

PRİMER TİMİK KARSİNOM: İKİ OLGU SUNUMU

Dr. Nil ÇULHACI*, Dr. Muhan ERKUŞ*, Dr. Edi LEVİ*, Dr. Meral UYAR*, Dr. Serdar ŞEN**

ÖZET: Primer timik karsinomlar nadir görülen neoplazmlardır ve çeşitli patolojik alt tipleri tanımlanmıştır. İyi diferansiye skuamöz hücreli, düşük dereceli mukoepidermoid ve bazaloid karsinom alt tipleri iyi prognoz gösterir. Diğer alt tipleri agresif gidişlidir. İlk olgu ön mediasteninde 6 cm. çaplı kitlesi olan 57 yaşında kadın hastadır. Tümörün patolojik incelemesinde iğsi hücreli sarkomatöz komponent yanısıra epitelooid hücre adaları, arada kondroid alanlar izlenmiştir. Olgu "sarkomatoid karsinom" olarak değerlendirilmiştir. İkinci olgu ise 21 yaşında kadın hastadır ve ön mediastende 5,5 cm. çaplı kitlesi bulunmaktadır. Kitlenin histopatolojik incelemesinde dezoplastik stroma içinde malign hücre kümeleri gözlenmiştir. İmmunhistokimyasal yöntemle bu hücre kümeleri sitokeratin ile pozitif boyanma göstermiş, arada fokal kromogranin pozitifliğinin saptanması üzerine "fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren timik karsinom" olarak yorumlanmıştır. Burada seyrek görülen, agresif iki timik karsinom olgusu sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Timik karsinom, sarkomatoid karsinom.

SUMMARY: PRIMARY THYMIC CARCINOMA: REPORT OF 2 CASES. Primary thymic carcinomas are rare neoplasms, and several pathologic variants of such neoplasms have been described. Well-differentiated squamous, low-grade mucoepidermoid, and basaloid carcinoma usually are associated with a favorable prognosis, but other variants are aggressive. Our first case is a 57-year old woman with a 6 cm. anterior mediastinal mass. Pathological examination of the tumor revealed epithelial nests with a spindle cell sarcomatous component, and also chondroid areas. A diagnosis of "thymic carcinoma of sarcomatoid type" was made. The second case is a 21-year old woman with a 5,5 cm. anterior mediastinal mass. Pathological examination of the tumor revealed epithelial nests in desmoplastic stroma. Immunohistochemically, the tumor cells showed expression of cytokeratin. Chromogranin also was expressed in a minority of cells, and thus, a diagnosis of "thymic carcinoma with focally neuroendocrine differentiation" was made. Here, we report 2 rare and aggressive cases of thymic carcinoma.

KEY WORDS: Thymic carcinoma, sarcomatoid carcinoma.

GİRİŞ

Primer timik epitelyal neoplazmlar, temelde iki büyük kategoride incelenirler: timoma ve timik karsinom (TK) (1). Suster ve Moran timik epitelyal neoplazmları epitelyal hücrelerin atipisine göre timoma, atipik timoma ve TK olarak sınıflamıştır (2). Buna göre TK sitolojik olarak malign özellikler gösteren, az diferansiye epitelyal tümör grubunu oluşturur. Rosai ve Levine sınıflamasında da TK "malign timoma II" olarak yer almaktadır. Yeni WHO sınıflamasına göre ise tüm TK'lar "tip C" olarak sınıflandırılmaktadır (3).

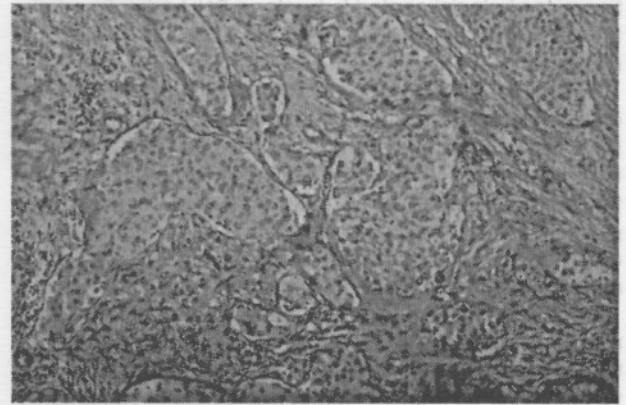
TK nadir görülen neoplazmlardır. Çeşitli alt tipleri tanımlanmıştır: keratinize skuamöz hücreli, nonkeratinize skuamöz hücreli, lenfoepitelyoma benzeri, berrak hücreli, papiller adeno, adenoskuamöz, mukoepidermoid, bazaloid, sarkomatoid ve nöroendokrin karsinom. Bunlar arasında en fazla gözlenen skuamöz hücreli karsinomdur. Sarkomatoid karsinom oldukça nadir görülür (4).

Burada, nadir görülen, ön mediasten yerleşimli tümörler arasında ayırıcı tanısı önemli olan iki TK olgusu sunulmaktadır.

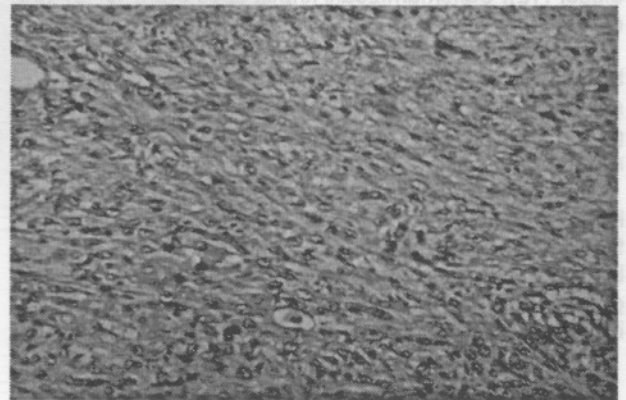
OLGULAR

Olgu 1: 57 yaşında kadın hasta. Her iki bacadan kalçaya yayılan kemik ağrısı şikayeti bulunmaktaydı. İncelemelerde sol iliak kanatta litik lezyonlar yanısıra ön mediastende sol innominate vene invazyon gösteren, frenik paraliziye neden olan, sınırları düzensiz kitle saptandı. Operasyonla mediastinal yağ doku ve plevra ile birlikte kitle total olarak çıkarıldı, akciğerden de doku örnekleme yapıldı. Makroskopik olarak tümöral kitle 6x4x4 cm. boyutlarda, sert, solid, gri-beyaz renkli idi. Kesit yüzünde nekrotik ve yer yer kondroid alanlar gözlemlendi. Histopato-

lojik incelemede iri, hiperkromatik nükleuslu epitelooid hücre adaları yanısıra iğsi hücre alanları izlendi (Resim 1, 2). Arada kondroid adalar da bulunmaktaydı. İmmunhistokimyasal incelemede tümör hücreleri sitokeratin, S-



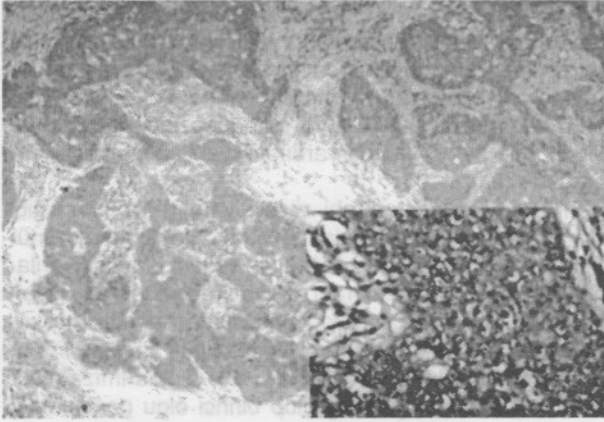
Resim 1. Olgu 1, epitelooid hücre adaları (HE x200).



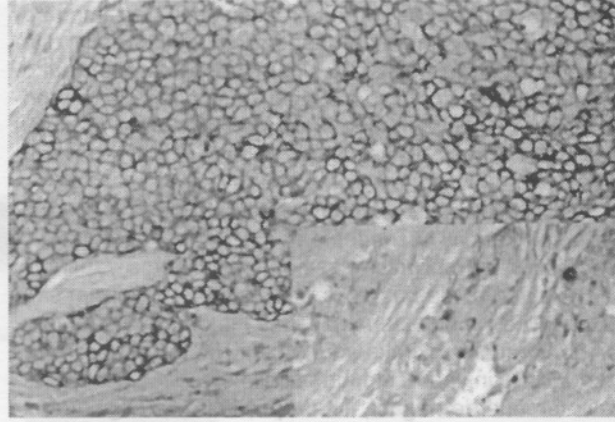
Resim 2. Olgu 1, iğsi hücre alanları (HE x200).

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD.

** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD.



Resim 3. Olgu 2, a. Dezoplastik stromada epitelial hücre adaları (HE x40) b. Veziküle nükleuslu, nükleolü belirgin hücreler ve mitotik figür (HE x200)



Resim 4. Olgu 2, a. Sitokeratin pozitifliği (CK x200) b. Fokal kromogranin pozitifliği (krg x200)

100 ile pozitif, vimentin ile fokal pozitif, desmin, aktin, EMA ile negatif boyanma gösterdi. Olguya "sarkomatoid karsinom" tanısı kondu. Kapsül ve kan damarlarına invazyon dikkat çekti. Akciğer biyopsi örneğinde ve kemik iliği biyopsisinde de aynı özellikte sarkomatoid görünümde tümör saptandı. Bu örneklerle immünohistokimyasal belirleyici çalışılmadı.

Olgu 2: 21 yaşında kadın hasta. Kemik ağrısı yakınmaları bulunan hastada ön planda romatizmal hastalıklar düşünüldü. Yapılan radyolojik incelemelerde, femur başında medullayı tutan kitle saptandı. Biyopsinin histopatolojik incelemesinde lezyon "malign epitelyal tümör" olarak değerlendirildi. Bunun üzerine yapılan sistemik incelemede üst-ön mediastende arkus aorta düzeyine dek inen kitle saptanarak tanı amaçlı operasyon planlandı. İntraoperatif konsültasyonda kitle malign olarak değerlendirilince, kitle ekstirpasyonu, servikal bölgeden 3 adet lenf nodu diseksiyonu ve plevradan örneklemeler yapıldı. Makroskopik olarak tümöral kitle 5,5x4x3 cm. boyutlarda, sert, lobule, solid, gri-beyaz renkli idi. Histopatolojik olarak, dezoplastik stromada veziküle nükleuslu, nükleolü belirgin, atipik hücre kümeleri gözlemlendi (Resim 3). İmmünohistokimyasal yöntemle bu hücre kümelerinin sitokeratin ile diffüz pozitif, aradaki bazı hücrelerin de kromogranin ile fokal pozitif boyandığı gözlemlendi (Resim 4). Olgu "fokal nöroendokrin diferansiyasyon gösteren timik karsinom" olarak değerlendirildi. Tümör kapsül invazyonu göstermekte idi. Gönderilen üç adet lenf nodunun ikisinde tümör metastazı saptandı. Kemik iliğinde de tümör tutulumu bulunmakta idi. Ancak buradaki hücreler S-100, vimentin, sitokeratin ile negatif reaksiyon gösterdi. Plevral örneklerde tümör infiltrasyonu saptanmadı.

Her iki olguya da immünohistokimyasal olarak CD 5 uygulandı, ancak nonspesifik bir boyanma dışında boyanma gözlenmemesi üzerine değerlendirmeye alınmadı.

TARTIŞMA

TK, timik diferansiyasyon özelliklerini kaybetmiş, malign sitolojik özellikler taşıyan timik epitelyal neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinme-

mekle birlikte özellikle lenfoepitelyoma benzeri karsinom tipinde EBV ile ilişkisinin olabileceği öne sürülmektedir (1). Bazı yazarlarca genetik hasar sorumlu tutulmaktadır (5).

TK orta-ileri yaşlarda görülür, çocuklarda seyrek. Erkeklerde göreceli olarak daha siktir. Hastalarda en çok gözlenen yakınma göğüs ağrısıdır (1,4). Öksürük, dispne, ateş, anoreksi, kilo kaybı gibi bulgular da görülebilir. Genellikle yer kaplayan lezyonun bası belirtileri ile kendini gösteren bu tümör bazen göğüs radyografilerinde rastlantısal olarak bulunabilir. Her iki olgumuzda da lezyonlar kemik ağrısı yakınmaları nedeniyle yapılan görüntüleme tetkikleri sırasında saptandı.

TK makroskopik olarak 3-5 cm. veya üzerinde olabilir. Sert, solid, gri-beyaz renklidir ve yer yer kanama, nekroz odakları içerebilir. Timomada görülen kapsül ve internal fibröz septasyon TK'da gözlenmez. Histolojik olarak sarkomatoid karsinomda storiform paternde oval nükleuslu iğsi hücreler ve bu alanlar haricinde büyük poligonal, oval, veziküle nükleuslu, belirgin nükleolü, eosinofilik sitoplazmalı hücre adaları gözlenir. Mitoz siktir. İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin epitelyal ve iğsi hücrelerde pozitif reaksiyon gösterir. İlk olgumuzda benzer histopatolojik özellikler yanı sıra kondroid adalar da yer almaktaydı.

Bir çalışmada 22 TK olgusunun % 61'inde özellikle keratinize ve non-keratinize skuamöz hücreli karsinom tiplerinde küçük odaklarda NSE, kromogranin ve sinaptofizin ile pozitif boyanan nöroendokrin hücreler tanımlanmaktadır (6). İkinci olgumuzda benzer şekilde epitelyal hücre adaları arasında fokal olarak kromogranin ile pozitif boyanan hücreler gözlemlendi.

TK agresif gidişlidir. Erken dönemde metastaz gösterir. En sık lenf nodları, kemik, akciğer, karaciğer ve beyine metastaz bildirilmektedir (4). Her iki olgumuzda da, kapsül dışı yayılım ve tanı sırasında kemik iliğinde aynı özellikte tümör tutulumu saptandı. İkinci olgumuzda kemik iliğindeki sitokeratin negatifliğinin teknik sorunlara bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca ilk olguda akciğerde fokal de olsa yayılım, ikinci olguda lenf nodlarında metastaz vardı.

TK'ların prognozunda tümörün histolojik tipi, cerrahi

sınırların durumu, tümörün derecesi, yaş, cins, immüno-lojik durum, büyüme paterni önemlidir. Genellikle iyi dife-ransiye skuamöz hücreli karsinom, düşük dereceli muko-epidermoid karsinom ve bazaloid karsinom daha iyi prog-nozludur (7). Sarkomatoid karsinom gibi diğer alt tipleri çok daha agresif gidiş gösterir ve multimodal tedavi ge-rektirir (8).

TK özellikle çevre organlardan bu bölgeye metastaz-larla çok karışır, bu nedenle kesin TK tanısı konmadan önce okült bir malignite olasılığı için inceleme yapılmalıdır. Olgularımızda başka bir odakta tümöral gelişim sap-tanmadı. Ön mediasten yerleşimli tümörlerle ayırıcı tanı-sında immunhistokimya yardımcıdır. Metastazların ayırı-mında CD5'in yararlı olduğu belirtilmektedir. CD 5 metas-tatik tümörlerde negatif, TK'da pozitifdir (4). Olgularımız-da spesifik immüno pozitif bir boyanma gözlenmemiştir. Ancak bunun nedeninin de teknik nedenlere bağlı olduğu düşünölmüştür.

Ayrıca timomadan ayırıcı tanısının yapılması önemli-dir. TK'un timomadan ayırımı hem makroskopik özellikler-i, histolojik yapısı, sitolojik atipinin derecesi, proliferatif aktivite hem de immünohistokimya ile özellikle matür T hücrelerinin saptanmasıyla olur. TK paraneoplastik send-romlar (myastenia gravis gibi) ile ilişkilerinin olmaması ile klinik olarak timomadan ayrılırlar. Timoma makroskopik olarak komplet veya inkomplet kapsülasyon, lobülasyon gösterir. Nekroz hemen hemen hiç yoktur. TK' da ise en-kapsülasyon çok seyrek. Çoğunlukla sınırları düzensiz-dir ve nekroz içerir. Histopatolojik olarak ise TK' da hü-crelerde belirgin atipi, atipik mitozlar, stromada yangısal hücreler izlenmektedir. Proliferasyon aktivitesi yüksektir. İmmatür T hücreleri yoktur. Timomada ise nükleer atipi azdır ve proliferasyon aktivitesi düşüktür. Aneuploidi ti-momada seyrek, TK'da ise siktir. Ancak bazen TK ve ti-moma ayırımı gerçekten zor olabilir. İHK da yardımcı ol-mayabilir. Plazma hücreleri ve eosinofillerin bulunması TK lehine değerlendirilir. Olgularımızda klinik olarak pa-raneoplastik sendrom bulguları yoktu, makroskopik ola-rak kapsülasyon, lobülasyon bulunmamaktaydı. Kapsül dışına yayılım, nekroz, kanama içermekteydi, sınırları dü-zensizdi. Histopatolojik olarak ise belirgin atipi, atipik mi-tozlar, stromada enflamatuvar hücreler izlenmekteydi.

Hishima, CD 70 ile TK'ın % 80'inde diffüz pozitiflik saptadığını, atipik timomaların yalnızca % 20'sinde fokal boyanma gözlediğini, timoma ve intratorasik malign tü-mörlerin hiçbirinde boyanma saptamadığını bildirmekte-dir. Bu bulgularla CD 70'in TK patogenezinde rol oynaya-bileceği ve ayırıcı tanıda yardımcı olabileceğini öne sür-mektedir (9).

TK tedavisinde cerrahi rezeksiyon, radyoterapi gibi multimodal tedaviler uygulanmaktadır. Düşük dereceli tü-mörlerde tümör timusta lokalize ise ve tam olarak çıkarıla-bilmişse operasyon sonrası radyoterapiye gerek duyul-mayabilir. Ayrıca rezeksiyon öncesinde neoadjuvan ke-moterapi tümörün tam olarak çıkarılabileceği şansını arttırı-bileceğinden tedaviye eklenebilir (10). Olgularımıza mak-simal timektomi uygulamış olup birinci olgu postoperatif 40. günde paralitik ileus nedeni ile opere edilmiş, son-ra-sında gelişen solunum ve metabolik sorunlar neticesinde kaybedilmiştir. İkinci olgu ise postoperatif 7. ayda kemote-rapi ve radyoterapi tedavileri ile sorunsuz izlenmekte, lo-kal ya da sistemik rekürrensi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wick MR. The mediastinum. In: Sternberg S (ed). Diagnostic Surgi-cal Pathology, Vol. 1, Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 1147-1208.
2. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms: spectrum of differentiation and histological features. Semin Diagn Pathol 1999; 16: 2-17.
3. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, et al. Clinical and functional sig-nificance of WHO classification on human thymic epithelial neo-plasms. A study of 146 consecutive tumors. Am J Surg Pathol 2001; 25: 103-110.
4. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. Atlas of tumor pathology, third series, fascicle 21. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1997; 33: 247.
5. Zett A, Ströbel P, Wagner K, et al. Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. Am J Pathol 2000; 157: 257-266.
6. Kuo TT. Frequent presence of neuroendocrine small cells in thymic carcinoma: a light microscopic and immunohistochemical study. His-topathology 2000; 37: 19-26.
7. Ritter JH, Wick MR. Primary carcinomas of the thymic gland. Semin Diagn Pathol 1999; 16: 18-31.
8. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR. Thymoma: Update for the new millenium. Oncol 2001; 6: 239-246.
9. Hishima T, Fukayama M, Hayashi Y, et al. CD 70 expression in thymic carcinoma. Am J Surg Pathol 2000; 24: 742-746.
10. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, et al. The multimodality treatment of thymic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19: 566-569.

TARTIŞMA

TK, timik dife-ransiye edilmiş hücreli tümörlerdir. Etyolojisi tam olarak bilin-mez. Timik dife-ransiye edilmiş hücreli tümörlerdir. Etyolojisi tam olarak bilin-mez.