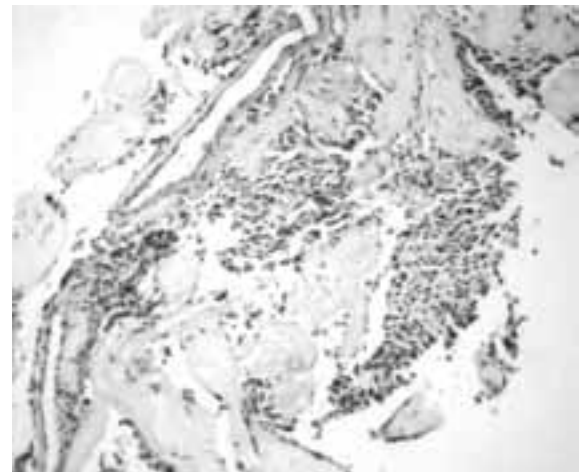
Resim Ia: P/A akciğer radyogramında solda plevral sıvı ve nodüler plevral kalınlaşmalar.



Resim Ib: Toraks bilgisayarlı tomogramında ön mediastende timik kitle, mediastinal lenfadenopatiler, solda plevral sıvı ve nodül.

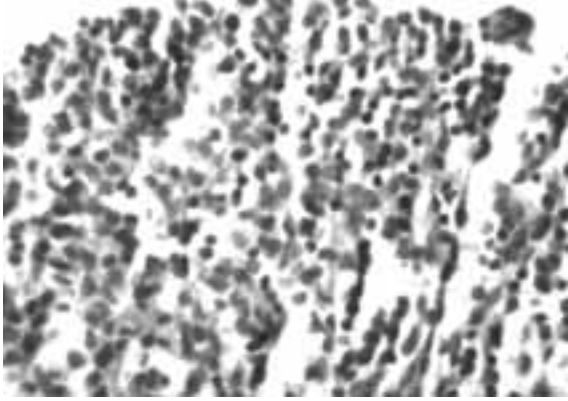
Olguya ön mediastendeki kitleden tru-cut biyopsi yapıldı. Biyopsiden iki gün sonra nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gelişti. EKG’de ST-T değişiklikleri, kardiyak enzimler ve Troponin T düzeylerinde yükselme saptanarak “Akut Koroner Sendrom” tanısıyla Kardiyoloji Yoğun Bakım Servisi’ne yatırıldı. Bu arada serum amilaz düzeyleri 264-555 U/Lt, Lipaz 2317 U/Lt’ye kadar progresif bir yükselme gösterdi. Batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografisi normaldi. Genel cerrahi konsültasyonunda acil cerrahi patoloji düşünülmedi. Gastroenteroloji konsültasyonu sonucu akut pankreatit ön tanısı ile Somatostatin tedavisi başlandı.

Uygulanan tedavi ile kardiyak durumu stabil hale gelen olguya plevral ponksiyon ve biyopsi yapıldı. Mediastinal tru-cut biyopsi örneğinde, fibrotik-hyalinize stroma içinde, epitelyal yavaşımı, belirgin nükleer atipi göstermeyen, soluk asidofil sitoplazmalı hücre gruplarının yer aldığı tümöral doku izlendi (Resim II).



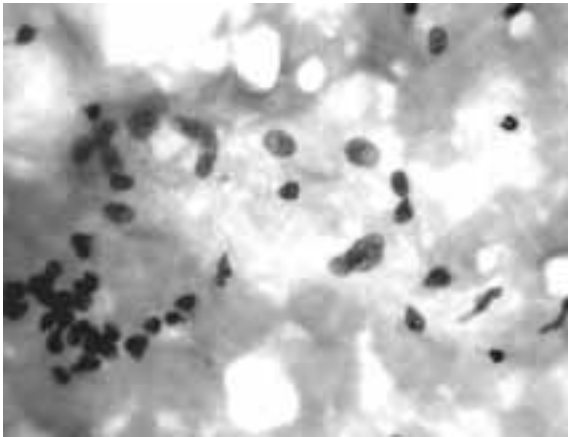
Resim II: Mediastinal kitleden yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesinde fibrotik stroma içinde invaziv epitelyal adacıklar (H-E, x100).

Belirgin bir lenfoid komponent içermeyen tümör, immunohistokimyasal (İHK) olarak pansitokeratin ile pozitif boyandı. Materyalin kısıtlılığı nedeniyle diğer immün boyamaların yapılamadığı olguda malign mezotelyoma ile timoma arasında ayırıcı tanıya gidilemedi. Plevral nodülden yapılan biyopsinin kesitlerinde, yine anaplastik görünüm taşımayan epitelyal bir zemin, fakat bu kez matür lenfositlerle içiçe izlendi (Resim III). Rutin hematoksilin-eosin (H-E) boyamada timoma karakteristikleri taşıyan tümör, İHK açıdan, pansitokeratin ve Epitelyal Membrane Antigen (EMA) pozitif; Leukocyte Common



Resim III: Plevral nodülden alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde epitelyal tümöral zeminde lenfositler (H-E, x200).

Antigen(LCA) ile epitelyal komponenti negatif iken, lenfoid komponenti pozitif; vimentin, S100, kromogranin, Carcino Embrionic Antigen(CEA) ve Alfa-Fetoprotein(AFP) negatif olarak değerlendirildi. Plevral sıvı yaymalarında yer yer, kromatin ağı veziküler, oval nükleuslu, geniş, soluk asidofil sitoplazmalı epitelyal komponent dikkati çekti (Resim IV). Tüm patolojik bulgular, klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde olguya, invaziv, evre - IV timoma tanısı kondu.



Resim IV: Plevral sıvı yaymasında geniş sitoplazmalı, veziküle nükleuslu tümöral epitelyal hücreler, yanısıra lenfositler (H-E, x400).

Onkoloji konseyinde olguya kemoterapi uygulanması kararlaştırıldı. Bir siklus siklofosamid + sisplatin tedavisi alan hasta, myastenik kriz ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Timomalar tüm mediasten tümörlerinin % 19'unu oluşturur ve ön mediasten en sık görülen tümörleridir (3). Mediasten diğer kompartmanlarında da görülebilir, ancak mediasten dışındaki lokalizasyonu çok nadirdir (4). Orta ve ileri yaş hastalığıdır, cinsiyet ayrımı yoktur, %30-60 oranında asemptomatiktir (5,6). Radyolojik olarak küçük, yuvarlak, keskin sınırlı kitlelerin benign olma olasılığı daha yüksektir. Sınırları belirsiz, yumuşak dokuya geniş çapla oturan, çevredeki organlara parankimal infiltrasyon gösteren kitlelerde malignite riski fazladır (7).

MG birlikteliği %7-54 oranlarında(ortalama %35) bildirilmektedir(4,6,8). MG olan hastaların ise %15'inde timoma saptanmaktadır. MG dışında sistemik lupus eritematosus, hipogamaglobulinemi, romatoid artrit, pansitopeni, polisitemi, Cushing hastalığı, Whipple hastalığı, dermatomyozit ile birlikte olabilir (5). Daha önceki bir çalışmamızda bir olguda hipogamaglobulinemi saptamıştık (5).

Timoma olgularının %35-60 oranında malign olduğu bildirilmektedir(2,5). Malign-benign ayrımı tümörün histolojisinden çok kapsül ve çevre dokulara invazyonu ile yapılmaktadır(9,10).

Timomalarda metastazlar en sık plevraya %30, perikarda %25, akciğere %8, laringeal sinire %4 oranında olmaktadır. Ekstratorasik metastaz %5 oranındadır. Karaciğer ,lenf nodları, kemik nadiren gastrointestinal sistem, böbrek, dalak, santral sinir sistemi ve over metastazı bildirilmektedir (5,11). Plevra metastazı intratorasik rekürrens bir varyantı olarak kabul edilmektedir (12). Plevral tutulum primer plevra tümörü şeklinde görünüm verebilir ve plevral mezotelyomayı taklit edebilir (2,13). Masif plevral kalınlaşma, plevral kitle ve plevral effüzyon şeklinde görülebilir (2). Olgumuzda başlangıçta dokuz yıl stabil seyreden timomadan bağımsız olarak malign mezotelyoma olasılığı üzerinde duruldu, bu iki antite biyopsi materyallerinin özel boyalarla incelenmesi sonucu ayrılabilirdi.

Mediasten gibi tümör çeşitliliğinin zengin olduğu bölgelerden yapılan tru-cut biyopsiler, patologlar açısından önemli tanı sorunlarına neden olabilmektedir. Olgumuzda MG eşliği, histopatolojik incelemeye yardımcı klinik bir veridir. Ancak olgumuza yapılan mediastinal tru-cut biyopsi örneğinde tümörün lenfoepitelyal nitelikte olmaması, fibröz stroma içerisinde invaziv görünümlü epitelyal hücre dizileri oluşturması ve radyolojik olarak plevral nodüllerin bulunması, mezotelyoma ile ayırıcı tanıyı zorunlu kılmıştır. Plevral nodülden yapılan biyopside lezyonun

tipik lenfoepitelyal karakteri gözlenmiş, immünohistokimyasal belirleyicilerle timoma tanısı desteklenmiştir. MG tanısının olması timoma açısından önemli bir bulgu olmasına karşın, paraneoplastik sendrom olarak küçük hücreli nöroendokrin karsinomda da benzer tablonun gelişebileceği (Lambert-Eaton sendromu) unutulmamalıdır. Bu açıdan olgumuzda, İHK olarak S100 ve Kromogranin boyama uygulanmış ve negatif sonuç alınmıştır (14).

Moran, mediastende herhangi bir lezyon olmadan sadece plevradan köken alan sekiz timoma olgusu bildirmiştir (4). Bu olguların altısında diffüz plevral kalınlaşma, sıvı, plevral kitle görünümü mevcuttu ve plevral nodulasyonlar nedeniyle mezotelyomaya benzerlik göstermekteydi. Bizim olgumuzda da plevral kalınlaşma, yer yer nodulasyon ve plevral sıvı görünümü ile mezotelyoma düşünüldü. Hofmann ve bazı araştırmacılar plevraya oturan olgular bildirmiştir, ancak bu olguların tümünde mediastende lezyon saptanmış ve plevraya invazyon gösterilmiştir (4).

Timoma tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kullanılabilir (8,10,15). Timomalarda kortikosteroidlerin tümör regresyonuna neden olduğu bildirilmektedir ancak bu remisyonların süresi tek ajanla kemoterapiden daha iyi değildir(2). Olgumuz siklofosamid-sisplatinde oluşan bir siklus kemoterapi almıştı. Ancak yanıtı değerlendirecek yaşam süresi olmadı. 8 yıl süre ile MG nedeniyle kullanmış olduğu kortikosteroidin non-invaziv seyir üzerindeki katkısı tartışılabilir. Plevral tutulum durumlarında parsiyel rezeksiyon, panplöroptomonektomi, intravenöz veya intratorasik kemoterapi, radyoterapi veya kombine tedaviler söz konusudur, ancak etkinlikleri henüz net değildir (16). Higashiyama, plevral yayımı olan bir invaziv timoma olgusunda panplöroptomonektomi sonrasında intratorasik kemoterapi ile başarıyla tedavi ettikleri bir olgu bildirmiştir (16). Bizim olgumuzda yapılan cerrahi konsültasyon sonucu bu tarz bir cerrahi girişim düşünülmeli ve kemoterapi önerildi.

Timomalarda en önemli prognostik faktör klinik evrelemedir (15). Invaziv timomada 5 yıllık yaşam %23.1 iken non-invaziv olanlarda %80.3'lere ulaşabilmektedir (2,10).

MG birlikteliğinin de prognoza etkisi konusunda zıt sonuçlara sahip çalışmalar bulunmaktadır (5,10). MG ile birlikte görülen timomalar genellikle non-invazivdir ve ölüm tümörden çok MG'ye bağlı görülür. Bu nedenle MG görülmeyen ve genelde invaziv olan tümörlere yakın bir sürvi oranı görülmekle birlikte ölüm nedenleri farklıdır (10). Bizim olgumuzda da opere olmamasına rağmen elde olunan 9 yıllık sürvi MG ile birlikte görülen non-invaziv bir tümör olasılığını düşündürdü.

İzlemi sırasında timoma invaziv karakter kazanmış olsa da, ölüm nedeni myastenik kriz oldu. Olguda gözlediğimiz amilaz ve lipaz yüksekliği herhangi bir etyolojik nedene bağlanamadı. Literatürde bir olguda malign timoma ve insulinoma birlikteliği (17), bir olguda açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi yüksekliği (2) sunulmuş ve timomaların özellikle hematolojik malignitelerle birliktelik gösterdiği vurgulanmıştır. Ayrıca amilazın başka tümörlerle birlikte paraneoplastik sendrom şeklinde yüksekliği bildirilmiştir (18,19). Olgumuzda amilaz ve lipaz yüksekliğini açıklayacak organik bir neden saptanmadığı için paraneoplastik sendrom olarak değerlendirildi, ancak tedavi ile yanıt hastanın erken ölümü nedeniyle değerlendirilemedi.

Olgu klinik seyri ve radyolojik özellikleri nedeniyle ilginç bulunarak sunuldu.

KAYNAKLAR

1. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW et al. Thymoma: A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60: 2727-2743.
2. Butler WM, Diehl LF, Taylor HG, Martin DW. Metastatic thymoma with myasthenia gravis. *Cancer* 1982;50:419-422.
3. Roberts JR, Kaiser LR. Acquired lesions of the mediastinum: Benign and malignant. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. Fishmann AP(ed). 2nd ed. New York: Mc Graw Hill Book Company 1988:1467-1541.
4. Moran CA, Rosado-de Christenson M, Koss MN, Rosai J. Thymomas presenting as pleural tumors. *Am J Surg Pathol* 1992;16:138-144.
5. Yorgancıoğlu A, Halilçolar H, Aktoğu S, Demirel B. Timomaların klinikopatolojik özellikleri. *Solunum* 1992;450-457.
6. Le Golvan DP, Abell MR. Thymomas. *Cancer* 1977;39:2142-2157.
7. Syed ZA, Erozan YS. Thymoma: Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1998;42:845-854.
8. Moran CA, Suster S, Fishback NF, Koss MN. Primary intrapulmonary thymoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:304-312.
9. Çapan N, Atıkcın Ş, Kaya S ve ark. Malign timoma (iki olgu nedeniyle). *Solunum Hastalıkları* 1992; 3:397-403.
10. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.
11. Bott-Kothari T, Aron BS, Bejarano P. Malignant

- thymoma with metastases to the gastrointestinal tract and ovary: a case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 2000;23:140-142.
12. Vasil'ev VN, Kondrashov IA, Pobegalov ES. Thymoma implants in the pleura as a variant of intrathoracic recurrence. *Grud Serdechnosudistaia Khir* 1993; 6:60-64.
 13. Gorisch J, Beye-Enke SA, Schmitteckert H et al. Pleural metastasis of malignant thymoma. A pitfall in the CT-diagnosis of pleural mesothelioma. *Comput Med Imaging Graph* 1989;13:169-170.
 14. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*. 8th ed. Mosby-Year Book, Inc. 1996:435-491.
 15. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-315.
 16. Higashiyama M, Doi O, Kodama K, Yokouchi H. Intrathoracic chemothermotherapy following panpleuropneumonectomy for pleural dissemination of invasive thymoma. *Chest* 1994;105:1884-1885.
 17. Ishikura H, Nakamura K, Aizawa M. Malignant thymoma associated with insulinoma. *Gan No Rinsho* 1983;29:439-442.
 18. Takeuchi T, Fujiki H, Kameya T. Characterization of amylases produced by tumors. *Clin Chem* 1981; 27:556-559.
 19. Ogawa M, Nakamura Y, Yamamoto T et al. Production of enzymes and enzyme inhibitors in neoplastic tissues. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986;13:731-739.