

Timus Kaynaklı Primer Küçük Hücreli Karsinom

M. Bahadır Berktaş¹, Nihal Başay¹, Funda Demirağ², Neslihan İlhan Mutluay¹, Hülya Bayız¹, Mine Berkoğlu¹

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

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

ÖZET

Elli yedi yaşındaki bir erkek hasta, 20 gündür yüzünde, boynunda ve kolunda şişme, efor dispnesi, baş dönmesi yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenesinde boyun, göğüs üst kısmında kollateral venlerde dilatasyon gözlemlendi. Solunum sesleri doğaldı. Postero-anterior akciğer grafisinde üst mediastende sağa doğru taşan genişleme izlendi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde ön mediastende *vena cava superior* 'a bası yapan 5.5x3 cm solid kitle saptandı. Fiberoptik bronkoskopi bulguları normaldi. Sağ anterior mediastinotomi yapılarak kitleden alınan biyopsi timus kaynaklı küçük hücreli karsinom olarak bildirildi. Yapılan incelemelerde başka bir tümör odağı saptanmadı. Malign hücrelerin gerilemiş timus dokusu içinde yer alması, immünohistokimyasal boyamada CD45 negatif ve kromogranin pozitif olması nedeni ile primer, timik, küçük hücreli karsinom olarak değerlendirildi. Hastaya altı kür sisplatin+etoposid kemoterapisi ve radyoterapi uygulandı. Başlangıçta ne-redeyse tam tümör yanıtı sağlandıysa da iki yıl sonra pankreasta metastaz ortaya çıktı. Hasta tanıdan sonra 30 ay yaşadı.

Anahtar sözcükler: mediasten tümörleri, timus, küçük hücreli karsinom

Toraks Dergisi, 2002;3(3): 352-355

ABSTRACT

Thymic Primary Small-Cell Carcinoma

Fifty seven-year-old male patient admitted to our hospital with complaints of swelling of the face, neck, arm and upper chest, dyspnea on exercise and dizziness. Facial oedema, cervical venous distension and collateral venous engorgement over the anterior chest wall were found in physical examination. Respiratory sounds were normal. Right-sided upper mediastinal widening was observed in chest radiography. A 5.5x3 cm sized anterior mediastinal solid mass compressing *vena cava superior* was detected on thoracic CT scan. Fiberoptic bronchoscopic findings were normal. A biopsy specimen was taken by right anterior mediastinotomy. Thymus originated small-cell carcinoma was reported on pathological evaluation. Any other focus of the tumor was not found. Owing malignant cells observed within the regressed thymus tissue, negative immunohistochemistry staining with leucocyte common antigen (CD45) and strongly positive chromogranine, the tumor was accepted as a primary thymic small-cell carcinoma. The patient was treated with six-course cisplatin+etoposide chemotherapy and chest irradiation. Initially, nearly complete tumor response was achieved. However, two years later a pancreatic metastasis emerged. He survived for 30 months after diagnosis.

Key words: mediastinal tumors, thymus, small-cell carcinoma

Görüş

Mediastinal tümörler yaşamsal yapılara yakın olmaları nedeniyle, büyüklükleri ya da lokalizasyonları ile ciddi sorunlara ve ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle tanı ve tedavileri özel bir önem taşımaktadır. Mediastinal tümör-

lerin sadece %4'ünü primer karsinomlar, onların da küçük bir kısmını nöroendokrin küçük hücreli karsinomlar oluşturmaktadır [1]. Bu nedenle nadir görülen primer timus kaynaklı küçük hücreli karsinom olgusunun sunulması uygun bulunmuştur.

OLGU

Elli yedi yaşındaki bir erkek hasta, 20 gün önce gömleğin yakasının dar gelmeye başladığını fark ederek, yüzünde, boynunda ve kolunda şişme, efor dispnesi, ani hareketlerle göz karmaması ve baş dönmesi yakınmaları ile başvurdu. Öyküsün-

Yazılma adresi: Dr. M. Bahadır Berktaş
Önder Cad. 18/8 Mebusevleri,
06580, Ankara
Tel: (0535) 973 08 15
(0312) 355 21 10 / 1440-1353
Faks: (0312) 355 21 35
e-posta: bahadir.berktas@isbank.net



Resim 1. Postero -anterior akciğer grafisinde üst mediastende sağa doğru taşan genişleme izlendi.



Resim 2. Toraks bilgisayarlı tomografisinde ön mediastende *vena cava superiora* bası yapan 5.5x3 cm solid kitle saptandı.

de ve ailesinin öyküsünde herhangi bir özellik bulunmayan hastanın 67.5 paket-yıl sigara kullanma öyküsü mevcuttu.

Fizik muayenesinde: kan basıncı 110/60 mmHg, ateş: 36.4°C, nabız: 104/dk, ritmikti. Genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere olan hastanın boyun, göğüs ve kolların üst kısmında kollateral venlerde dilatasyon gözlemlendi. Solunum sesleri doğaldı. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulguya rastlanmadı.

Postero-anterior akciğer grafisinde üst ve orta mediastende sağa doğru taşan genişleme izlendi (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ön mediastende *vena cava superiora* bası yapan (ancak invazyon olarak yorumlanmayan)

5.5x3 cm solid kitle ve sağda minimal plevral efüzyon saptandı (Resim 2). Parenkim kesitlerinde akciğer parenkimi içinde yer alan ve mediastene komşu bir lezyon saptanmadı (Resim 3). İdrar incelemesi, tam kan sayımı ve kan biyokimyası incelemeleri normal sınırlardaydı. Fiberoptik bronkoskopi bulguları normaldi. Skalen lenf bezinden yapılan biyopsi reaktif lenfoid hiperplazi olarak değerlendirildi.

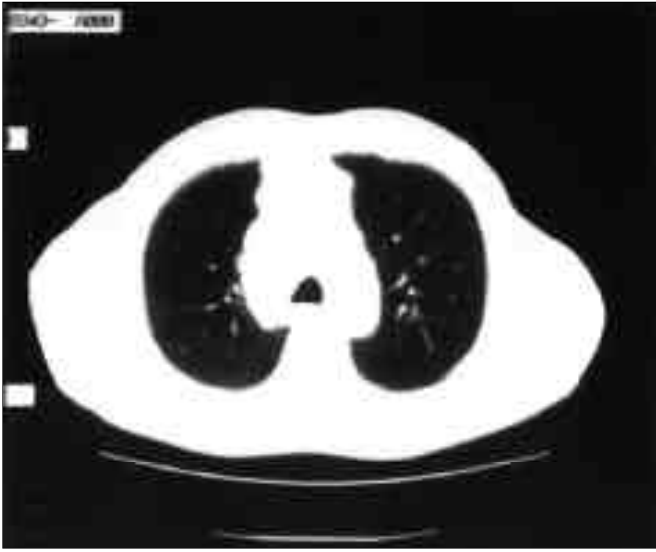
Sağ anterior mediastinotomi yapılarak kitleden biyopsi alındı. Histopatolojik değerlendirmede yüzeysel proliferatif mezotel hücreleri ile örtülü regrese timus dokusu ve onu diffüz olarak infiltre eden tümöral yapı gözlemlendi (Resim 4). Tümöral yapıyı rozet benzeri dizilim oluşturan üniform görünümüne tümöral hücrelerden oluşan küçük hücreli karsinom oluşturuyordu (Resim 5). Toraks ve kranial BT, bati ultrasonografisi ve kemik sintigrafisinde başka tümör odağı saptanmadı. Malign hücrelerin gerilemiş timus dokusu içinde yer alması, immünohistokimyasal boyamada CD45 negatif ve kromogranin pozitif olması nedeni ile primer, timik, küçük hücreli karsinom olarak değerlendirildi.

Hastaya altı kür sisleptin+etoposid kemoterapisi uygulandı. İkinci kür kemoterapiden sonra neredeyse tam tümör yanıtı sağlandı ve *vena cava superiora* sendromu bulguları kayboldu. Altıncı kür tamamlandıktan sonra kontrol radyolojik incelemeler ve uzak organ taramaları ile tama yakın tümör yanıtının devam ettiği saptanan hastaya 3 hafta sonra, mediasten ön arka alana 200 cGy fraksiyonlarla toplam 4600 cGy ve tüm beyine 3000 cGy radyoterapi uygulandı. Ancak iki yıl sonra pankreasta metastaz ortaya çıktı. Hasta tanıdan sonra 30 ay yaşadı.

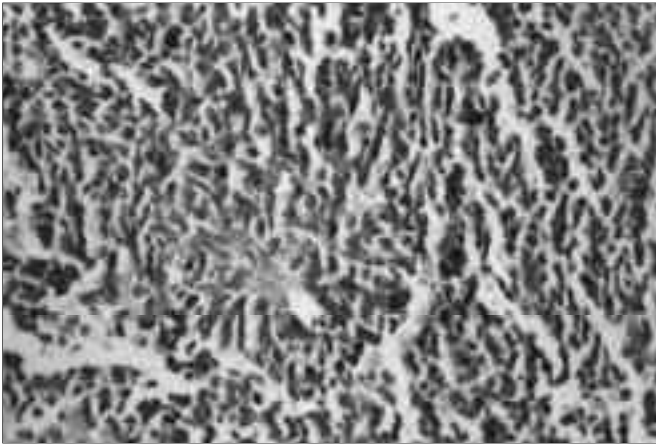
TARTİFİMA

Anterior mediastinal kitle ile gelen bir hastada bizim olgumuzda da olduğu gibi venöz obstrüksiyon, ağrı gibi semptomlar varsa malign olma olasılığı daha fazladır [2]. En çok görülen semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı ve öksürüktür. Ancak hastamızın temel yakınmaları *vena cava* sendromu ile ilgiliydi. *Vena cava superiora* sendromu mediastinal kitlelerde %8 oranında görülmektedir [3]. Küçük hücreli karsinomlar nöroendokrin potansiyele sahip herhangi bir anatomik lokalizasyondan kaynaklanabilir [4]. Timusta nöroendokrin hücreler perivasküler bağ dokusunda ve Hassall korpüskülü'nde bulunmaktadır [5]. Nöroendokrin farklılaşma iyi farklılaşmış karsinoidden küçük hücreli karsinoma kadar geniş bir yelpazede olabilmektedir [6].

Mediastinal tümörler ile ilgili yayımlanmış en büyük serilerden biri olan Wychulis ve arkadaşlarının serisinde 770 mediasten tümörünün 25'ini primer karsinomlar oluşturmuştur [7]. 1952-1973 yıllarında yayımlanan 2399 primer mediastinal tümör ve kistli hastadan 36'sında karsinom saptanmıştır [3]. Liu 1977-97 yıllarında saptadıkları 614 ön me-



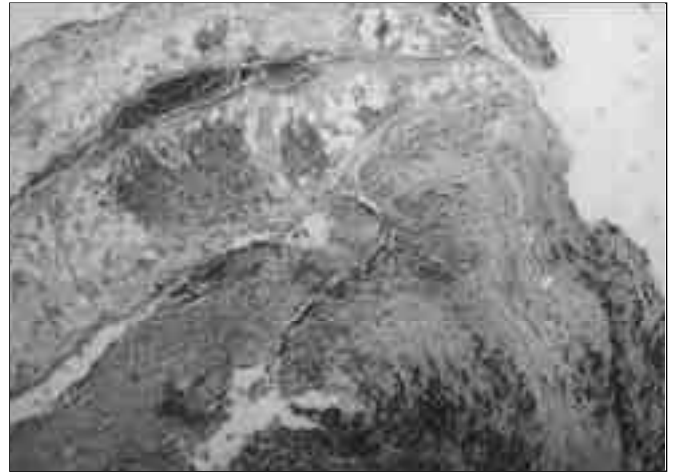
Resim 3. Toraks bilgisayarlı tomografisinde parenkim kesitlerinde akciğer parenkimi içinde yer alan ve mediastene komşu bir lezyon saptanmadı.



Resim 5. Rozet benzeri dizilim oluşturan üniform görünümlü tümöral hücrelerden oluşan küçük hücreli karsinom.

diasten kitlesinden 38'inin timik karsinom olduğunu bildirdiler [8]. Kuzucu ve arkadaşları 1986-1994 yıllarında hastanemizde 34 timus kaynaklı tümör saptandığını bildirdiler. Ancak çoğunluğunu timomanın oluşturduğu bu tümörler arasında timik karsinom bulunmuyordu [9]. İncelemelerimiz sonucunda Özkara ve arkadaşlarının 13. Ulusal Patoloji Kongresi'nde sundukları bir küçük hücreli timik karsinom olgusu dışında Türk yazarlara ait bu tür olgu içeren bir kaynağa rastlamadık [10].

Timik karsinomlarda en sık hücre tipi, skuamöz ve lenfoepitelyomaya benzer hücreler olup küçük hücreli tipe daha az rastlanmaktadır [11]. Suster ve Rosai'nin 60 timik karsinomdan oluşan serilerinde 8 küçük hücreli nöroendokrin karsinom bulunmaktadır. Bu karsinomlar oval ya da poligonol, az sitoplazmalı, belirsiz nükleoluslu ve dağınık nükleer kroma-



Resim 4. Yüzeysel proliferatif mezotel hücreleri ile örtülmüş regrese timus dokusu ve onu diffüz olarak infiltrate eden tümöral yapı.

tin içeren hücrelerden oluşmaktadır. Elektron mikroskopide merkezi yoğun granüllerin görülmesi nöroendokrin kökeni desteklemektedir [12]. Olgumuzda da hemotoksilen eozin boyalı kesitlerde benzer görünüm saptanmış, ancak elektron mikroskopi uygulanamamıştır. Nöroendokrin timik karsinomun diğer organlara ait nöroendokrin tümörlerin metastazlarından ayırt edilmesinde tiroid transkripsiyon faktör-1 ve CD5 ile immünohistokimyasal boyamanın yararlı olduğuna dair yayınlar olsa da henüz akciğer küçük hücreli karsinom metastazından tam olarak ayırt edilmesini sağlayacak bir belirteç bulunmamaktadır [13,14].

Küçük hücreli timik karsinomlar akciğer küçük hücreli karsinomu gibi agresif seyirlidir. Ortalama yaşam süresi Wick ve arkadaşlarının 20 olguluk serisinde 18.7 ay, Suster'in serisinde 15 ay olmuştur [4,11]. Hastamız ise tanıdan sonra 30 ay yaşadı. Timik karsinomda uygun olgularda rezeksiyonun, diğer olgularda ise etoposid ve sisplatin ile kemoterapi ve eşzamanlı radyoterapinin en uygun tedavi olduğu düşünülmektedir [10]. Hastamız timik karsinomun küçük hücreli tipte olması nedeniyle rezeksiyon düşünülmeyp kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Liu'nun 38 olgusundan ancak 8'ine tam rezeksiyon uygulanabilmiştir.

Anterior mediastinal kitleleri ile ilgilenen diğer otörlerin de [14] belirttiği gibi bu tür kitlelerde ayırıcı tanının yapılmasının tedavi seçiminde önemli rolü olduğunu ve biyopsi tanısı olmadan yoğun rezeksiyonlara girişilmemesi gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Hoffman OR, Gillespie DJ, Aughenbaugh GL, Brown LR. Primary mediastinal neoplasms (other than thymoma). Mayo Clin Proc 1993;68:880-91.
2. Mark JBD. Management of anterior mediastinal tumors. Semin Surg Oncol 1990;6:286-90.

3. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:229-37.
4. Wick MR, Scheithauer BW. Oat-cell carcinoma of the thymus. *Cancer* 1982;49:1652-7.
5. Bearman RM, Levine GD, Bensch HG. The ultrastructure of the normal human thymus. A study of 36 cases. *Anat Rec* 1978;190:755-81.
6. Moran CA, Suster S. Thymic neuroendocrine carcinomas with combined features ranging from well-differentiated [carcinoid) to small cell carcinoma. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;113:345-50.
7. Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, Wollner LB. Surgical treatment of mediastinal tumors: a 40 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;62:379-91.
8. Liu HC, Hsu WH, Chen YJ et al. Primary thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1076-81.
9. Kuzucu A, Karaođlanođlu N, Demircan S ve ark. Timoma: 22 vakanın retrospektif değerlendirmesi. *Solunum Hastalıkları* 1995;6:183-91.
10. Özkara SK, Erçin C, Yumbul AZ. Küçük hücreli timik karsinom. 13. Ulusal Patoloji Kongresi. İstanbul 1997.
11. Strollo DC, Christenson MLR, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1, tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997;112:511-22.
12. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-32.
13. Hishima T, Fukayama M, Fujisawa M et al. CD5 expression in thymic carcinoma. *Am J Pathol* 1994;145:268-75.
14. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL et al. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 815-9.
15. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P et al. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66:234-9.