

Multipl Plevral Metastatik Nodüllerle Seyreden Malign Timoma (Olgu sunumu)

Berna Kömürçüoğlu*, Gökhan Yuncu**, Melih Büyüksirin*, Hür İşgüder*, Nur Yücel***

* İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği Anabilim Dalı

** İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği Anabilim Dalı

*** İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı

ÖZET

Timoma anterior mediasteninin en sık rastlanan tümörüdür ve erişkinlerde mediastinal kitlelerin %20-30'unu oluştururlar. İnvaziv timomalar sıklıkla komşu doku ve organlara direkt yayılım gösterebilir de, primer tümörden ayrı plevral, perikardial, peritoneal ve uzak metastazlar da görülebilir. Ön mediastende timik kitle ile plevral yüzeyde mediastinal kitleyle direkt bağlantısı olmayan multipl nodüler implantlar izlenen iki olgu sunuldu.

64 yaşında erkek hastada, transtorasik İİAB ile ön mediasten kitle ve plevral nodüller ile seyreden Evre IVA mikst tip invaziv timoma tanısı aldı. Olguda 6 kür kemoterapi ve radyoterapi sonrasında 22. Ayda mediastinal kitle stabil, plevral nodüller tam remisyonda izlenmiştir.

24 yaşında kadın hastada, ön mediasten kitlesine tanısız amaçlı eksploratris torakotomi uygulandı. Operasyonda plevra, diyafram ve akciğer alt lobuna metastaz yapan mediastinal kitle invaziv (malign) timoma (epitelial tip) evre IVA olarak evrelendi. Hasta tedaviyi kabul etmedi ve izlemiden çıktı.

Akciğer Arşivi: 2002; 2: 74-77

Anahtar Kelimeler: Timoma, plevral metastaz

SUMMARY

Malignant Thymoma With Multiple Pleural Metastatic Nodules (Case Report)

Thymomas are the most frequent tumors of anterior mediastinum and comprise about 20-30% of mediastinal masses in adults. Although direct spread of invasive thymoma to adjacent tissues and organs is frequent, it's reported that apart from the primary tumor pleural, pericardial, peritoneal and distant metastasis are also seen. Two cases of thymic masses in anterior mediastinum, with multiple nodular implants in the pleural space, which have no direct relation with the primary mediastinal mass, are presented.

A 64-year-old male patient having an anterior mediastinal mass with pleural nodules was performed transthoracic fine needle aspiration biopsy and diagnosed as stage IVA, mixed type invasive thymoma. After giving 6 cycles chemotherapy and radiotherapy, mediastinal mass is found to be stable and pleural nodules are under complete remission by the 22nd month of follow up.

A 24-year-old female patient with an anterior mediastinal mass was performed diagnostic thoracotomy. The mass with its metastasis to pleura, diaphragm and lower lobe of lung was diagnosed as invasive (malignant) thymoma, epithelial type, stage IVA peroperatively. The patient was not followed up as she refused the treatment.

Archives of Pulmonary: 2002; 2: 74-77

Key Words: Thymoma, pleural metastasis

Giriş ve Amaç

Timoma ön mediasteninin en sık rastlanan tümörüdür ve tüm malign mediasten tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Sıklıkla 40-60 yaşları arasında ve her iki cinste eşit oranda rastlanır (1,2).

Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi (Nisan 2000, Antalya)'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Dr. Berna Kömürçüoğlu
İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Kliniği

Timoma, ön mediasteninin en sık anterosüperior bölgesinde yerleşir. Mediasten dışında akciğer parankimi, tiroid ve plevrada da ektopik timus dokusundan geliştiği kabul edilen primer timomalar bildirilmiştir. Malign timoma sıklıkla komşu doku ve organlara lokal invazyonla toraks içinde yayılır. Ayrıca primer tümörle direkt bağlantı göstermeyen pulmoner nodüller ve plevral yüzeylere implantasyon yoluyla da (drop-let metastaz) yayılabilir. Nadiren perikard, periton ve uzak organ metastazları da bildirilmiştir (1-4). Myastenia gravis, kırmızı hücre alpazisi, pansitopeni ve hipogamaglobulinemi gibi paraneoplastik sendromlar ve

tiroidit, polimyojit, myokardit otoimmün hastalıklarda %30-46'ya varan oranlarda timomaya eşlik eder (1,2,5-11).

Timik kitlenin yanı sıra, plevral aralıkta mediasten kitlesiyle direkt bağlantı göstermeyen multipl nodüler metastazlar izlenen iki olgu sunulmuştur.

Olgu I

63 yaşında erkek hasta göğsünün sol yanında kola ve sırta yayılan ağrı, nefes darlığı, çarpıntı, zayıflama yakınması var.

Fizik muayenesinde; Vital bulguları olağan, hasta eforla hafif dispneik, solunum sistemi muayenesinde sol alt zonda solunum sesleri alınmıyor ve perküsyonda matite mevcut, sağ alt zonda nadir raller duyuldu. Diğer sistem bakıları olağan.

Laboratuvar bulguları; sedimantasyon: 58mm/h, hafif transaminaz yüksekliği dışında (SGPT: 76 U/L) rutin tetkikleri olağandı. Periferik yaymada eritrositler hipokrom normositer, protein elektroforezi normal sınırdadır, immunglobulin düzeylerinde Ig G 1552 % mg (690-1400) yüksekliği dışında olağandı.

Hastanın PA akciğer grafisinde; orta mediasten geniş, kardiyotorasik oran artmış, sağ sinüs minimal künt, sol alt zonda 4. ön kota kadar uzanan domosyo hattı çizen homojen dansite artımı mevcut. Toraks BT'sinde üst ön mediastende, mediasten ve kalple sınırları net olarak ayırt edilemeyen invaze 4 x 6 cm'lik kitle lezyonu, sol hiler LAP, bilateral solda belirgin plevral sıvı ve plevral nodüller izlendi. Toraks USG'sinde bilateral plevral sıvı, solda plevral kalınlaşma ve dorsalde en büyüğü 36mm'lik plevral nodüller izlendi.

Hastanın radyolojik tetkikleri ve fizik muayenesinde plevral sıvı bulguları izlenmesi üzerine, sol alt zondan plevra ponsiyonu yapıldı. Koyu sarı, berrak plevral sıvı alındı. Biyokimyasal incelemede eksuda ve patolojik incelemede benign sitoloji olarak rapor edildi. Hastanın bronkoskopisinde endobronşial patoloji izlenmedi. Hastanın yapılan nöroloji ve göz konsültasyonlarında Myastenia gravis yönünde bulgu saptanmadı.

Mediastinal tm?- primer kardiyak tm? ön tanılarıyla ekokardiyografi ve Toraks MRI tetkikleri yapıldı. Ekokardiyografide kalbe süperoposteriordan bası yapan, üst pulmoner venler ve vena cava superiorda akım hızlanmasına neden olan (fonksiyonel obstrüksiyon), kalpten kaynaklanmayan kitle lezyonu izlendi.

Toraks MRI (şekil I-II)'nda ön mediastenden başlayıp aortikopulmoner pencere, orta mediastende supkari-

nal bölge, arka mediastende aorta ve özefagus komşuluğuna kadar uzanan, pulmoner arterler, ana bronşlar ve sol alt lob bronşunu çepeçevre invaze eden multilobuler kitle lezyonu ve her iki tarafta solda belirgin olarak plevral sıvı ve solda lateral ve paravertebral komşuluklarda multipl plevral nodüller izlendi. Hastanın ön mediastendeki kitlesine ve plevral nodülüne Toraks BT eşliğinde İİAB yapıldı, her ikisinde patolojik olarak mikst tip malign timoma (şekil III) (lenfositler ve epitelyal komponent içeren) olarak rapor edildi. Mediasten invazyonu ve plevral nodülleri nedeniyle inoperabl olarak değerlendirilen hasta, Evre IVA invaziv timoma olarak evrelendi. Onkoloji konsültasyonuyla COP (Endoxan 600 mg/m²-Oncovin 1.4 mg/m²-Prednisolon 40 mg/m², D1-5 günlerde) tedavisi 3 kür uygulandı. Tedaviye rağmen mediastinal kitlede progresyon izlenmesi üzerine mediastinal radyoterapi uygulandı. Radyoterapi sonrası Cisplatin 75 mg/m², Doxorubicine 40 mg/m² rejimi ile 3 kür daha kemoterapi uygulandı. Olgu 22. ayında son kontrolünde, radyolojik olarak plevral metastazlar tam remisyonda, mediastinal kitlede stabil olarak izlendi.

Olgu II

27 yaşında kadın hasta, ev hanımı. Halsizlik, zayıflama ve kuru öksürük yakınmalarıyla başvurdu. Bir aydır çabuk yorulma, gıcık tarzında kuru öksürük, yaklaşık beş kilo kadar zayıflaması olmuş. Özgeçmişinde özellik yoktu.

Fizik Muayene: Vital bulgular olağan, boyunda tiroid diffüz olarak büyük ele geliyor, solunum sistemi ve diğer sistem bakıları olağan.

Laboratuvar bulguları: Sedimantasyon: 4mm/h, BKH: 12.300 hafif lökositoz ve HBs Ag (+) dışında diğer rutin tetkikleri olağan olarak değerlendirildi.

Hastanın PA Akciğer ve yan grafisinde (şekil IV-V) sağ parakardiyak alanda kalp sınırını silen, 50X20 mm boyutlarında, lobule konturlu homojen dansite artımı izlendi. Toraks BT'sinde sağ ön mediastende, sağ atrium, aorta, vena cava superior komşuluğunda 35x 40 mm boyutlarında kitle lezyonu izlendi.

Bronkoskopide endobronşial patoloji izlenmedi. Batın USG'de patoloji saptanmadı.

Hastaya mediastinal kitle ekstirpasyonu amacıyla torakotomi uygulandı. Operasyonda anterior mediastende aortanın proksimal kısmı önünde VCS komşuluğunda perikartla çok yakın komşuluk gösteren 50x70x40 mm boyutlarında lobule konturlu yer yer

solid, yer yer kistik komponentleri olan kitle lezyonu görüldü. Ayrıca alt ve orta lob visseral plevrası, diyafragmatik plevra ve torakal parietal plevrada yassı mantar şapkası şeklinde, boyutları 1-2 cm arasında değişen granüle tarzda pembe-gri yumuşak doku lezyonlar saptandı. Büyük lezyonların çoğunluğu çıkarıldı, apikal ve bazal drenle operasyon bitirildi.

Operasyon materyallerinin patolojik incelemesinde mediastinal kitle, plevra, diyafram ve akciğer alt lobuna metastaz yapan malign timoma (epitelyal tip) olarak değerlendirildi. Hasta evre IVA invaziv timoma olarak evrelendi. Hasta kemoterapiyi kabul etmedi ve izlemden çıktı.

Tartışma

Timoma, timusun epitelyal hücrelerinden kaynaklanan neoplazmidir. Histolojik olarak lenfositik, epitelyal, lenfoepitelyal (mikst), spindle hücreli ve klasifiye edilemeyenler olarak beş gruba ayrılır (1,2,6,7,11). Çoğunlukla yavaş büyüyen, invaziv davranışta olsalar bile histolojik olarak benign görünümlü tümörlerdir (1,11). Prognozu histolojik tipten çok tümörün evresine bağlıdır (1,2). Evreleme de TNM yanı sıra Masaoka sınıflaması kullanılmaktadır (12,13)(Tablo I).

Timoma genelde asemptomatiktir (% 27) ve çeşitli nedenlerle çekilen akciğer grafilerinde tesadüfen görülürler. Kitlenin basısına bağlı göğüs ağrısı, öksürük, dispne gibi semptomlara yola açabilirler (1,2,6,9). Olgularımızın her ikisinde de kitlenin basısına bağlı kuru öksürük, göğüs ağrısı gibi yakınmalar mevcuttu. Birinci olgumuzdaki hafif IgG yüksekliği dışında olgularımızda myastenia gravis ve diğer paraneoplastik sendromlar izlenmedi.

İnvaziv timomalarda metastazlar sıklıkla komşu doku ve organlara direkt invazyon yoluyla izlenir, pulmoner ve plevral metastazları da neden olabilirler (1-4,7,9,14). Plevral metastazlar, sıklıkla transplevral ola-

rak implantasyon yoluyla (droplet metastaz) oluşurlar. Plevral metastazların boyutları değişkendir, birinci olgumuzda olduğu gibi radyolojik olarak tespit edilebilen gross kitlelerden, ikinci olgumuzdaki ancak mikroskobik yada milimetrik boyutta olanlara kadar değişebilir ve genelde birden fazla sayıdadır (1-4,7,8,14). Plevral metastazlar, noduler lezyonların yanı sıra mezotelyomayı taklit eden plevral kalınlaşma tarzında olabilirler (4). Ayrıca plevral yüzey timomanın en sık nüksün olduğu bölgedir, biyopsi veya cerrahi girişim sırasında da transplevral yayılım olabilir (1,4,7,8,11). Akciğer karsinomlarının tersine, timomalarda tümör boyutu, yaş, cinsiyet, performans olguların yaşam süresini etkilemez (2,7,8,14). Myastenia gravisin kötü prognozla ilişkili olduğuna dair görüşler olmakla beraber, erken klinik bulguya ve tanıya yol açarak yaşam süresini uzattığı da ileri sürülmüştür (2,14,). Lenfositik tip ve spindle hücreli hücreli tip iyi prognozla, epitelyal tip ise kötü prognoz ve sağkalım süresiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,11,12,14). İlk olgumuz (Olgu I), kötü prognozla ilişkili bulunan lenfositik komponent içermesine rağmen (mist tip timoma) tanıdan 22 ay sonra semptomsuz olarak halen izlenmektedir. Olgu II ise izlemden çıktığı için prognozu hakkında bilgi edilemedi.

Timomada cerrahi rezeksiyon ana tedavi yöntemidir. Plevral metastazlar ikinci olgumuzda olduğu gibi, radyolojik olarak saptanmayacak boyutta olabileceği için operasyonlarda plevral boşluklar mutlaka incelenmelidir (1-5). Evre I enkapsüle timomalarda, komplet rezeksiyonda tedaviye radyoterapinin eklenmesi rutin olarak önerilmemektedir. Ancak invaziv olgularda rezeksiyon sonrası mediastinal radyoterapi yanısıra, son yıllardaki çalışmalarda sistemik kemoterapinin de tedaviye eklenmesi önerilmektedir (2,7,8,14,15). Postoperatif radyoterapi invaziv timomalarda lokal nüks oranını % 24'den, % 8'e azalttığı bildirilmiştir (9). Plevral metastazları olan olgularda timektomi ve total plö-

Tablo 1: Masaoka sınıflaması (1)ve sınıflamaya göre on yıllık sağ kalım oranları

| Evre | | Sağkalım 10 yıllık % |
|------|--|----------------------|
| I | Enkapsüle tümör (mikroskobik yada bariz invazyon yok) | 85-100 |
| II | Kapsüler yada plevral invazyon | 60-84 |
| III | Komşu organlara invazyon (akciğer, perikard, vena cava , aorta vb.) | 21-77 |
| IVA | Göğüs içine yayılım | 26-47 |
| IVB | Uzak metastaz | Bilinmiyor |

rektomi veya pnömoplörektomi uygulanabilir (1,3,4,7,10). Literatürde timektomi ile plevral nodülleri içinde plörektomi yapılan ve postoperatif radyoterapi uygulanan bir vakada 5 yıllık sağ kalım bildirilmiştir (6). Tam rezeksiyon uygulanamayan plevral metastazlı olgularda sadece mediastinal kitleye yönelik radyoterapi yetersiz kalabilir, komplikasyonlar dikkate alınarak tüm hemitoraksın ve akciğerin ışınlama alanına katılması da önerilmektedir (10,15). Her iki olgumuzda evrelVA olarak evrelendi, Olgul Mediasten invazyonu ve plevral nodülleri ile inoperabl olarak değerlendirilirken, incomplet rezeksiyon uygulanan Olgu II'de mediastinal invazyon yanısıra plevra, diyafram ve akciğer alt lobuna metastazları saptandı. Tedavilerinde kemoradyoterapi uygulanması planlandı.

Timomada kortikosteroidlerin bazı hastalarda tek başına dramatik yara sağladıkları bildirilmişse de, bu yanıt gerçek malign timoma hücrelerinden çok benign lenfositik komponentin oluşturduğu bir regresyona bağlanmaktadır (2). Ancak kemoterapi protokollerinde antineoplastik ajanlara ve kortikosteroid sıklıkla eklenmektedir. Tedavide cisplatin bazlı kombine tedavilerden [PAC (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide), CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine prednisolon), COPP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolon, procarbazine), CHOP ± bleomisin, BAPP (bleomisin, doxorubicine, cisplatin, prednisolon)] en sık önerilenlerdir (7,10,12,15). Kemoterapi protokolleri arasında çok farklı yanıt oranları olmakla beraber, çeşitli serilerde % 40-90 arasında yanıt bildirilmiştir (8). Olgu I'de uygulanan 3 kür COP tedavisi sonrasında mediastinal kitlede progresyon izlenmesi üzerine, tedaviye mediastinal radyoterapi eklendi. Radyoterapi sonrası yeni bir rejimle (Cisplatin 75 mg/m², Doxorubicine 40 mg/m²) 3 daha kemoterapi uygulandı. Kemoradyoterapi sonrasında 22. aydaki son kontrolünde radyolojik olarak plevral metastazlarda tam remisyonda, mediastinal kitlede stabil olarak izlendi.

Plevral metastazlarla seyreden iki invaziv timomali olgu dolayısıyla ilgili literatür gözden geçirildi.

Kaynaklar

1. Wilkins EW. Thymoma. In: Pearson FG (eds). Thoracic surgery. Philadelphia: Churchill livingstone inc; 1995:1419-1427.
2. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt GS. Thymoma: Prognostic factors and treatment outcomes. Cancer 1998; 83: 1495-503.
3. Shih DF, Wang JS, Tseng H, Tiao WM. Primary pleural thymoma. Arch Pathol Lab Med.1997;121:79-82.
4. Moran CA, Travis WD, Cristenson M, Koss MN, et al. Thymomas presenting as pleural tumors. Am J Surg Pathol.1992; 16(2): 138-144.
5. Keskin A, Çağırğan S, Tombuloğlu M. Timoma ve saf eritrositer aplazi. Ege Tıp Dergisi 1993;32 (3-4):691-2.
6. Küpelioğlu A, Özkan E, Akkoçlu A. Timomanın ince iğne aspirasyon sitolojisi. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Dergisi 1992;6 (2):12-14.
7. Okumura M, Miyosi S, Takeuchi Y, Yoon H, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;177: 605-13.
8. Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignant thymoma. Cancer 1999; 85: 1871-84.
9. Cohen DJ, Major MC, Ronnigen LD, Lieutenant M, et al. Management of patients with malignant thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1984;87: 301-7.
10. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, et al. Thymoma: Results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;95: 1041-7.
11. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A Comparative study of clinical stages, histologic features and survival in 200 cases. Cancer 1985; 55: 1074-86.
12. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Taniooka T. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2485-92.
13. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987; 60: 2727-43.
14. Uematsu M, Kondo M. A proposal for treatment of invasive thymoma. Cancer 1986; 58: 1979-84.
15. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. Cancer 1991; 68: 1984-87.