

Timoma ile Timik Skuamöz Hücreli Karsinom Birlikteliği

Thymic Squamous Carcinoma Coexisting with Thymoma

İbrahim Onur Alıcı¹, Aydın Yılmaz¹, Nilgün Yılmaz Demirci¹, Funda Demirağ², Koray Aydoğdu³, Ülkü Yılmaz Turay¹, Çiğdem Biber¹, Yurdanur Erdoğan¹, Sadi Kaya³

¹ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

ÖZET

Timoma ile timik karsinom birlikteliği nadir görülmektedir. Kuru öksürük nedeniyle kliniğimize başvuran 59 yaşındaki hastanın posteroanterior akciğer grafisinde orta mediastende genişleme izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde ve manyetik rezonans görüntülemesinde, anterior mediastende nodüler kitle lezyonu saptandı. Pozitron emisyon tomografisinde artmış metabolik aktivite tutulum saptandı ve cerrahi olarak eksize edilen kitlenin histolojik incelemesiyle kombine B3 timoma-timik skuamöz hücreli karsinom tanısına ulaşıldı. Tümörün kapsülünü aşarak çevre yumuşak dokuları infiltre ettiği saptandı. Masaoka evresi IIA olarak belirlendi. Kapsül invazyonu olması nedeniyle 25 fraksiyonda toplam 50 Gy üç boyutlu konformal radyoterapi uygulandı. Olgu, timoma-timik karsinom birlikteliğinin nadir olması nedeniyle sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Timik karsinom, skuamöz hücreli karsinom

ABSTRACT

The coexistence of thymoma and thymic carcinoma is rare. A 59-year-old patient with the complaint of dry cough was admitted to our hospital. His chest x-ray showed expansion of the middle mediastinum. An anterior mediastinal mass was determined in the computed tomography and magnetic resonance imaging of thorax. Positron emission tomography showed increased metabolic activity and histological examination of the surgically excised mass was found to be thymic squamous carcinoma coexistent with type B thymoma. The tumor had infiltrated the surrounding soft tissues beyond its capsule. The Masaoka stage was IIA. Due to the capsule invasion three-dimensional conformal radiotherapy of 50 Gy in 25 fractions in total were applied. The case is presented here because of the rare coexistence of thymoma with thymic carcinoma.

Keywords: Thymic carcinoma, squamous carcinoma

GİRİŞ

Timik epitelyal tümör insidansı 100.000'de 0,05'tir. Mediastinal tümörlerin en sık görülenidir ve anterior mediastinal kitlelerin yarısından sorumludur.^{1,2} Timoma ve timik karsinom en sık histolojik subtipleridir.³ Timoma ve timik skuamöz hücreli karsinom birlikteliği nadiren görülmektedir. Etiyolojisinin tam olarak anlaşılammış olmasına karşılık, kombine timik epitelyal tümörler, timoma/timik karsinomunun yeniden diferansiyasyonu sonucu veya multipotansiyel timik epitelyal prekürsörün bifazik diferansiyasyonu sonucu oluşur.^{4,5} Biz, operasyon materyalinin histopatolojik incele-

mesiyle kombine timoma/timik skuamöz hücreli karsinom tanısı almış olgumuzu, nadir olması nedeniyle sunmaktayız.

OLGU

Elli dokuz yaşında erkek hasta bir aydır süren kuru öksürük nedeniyle kliniğimize başvurdu. Daha öncesine ait bir yakınma tariflememi. Yedi yıldır hipertansiyon tanısıyla antihipertansif tedavi kullanmaktaydı. Soygeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan olgunun 20 paket/yıl sigara öyküsü vardı. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Rutin labo-

Alındığı tarih: 27 Eylül 2010; **Revizyon sonrası alınma:** 25 Kasım 2010; **Kabul tarihi:** 15 Aralık 2010

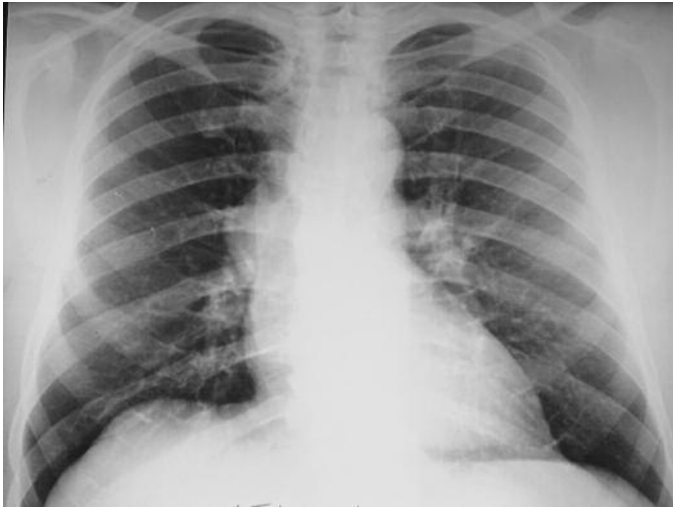
Yazışma adresi (Address for correspondence): Nilgün Yılmaz Demirci, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 7. Klinik, Ankara; E-posta: nilgundemirci@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

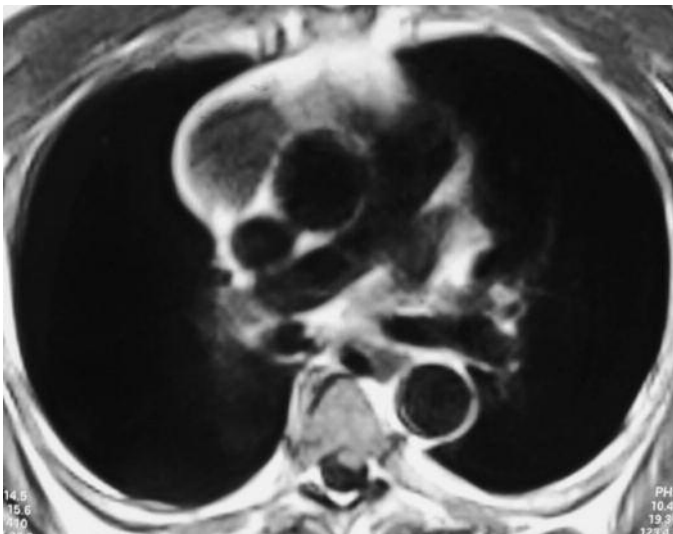
Solunum 2012;14(2):113-116 doi: 10.5505/solunum.2012.83702

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

ratuvar testleri normaldi. Posteroanterior akciğer grafisinde orta mediastende genişleme izlendi (**Resim 1**). Sol yan filminde retrosternal havalı alanın silindiği görüldü. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ön mediastende 4×3 cm boyutlarında kontrast madde tutulumu gösteren nodüler kitle lezyonu izlendi. Toraksın manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde anterior mediastende, asendan aorta komşuluğunda, iyi sınırlı, yaklaşık 30×45 mm boyutlarında T2A serilerde küçük belirgin hiperintens (kistik?) komponenti olan T1A serilerde hipointens, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası heterojen opak tutulumu gösteren nodüler kitle lezyonu izlendi (**Resim 2**). Çekilen pozitron emisyon tomografisi-bilgisayarlı tomografide (PET-BT) ön mediastende, yaklaşık



Resim 1. Olgunun posteroanterior akciğer grafisinde orta mediastende genişleme izlenmektedir.



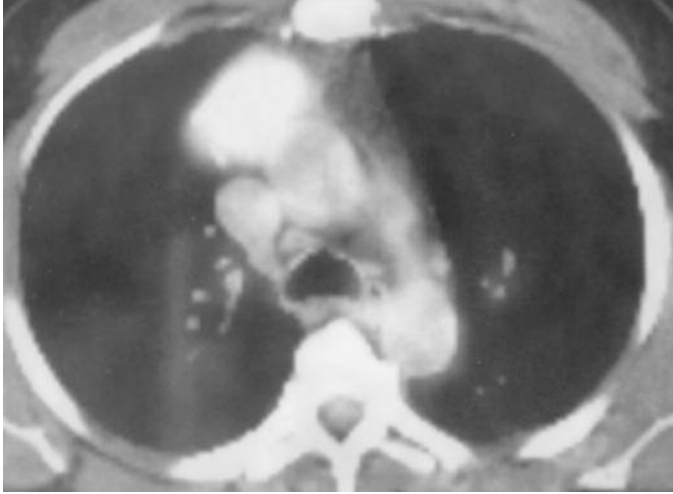
Resim 2. Olgunun toraks MR görüntülerinde anterior mediastende nodüler kitle lezyonu izlenmektedir.

39×34 mm boyutlarında torasik aorta ile yakın komşulukta izlenen nodüler kitle lezyonunda yoğun artmış metabolik aktivite tutulumu (SUVmax:10,04) saptandı (**Resim 3**). Hastaya parsiyel medyan sternotomi ve kitle eksizyonu yapıldı. Makroskopik olarak kapsül invazyonu yoktu. Rezeke edilen materyalin histopatolojik incelemesinde, geniş alanlarda CD1a ve Tdt ile pozitif boyanan, lenfositler içeren B3 timoma ve ona eşlik eden P63 ve CD5 ile pozitif boyanan skuamöz hücreli karsinom saptandı. Tümörün kapsülünü aşarak çevre yumuşak dokuları infiltrate ettiği saptandı. Masaoka evresi IIA olarak tespit edildi. Antinükleer antikor, anti dsDNA antikor ve romatoid faktör negatif bulundu. İmmünglobulin düzeyleri normaldi. Miyastenia gravis bulgusu yoktu. Medikal onkoloji bölümü tarafından değerlendirilen olguda, adjuvan kemoterapi endikasyonu olmadığı bildirildi. Kapsül invazyonu olduğundan radyasyon onkolojisi bölümü tarafından değerlendirilen hastaya 25 fraksiyonda toplam 50 Gy üç boyutlu konformal radyoterapi uygulandı.

TARTIŞMA

Timomalar 8 aylıktan⁶ 90 yaşına dek⁷ her yaşta görülebilmektedir ancak ortalama yaş 53 yıldır. Erkeklerde ve kadınlarda aynı sıklıktadır.³ Kombine timomaların epidemiyolojik özellikleri timomalardan farklı değildir. Bizim olgumuz da 59 yaşında idi. Olguların %30'u asemptomatiktir, %30'unda ise miyastenia gravis bulguları bulunur.³ Göğüs ağrısı, öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı ve süperior vena kava sendromu gibi lokal bulgular nadirdir.^{3,8} Olgumuzda tek semptom kuru öksürüktü.

Miyastenia gravis en sık rastlanan paraneoplastik sendromdur ve olguların yaklaşık %30-45'inde bulunur.^{6,9-11} Bu



Resim 3. Olgunun PET-BT'sinde ön mediastendeki nodüler kitle lezyonunda yoğun artmış metabolik aktivite tutulumu (SUVmax:10,04) saptanmıştır.

nunla beraber, miyastenia gravisli olguların %10-15'inde timoma da vardır.³ Saf kırmızı hücre aplazisi gibi hematolojik,¹² sarkoidoz ve sistemik lupus eritematozus gibi kollajen ve otoimmün hastalıklar,^{3,4} Cushing sendromu ve elektrolit bozukluklar,¹¹ karsinoid sendrom¹³ ve hipogamaglobulinemi³ gibi diğer çeşitli paraneoplastik sendromlar da bildirilmiştir. Olgumuzun miyastenia gravise ait bulgusu yoktu. Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri doğaldı. Otoimmün belirteçleri ve immünglobülin düzeyleri doğaldı. Toraks BT'sinde sarkoidozu veya mesleği gereği eş zamanlı pnömokonyozu düşündürecek radyolojik bulgu saptanmadı. Diğer paraneoplastik sendromları düşündürecek herhangi bir bulgu da saptanmadı.

Timus tümörlerinin hemen hepsi, olgumuzda olduğu gibi, ön mediastene yerleşmektedir. Bilgisayarlı tomografide sınırları belirgin, yumuşak doku dansitesinde kimi zaman kalsifikasyon içeren (%15) veya nadiren kistik olabilen yuvarlak

veya oval kitleler olarak görülür.¹⁴ Malign olanlar kapsül yapısını aşarak plevraya, akciğer veya çevre vasküler yapılara invazyon gösterebilir.¹⁵ PET-BT'deki tutulumların derecesi, timus tümörlerinin histolojik subtipleri arasındaki ayırıcı bilgi verici olabilir.¹⁶ Aynı zamanda evrelemede de değerlidir. Tip B3 timoma gibi yüksek riskli timomalarda tutulum derecesi (SUVmax) $5,6 \pm 1,9$ iken, timik skuamöz karsinomlarda $11,2 \pm 5,4$ bulunmuştur. Bizim olgumuzda da tümör kapsülü aşmıştı ve PET-BT'de timik karsinom varlığını düşündürecek SUVmax değerleri gözlemlendi.

Timik tümörlerin klinik (cerrahi) sınıflandırması konusunda ilk kez 1981'de yayımlanan ve 1994'te modifiye edilen Masaoka sınıflandırması kabul görmüştür (**Tablo I**).^{3,17} Histolojik sınıflandırmada ise Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması geçerlidir.¹⁸ Literatürde timomalarla kombine olan timik karsinomlar arasında sıklıkla skuamöz hücreli karsinomlar geçmektedir. Bunun dışında büyük hücreli nöroendokrin timik karsinom¹⁹ ve timik karsinoid tümörle²⁰ kombine görülen iki timoma olgusu daha bildirilmiştir. Olgumuz Tip B3 timoma ve timik skuamöz hücreli karsinom birlikteliği göstermekteydi. Mikroskopik kapsül invazyonu saptandığından Evre IIA olarak belirlendi. Genel olarak tip A'den C'ye gidildikçe prognozun kötüleştiği kabul edilir.³

Evre II tümörler makroskopik olarak çevre yapılara invazyon gösterse de başarılı bir şekilde cerrahi olarak çıkarılabilir ancak özellikle B2, B3 ve C tiplerinde rekürrens sıklıktır.³ Timoma için kemoterapötiklere yanıtın söz edilse de timik karsinomlarda yüz güldürücü sonuçlar elde edilememiştir.^{21,22} Timus tümörleri genelde radyosensitiftir.³ Tam olarak rezeke edilmiş evre I timomalarda ek tedaviye gerek olmadığı kabul edilir. Evre II timomada yapılan çalışmalarda adjuvan radyoterapi ile rekürrensin anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir.²³⁻²⁵ Hanuida ve Monden tarafından yapılan çalışmalarda adjuvan radyoterapi almış Evre II olgularda lokal rekürrens %0 ve %8 iken, almayanlarda %36,4 ve %20 olarak bulunmuştur.²³⁻²⁵ Ancak görüldüğü üzere, adjuvan radyoterapi plevral diseminasyonun önüne geçememektedir; Hanuida'nın

Tablo I. Modifiye Masaoka Evrelemesi³

Evre	İnvazyon derecesi
I	Makroskopik ve mikroskopik olarak tamamen enkapsüle
IIa	Mikroskopik transkapsüler invazyon var
IIb	Çevre mediastinal yağ dokusuna makroskopik invazyon var ancak mediastinal plevraya geniş düzlemde ilişkili olmakla beraber invazyon yok veya kapsülde mikroskopik invazyon
III	Komşu organlarda makroskopik invazyon
IVa	Plevral veya perikardiyal yayılım
IVb	Lenfojen veya hematojen metastaz

çalışmasında karşılaşılan 13 rekürrens 12'sinin pleval yüzeyde geliştiği görülmüştür.³ Evre III ve IV'te ise lokal kontrol açısından adjuvan radyoterapi ihtiyacına dair kanıtlar daha belirgindir.³ Urgesi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, tam rezeke edilmiş ve sonrasında radyoterapi verilmiş 33 evre III olgunun hiçbirinde lokal rekürrens izlenmemiştir.²⁶ Ancak başka bir çalışmada, tam rezeke edilmiş evre II ve III olgularda adjuvan radyoterapi alan kolda mediastinal relaps oranı %0 iken, almayan kolda oran %53 olarak bulunmuştur.²⁷ Aynı çalışmada, parsiyel rezeksiyon veya biyopsi yapılan olgularda adjuvan radyoterapinin etkisinin bu kadar parlak olmadığı (rekürrens oranı %21) belirtilmektedir. Monden ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya evre III ve IV olgular alınmış, adjuvan radyoterapi alanlarda rekürrens oranı %20 iken, almayanlarda %50 bulunmuştur.²³ Rekürrenlerin çoğunun da radyasyon sahası dışında olduğu vurgulanmıştır.

Bizim olgumuzda da timik karsinom birlikteliği göz önüne alınarak kemoterapi düşünülmemiş, evre II olması gereğiyle lokal rekürrens önüne geçme amacıyla adjuvan radyoterapi verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schuller H, Hirner A, Grohe C, Muller-Hermelink HK, et al. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003; 82:69-76.
2. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1860-1869.
3. Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:13-25.
4. Robinson PG. Mediastinal tumor markers. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RP, Rusch VW, eds. *General Thoracic Surgery*, 6th ed, Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins Company, 2005:2433.
5. Tseng Yau-Lin, Wang ST, Wu MH, Lin MY, Lai WW, Cheng FF. Thymic carcinoma: involvement of great vessels indicates poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1041-1045.
6. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, et al. Thymoma: results with complete resecton and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-1047.
7. Lewis JE, Wick HR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Tayolor WF. Thymoma: a clinicopathologic review: *Cancer* 1987;60:2727-2743.
8. Magois E, Guigay J, Blancard PS, Margery J, Milleron B, Lher P, et al. Multimodal treatment of thymic carcinoma: report of nine cases. *Lung Cancer* 2008;59:126-132.
9. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, Yoon HE, Minami A, Takeda SI, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:605-613.
10. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, De Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:376-384.
11. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51: 152-156.
12. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, Strobel Ph, Marx A, Harris NL, et al. Tumors of the thymus. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Haris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology&Genetics of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart*, Lyon, IARC Press, 2004:172-187.
13. Shields TW. Thymic tumors. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RP, Rusch VW, eds. *General Thoracic Surgery*, 6th ed, Philadelphia, Lipincott Williams&Wilkins Company, 2005:2603-2605.
14. Souza CA, Muller NL. Imaging of mediastinum. In: Patterson GA, Cooper JD, Daslauriers J, Lerut AEM, Luketich JD, Rice TW, eds. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*, 3rd ed, Churchill Livingstone; 2008:1477-1505.
15. LeBlanc J, Wood DE. Diagnosis of mediastinal tumors. In: Wood DE, Thomas CR, eds. *Mediastinal tumors: update 1995, medical radiology. Diagnostic imaging and radiation oncology volume*. Heidelberg, Germany, Springer-Verlag; 1995:1-10.
16. Sung YM, Lee KS, Kim B-T, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006;47:1628-1634.
17. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non invasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44:359-367.
18. Rosai J, Sobin L. Histological typing of tumors of the thymus. In: Rosai J, Sobin L, eds. *World Health Organization, International Classification of Tumors*. Berlin: Springer; 1999:9-14.
19. Nagata Y, Ohno K, Utsumi T, Sasaki Y, Suzuki Y. Large cell neuroendocrine thymic carcinoma coexisting within large WHO type AB tymoma. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:256-259.
20. Cho KJ, Ha CW, Koh JS, Zo JL, Jang JJ. Thymic carcinoid tumor combined with thymoma-neuroendocrine differentiation in thymoma? *J Korean Med Sci* 1993;8:458-463.
21. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Asoh H, Yokoyama H, Ohta M. Treatment and prognosis of primary thymic carcinoma. *J Surg Oncol* 1993;52:255-258.
22. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, Williams SD. Thymic carcinoma: a distinct entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993;71:1219-1223.
23. Monden Y, Nakahara K, Lioka S, Nanjo S, Ohno K, Fujii Y, et al. Recurrent thymoma: clinicopathological features, therapy and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-169.
24. Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, Oguchi M, Sakai F, Izuno I, et al. Is postoperative radiotherapy for thymic carcinoma effective? *Ann Surg* 1996;224:219-224.
25. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamenda T, Lida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-315.
26. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C. Role of radiation therapy in locally advanced timoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-280.
27. Curan Jr WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi 3rd AT. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-1727.