

TİMİK EPİTELYAL TÜMÖRLERİN PATOLOJİSİ

PATHOLOGY OF THYMIC EPITHELIAL TUMOURS

Pınar Fırat, Mehmet Ağan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-posta: pfiat@istanbul.edu.tr - mehagan@istanbul.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2012.08

Özet

Morfolojik olarak birbirinden çok farklı, heterojen bir grup oluşturan timusun epitelyal tümörleri, timomalar, timik karsinomlar ve timusun nöroendokrin tümörleri olarak üç gruba ayrılabilirler; nöroendokrin tümörler timik karsinomlar altında da ele alınabilir. Timomalar timusun organa özgü karakterlerini taşır; buna karşılık timik karsinomlarda bu karakter kaybolur; yerini diğer organ karsinomlarına benzer özelliklere ve belirgin hücresel atipiye bırakır. Timik epitelyal tümörler arasında en sık görüleni timomalardır. Timomaların nasıl sınıflanması gerektiği uzun yıllar tartışılmış, farklı sınıflamalar önerilmiş ve kullanılmıştır. Bugün için geçerli olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır. Bu sınıflamada, farklı timoma tipleri harfler ve rakamlarla ifade edilmektedir. Timik epitelyal tümörler, klinik bulguları, biyolojik davranışları ve histolojik görünümleri ile geniş bir spektruma dağılmakta; bu nedenle tanı ve sınıflama yanısıra, prognoz ve uygun tedavinin belirlenmesinde güçlükler ortaya çıkabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması ile belirlenen histolojik tip, Masaoka evresi ve komplet rezeksiyon pek çok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle rezeksiyon materyallerinin makroskopik olarak incelenmesi, evrenin doğru belirlenmesi ve cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Cerrahi ve patoloji ekiplerinin birlikte çalışması, spesimen üzerindeki anatomik yapıların cerrah tarafından işaretlenmesi ya da özellikle komplike rezeksiyonlarda makroskopik değerlendirmenin birlikte yapılması büyük yarar sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Timoma, timik karsinom, timik nöroendokrin tümörler, sınıflama, patoloji

Abstract

Thymic epithelial tumors are histologically divided into three groups: Thymomas, thymic carcinomas and thymic neuroendocrine tumors. Neuroendocrine tumors might also be considered as a type of thymic carcinoma. Thymomas form a heterogeneous group of tumors; however, they all show organotypical features. On the other hand, thymic carcinomas look like the carcinomas of other organs. Thymomas are the most common thymic epithelial tumors. Classification of thymomas has been debated for years, and currently the classification of World Health Organization (WHO) for thymic tumors is the most popular one. In this classification, thymomas are named by letters and numbers. The clinical findings, biologic behaviour and histologic features of thymic epithelial tumors form a spectrum, causing difficulties in diagnosis, classification and therapy. Histological type (WHO), Masaoka stage and completeness of resection were found to be independent prognostic factors by several authors. For this reason, the macroscopic examination of the resection specimens is very important, and should be made with close collaboration of the surgery and pathology teams.

Key words: Thymoma, thymic carcinoma, thymic neuroendocrine tumors, classification, pathology

Lenfoepitelyal bir organ olan timustan kaynaklanan tümörler dört grupta incelenmektedir: Epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, lenfoid/hematopoetik tümörler ve mezenkimal tümörler. Bu derlemenin konusu olan timik epitelyal tümörler, klinik bulguları, biyolojik davranışları ve histolojik görünümleri ile geniş

bir spektruma dağılmakta; bu nedenle tanı ve sınıflama yanısıra, prognoz ve uygun tedavinin belirlenmesinde güçlükler ortaya çıkabilmektedir

Morfolojik olarak birbirinden çok farklı, heterojen bir grup oluşturan timusun epitelyal tümörleri, timomalar, timik karsinomlar ve timusun nöroendokrin tümörleri

olarak üç gruba ayrılabilirler; nöroendokrin tümörler timik karsinomlar altında da ele alınabilir. Timomalar timusun organa özgü karakterlerini taşır; buna karşılık timik karsinomlarda bu karakter kaybolur; yerini diğer organ karsinomlarına benzer özelliklere ve belirgin hücresele atıpiye bırakır. Timik epitelyal tümörler arasında en sık görüleni timomalardır (1).

Timomalar, erişkinlerde timusun en sık görülen tümörleri olmakla birlikte, insidansları 1-5/1000000 olarak bildirilen nadir tümörlerdir. Erişkin kanserleri arasındaki oranları %1'den azdır (1, 2). Her yaş grubunda gelişebilirler (3,4); bununla birlikte çocukluk çağında çok nadir olup, daha çok erişkin tümörleridir; ortalama yaş 53 olarak bildirilmektedir. Kadın/erkek oranı eşittir (2).

Tanı anında hastaların %30'u asemptomatiktir. Ağrı, öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı gibi lokal ya da ateş ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir; vena cava superior sendromu gelişebilir (1, 2). Timomaların klinik seyri oldukça değişkendir; sakin non-invaziv bir gidiş yanısıra, yaygın invazyon ve metastaz ile karakterli agresif bir klinik seyir de gösterebilirler.

Timomalara, başta myastenia gravis olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Myastenia gravis, timomaların %30-45'inde görülür; diğer yandan myastenia gravis olan hastaların %10-15'inde timoma saptanır. Timomaya eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların başında saf eritroid aplazi ve hipogamaglobulinemiler gelmektedir. Deri, endokrin sistem, böbrek ve karaciğerin otoimmün hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, Sjögren gibi sistemik otoimmün hastalıklar da timomayla birlikte görülebilir (1, 2).

BIYOPSİNİN TANI DEĞERİ

Timomaların tanısı sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular ile konur ve histopatolojik inceleme ile kesinleşir (2). Preoperatif histolojik tanı için bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi eşliğinde alınan tru-cut biyopsiler, ince iğne aspirasyonları kullanılabilir.

Histolojik örnek alan perkütan iğne biyopsileri pek çok merkezde tercih edilen güvenilir bir preoperatif tanı yöntemidir. Olguların yaklaşık %5'inde gelişen pnömotoraks dışında belirgin bir komplikasyon riski yoktur (5). Bu yöntemin duyarlılığı %83.6-93.3, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir (5, 6). Anterior mediasten kitellerinin tanısında yüksek bir duyarlılık veren (%93.3) Yonemori ve ark.larının (6) serisinde, timoma alt tiplerinin belirlenmesinde perkütan kor biyopsiler ile cerrahi rezeksiyon materyalleri arasındaki uyum %79.9'dur.

İnce iğne aspirasyonu, mediastendeki metastatik tümörlerin tanısı için yaygın olarak kullanılmakta, ancak primer mediasten tümörü düşünülen hastalarda tru-cut

biyopsilere göre daha geri planda kalmaktadır. Oysa literatürde, timik tümörlerin tanısında da etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu gösteren seriler mevcuttur (7-10). Ancak, sitolojik incelemeye immunhistokimya ya da akım sitometri gibi ek testlerin eklenmesi gereklidir. Bunun için de aspirasyonun patoloğ eşliğinde yapılması, iyi bir materyal elde edilebilmesi ve özellikle immunhistokimyasal çalışma için hücre bloklarının hazırlanması büyük önem taşımaktadır.

Videotorakoskopi ve mediastinoskopi, ön medias-tenden biyopsi almak için kullanılacak diğer yöntemlerdir (11-13).

Anterior mediastende karşımıza çıkan lezyonlar çok çeşitlidir. Küçük biyopsi spesimenleri ya da sitolojik örnekler mikroskopik olarak incelenirken, timik hiperplaziler, timik epitelyal tümörler, ekstragonadal germ hücreli tümörler, malign lenfomalar, yumuşak doku tümörleri, klinik olarak tümörü taklit edebilecek kistler ve inflamatuvar lezyonlardan oluşan geniş bir ayırıcı tanı listesi akılda tutulmalıdır. Başta immunhistokimya olmak üzere ek testler tanı güçlüğü yaratan lezyonlarda mutlak kullanılmalı; kesin tanıya gidilemeyen olgularda olasılıklar raporda açıkça belirtilmeli ve hastalara klinik-patoloji işbirliği ile yaklaşılmalıdır (14). Timusa özgü histolojik özellikler taşımadıkları için timik karsinomların, metastatik karsinomlardan histopatolojik olarak ayırımı özellikle güçlük yaratır. Tanıya yardımcı immun belirteçler bulunmakla birlikte, kesin tanı için klinik-radyoloji korelasyonu esastır.

TİMİK EPİTELYAL TÜMÖRLERİN SINIFLAMASI

Timik epitelyal tümörlerin nasıl sınıflanması gerektiği uzun yıllar tartışılmış, farklı sınıflamalar önerilmiş ve kullanılmıştır. Bugün için geçerli olan, ilk kez 1999'da ortaya atılan ve 2004'te son halini alan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır.

Lattes tarafından önerilen ve Bernatz tarafından geliştirilerek 1961 yılında yayınlanan geleneksel sınıflamada morfolojik tanımlamalar esas alınmış; tümörü oluşturan epitel hücrelerinin şekli ve tümörün lenfosit içeriğine göre timomalar dört ana gruba ayrılmıştır: Ön planda iğsi hücreli timoma, ön planda lenfositik timoma, ön planda epitelyal timoma, mikst (lenfoepitelyal) timoma (15). Bu sınıflama prognostik değer taşımadığından yetersiz kalmıştır (16).

Levine ve Rosai, (17) 1978 yılında, timik epitelyal tümörleri morfolojik özellikleri yanısıra invaziv olup olmamalarına göre gruplandırmış ve tümörlerin biyolojik davranışına sınıflamada yer vermiştir. Bu sınıflamada timomalar "kapsüllü/benign" ve "invaziv/malign" olarak ikiye ayrılmakta; malign grupta yer alan olgular,

hücrel atipinin olmaması ya da olmasına göre sırasıyla “invaziv timoma” ya da “timik karsinom” adını almaktadır.

Yıllar içinde, hücrel özelliklerinden çok tümörün invaziv karakterinin ve yaygınlığının prognoz hakkında daha güvenilir bilgiler verdiği pek çok araştırmacı tarafından gözlenmiş ve evreleme sistemleri ortaya çıkmıştır. Bu sistemler içinde en popüler olan ve halen geçerliliğini koruyan Masaoka evrelemesidir; 1981 yılında yayınlanmıştır (18). Ancak, evre 1 kapsüllü timomalarda da nüks ve metastazların görülmesi nedeniyle, evrelemeye ek olarak klinik değer taşıyan bir histolojik sınıflama için arayışlar sürmüştür.

Marino ve Müller-Hermelink tarafından (19), 1985 yılında histogeneze yönelik bir timoma sınıflaması önerilmiştir. Bu sınıflamada tümörler timusun kortikal ya da medüller kompartmanlarına benzerliklerine göre gruplanmıştır: Medüller timoma, mikst (kortikomedüller) timoma, ön planda kortikal (organoid) timoma, kortikal timoma, iyi diferansiye timik karsinom. Prognostik değeri gösterilmiş olmasına karşın önerilen bu sınıflama da yaygın kabul görmemiştir (16).

Daha sonra, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çatısı altında, önceki sınıflamaları birleştiren, histogenetik sınıflamaya benzer yanları ön planda olan ve prognostik değer taşıyan yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri birarada ele alan DSÖ sınıflamasında, farklı timoma tipleri harfler ve rakamlarla tanımlanmaktadır (Tablo 1).

Dünya Sağlık Örgütü Sınıflamasının evreden bağımsız prognostik değer taşıdığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir (20,21). Bununla birlikte DSÖ Sınıflamasının da tartışılan yanları bulunmaktadır. Gözlemciler arası uyumu mükemmelden uzak olup (22), bazı çalışmalarda prognostik değeri de sorgulanmaktadır. Moran ve ark, Tip A, AB, B1 ve B2 timomaların yalnızca “timoma” olarak adlandırılmasının, buna karşılık diğerlerinden belirgin olarak farklı bir prognoza sahip Tip B3 timomanın ise “atipik timoma” olarak ele alınmasının daha doğru bir yaklaşım olduğunu savunmaktadırlar (23). Timusa özgü bir histoloji sergilemeyen, diğer organların karsinomları ile benzer morfolojik özellikler taşıyan timik epitelyal tümörlerin “timik karsinom” olarak adlandırılması ise yaygın olarak kabul görmektedir.

TİMOMALAR

Tamamen kapsülle çevrili tümörler “enkapsüle/kapsüllü” timomalar olarak tanımlanır. Tümör kapsülüne girse bile, kapsülü aşır mediastinal yağ dokuya çıkmamışsa “enkapsüle/kapsüllü” timomadır. Mediastinal yağ dokuda, mikroskopik olarak tespit edilebilen fokal

Tablo 1. 2004 yılında yayınlanan ve halen geçerliliğini koruyan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Timik Tümörler Sınıflamasında yer alan timik epitelyal tümörler

DSÖ TİMİK EPİTELYAL TÜMÖRLER SINIFLAMASI

Timoma

Tip A

Tip AB

Tip B1

Tip B2

Tip B3

Mikronodüler timoma

Metaplastik timoma

Mikroskopik timoma

Sklerozan timoma

Lipofibroadenoma

Timik Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom

Bazaloid karsinom

Mukoepidermoid karsinom

Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

Sarkomatoid karsinom

Berrak hücreli karsinom

Adenokarsinom

Papiller adenokarsinom

t(15;19) translokasyonu gösteren karsinom

İyi diferansiye nöroendokrin karsinom

Tipik karsinoid

Atipik karsinoid

Az diferansiye nöroendokrin karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tip

İndiferansiye karsinom

Kombine timik epitelyal tümörler (nöroendokrin karsinomlar dahil)

bir invazyon varsa, minimal invaziv timoma adını alır. Bu olguların invaziv olduğu operasyon sırasında genellikle anlaşılmaz. Perikard, büyük damarlar, akciğer gibi çevre dokulara yayılım mevcutsa, makroskopik olarak mediastinal invazyon görülüyorsa, yaygın invaziv bir timoma söz konusudur. Plevral, perikardial yüzeylerde, ana tümör kitlesinden ayrı nodüller varsa implant olarak tanımlanır. Lenf nodu metastazı timomalarda nadirdir; mediastinal ya da supraklaviküler lenf nodları

öncelikle tutulur. Akciğer, karaciğer ya da kemik doku uzak metastaz için öncelikli alanlardır (24).

Timomalar epitel hücreleri ve lenfositlerden oluşan tümörlerdir. Neoplastik hücreler epitel hücreleridir; eşlik eden lenfositler ise neoplastik değildir. Epitel hücreleri iğsi/oval şekilli (medüller diferansiasyon) ya da yuvarlak poligonal şekilli (kortikal diferansiasyon) olabilir. Tümör hücrelerinde hiperkromazi, kaba kromatin, pleomorfizm, sık mitoz gibi klasik malignite bulguları izlenmez. Epitel hücrelerinin şekli ve lenfosit/epitel oranı tiplendirmede önemli kriterlerdir (2, 24).

Timomaların malignite potansiyeli Tip A'dan B3'e doğru giderek artar. Bu nedenle tiplendirme bir tür grade sistemi olarak da düşünülebilir. Medüller diferansiasyondan, kortikal diferansiasyona; iğsi morfolojiden, epitelyal morfolojiye; tek tek dağılan küçük epitelyal hücrelerden, tabakalar oluşturan geniş sitoplazmalı, hafif nükleer atipisi olan epitelyal hücrelere doğru malign davranış belirginleşir.

Tip A

(Sinonimleri: İğsi hücreli timoma, medüller timoma)

Tüm timomaların %4-19'unu oluştururlar. Nispeten ileri yaşta görülürler. Ortalama yaş 61 olup, cinsiyet farkı göstermezler. Olguların %24'ünde myastenia gravis vardır. Genellikle enkapsüle/kapsüllüdürler. Kesit yüzeyleri krem-beyaz, belli belirsiz nodülerdir. Tümör hücreleri iğsi ya da oval görünümündedir. Eşlik eden lenfositler az miktardadır (Resim 1A). 5-10 yıllık sağkalım %100 olarak kabul edilmektedir. Rekürrens ve metastaz nadirdir. Timik karsinoma transformasyon gösteren olgular bildirilmiştir (2, 25).

Tip AB

(Sinonimleri: Mikst timoma)

Timomaların sık görülen tiplerindendir (%15-43). Ortalama yaş 55 olup, erkeklerde biraz daha sık görülür. Olguların %14'üne myastenia gravis eşlik eder. Lenfositten fakir Tip A ile lenfositten zengin Tip B'nin oluşturduğu kombine timomalar (Resim 1B). Bu komponentlerin oranları değişkendir. Tip B alanlarında küçük poligonal epitel hücreleri izlenir. Genellikle enkapsüle/kapsüllüdürler. Kesit yüzeylerinde multipl nodüller seçilir. Olguların büyük bir kısmı Masaoka evre I-II dir. 5-10 yıllık sağkalım %81-100 olarak bildirilmektedir (2, 25).

Tip B1

(Sinonimleri: Lenfositten zengin timoma, lenfositik timoma, organoid timoma, ön planda kortikal timoma)

Tüm timomaların %6-17'sini oluşturur. Ortalama yaş 41-47 olarak bildirilmektedir. Olguların %18-

56'sında myastenia gravis görülür. Normal timus dokularından güçlkle ayrılan bir histolojik yapıya sahiptir. Timik kortekse benzer alanlar ön plandadır. Lenfoid hücrelerden çok zengindir. Epitelyal hücreler dağılmış haldedir, gruplar oluşturmaz. Medüller diferansiasyon alanları da içerir, Hassal korpüskülleri izlenebilir. Lobüler bir gelişim patterni sergiler (Resim 1C). Genellikle iyi sınırlı ve ince fibröz kapsüllü, kesiti gri beyaz renktedir; kistik yapılar, hemorajik ve nekrotik alanlar içerebilir. Olguların büyük çoğunluğu Masaoka evre I-II dir. İnvazyon sık görülmez, metastaz nadirdir. 10 yıllık sağkalım Evre I ve Evre II'de %90'ın üzerindedir. Ayırıcı tanısında, normal timüs dokusu, tip B2 timoma ve lenfoblastik lenfoma önemlidir (2, 26).

Tip B2

(Sinonimleri: Kortikal timoma, mikst lenfositik epitelyal timoma, lenfositik timoma)

Tüm timomaların %18-42'sini oluşturur. 13-97 yaşları arasında izlenir. Ortalama yaş 47-50'dir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Myastenia gravis %30-82 vakada izlenir. Hasta genellikle lokal semptomlarla başvurur. Nadiren vena cava superior sendromuna yol açar. Enkapsüle/kapsüllü ya da sınırları belirsiz olabilir. Diğer tiplere göre invazyon daha sıktır. Kesit yüzeyinde sarımsı kahve renkte sert kıvamlıdır; fibröz septumlarla bölünmüş nodüllü görünümündedir. Büyük, poligonal timik epitel hücrelerinin oluşturduğu timomalar (Resim 1D). Tümör hücreleri, normal timik korteksin büyük veziküler nükleuslu, nükleollü hücrelerine benzer; dağınık bir ağ oluşturan bu hücrelere lenfositler eşlik eder; lenfositler genellikle epitel hücrelerinden daha yoğun miktardadır (Resim 1D). Masaoka evresi tip A, AB ve B1 timomalara göre daha ileri olabilir. Olguların %19-49'u evre III'dedir. Orta derecede malignite potansiyeli taşırlar. %11 olguda metastaz görülür. Histolojik olarak Tip B1 ve B3 timomadan, lenfoblastik lenfomadan ayrılmaları gerekir (2,27).

Tip B3

(Sinonimleri: İyi diferansiye timik karsinom, epitelyal timoma, skuamoid timoma)

Tüm timomaların %7-25'ini oluşturur. Ortalama yaş 45-50'dir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Myastenia gravis %30-77 vakada izlenir. Hastalarda lokal semptomlar ve nadiren vena cava superior sendromu görülebilir. Tip B3 timoma orta büyüklükte yuvarlak ya da poligonal hücrelerin oluşturduğu bir tümördür. Bu hücreler hafif derecede nükleer atipi gösterirler. Lenfositler yoğun değildir; minor komponenti oluştururlar. Tümör ince fibröz ve hyalinize septumlarla bölünen lobullerden oluşur. Tümör hücreleri solid ya da epidermoid görünümde tabakalar oluşturur. Önemli tanısal kriter-

lerden biri intraepitelyal lenfositlerin azlığıdır (Resim 1E). Tip B2 timoma ile kombine olabilir; düşük oranda timik karsinom ile kombinasyonu görülür. Nadiren fokal anaplazi içerir ve “ anaplazili B3 timoma” adını alırlar. Genellikle kapsülsüz olup, mediastinal ve çevre organ infiltrasyonu yaparlar. Kesit yüzeyi sert, gri-beyaz nodüllüdür; kistik yapılar, kalsifikasyon izlenebilir. İleri evre olgular, diğer timoma tiplerinden daha sık görülür. Olguların %38-66’sı Masaoka Evre III, %6-26’sı Evre IV’dedir. B3 timoma hemen daima invazivdir ve orta derecede malignite potansiyeli taşır. Uzak metastaz % 20 oranında izlenir. 10 yıllık sağkalım %50-70’dir. Ayırıcı tanısında Tip B2 timoma, skuamöz hücreli karsinom yer alır. Tip B2’de lenfositler daha yoğun, epitel hücreleri daha dağınıktır. Hafif nükleer atipi B3 timomada izlenir; ancak skuamöz karsinomda bu atipi daha belirgindir; intraepitelyal immatur lenfositler skuamöz karsinomda bulunmaz (2, 28).

Nadir Timoma Tipleri

Timomalar nadiren yukarıda tanımlanan tipik özelliklerinden farklı morfolojiler ile karşımıza çıkarlar. Lenfoid stromalı mikronodüler timoma, metaplastik timoma, mikroskobik timoma, sklerozan timoma nadir görülen timoma tipleridir.

Timomalarda İmmunprofil

Timomalar çeşitli sitokeratin tiplerini eksprese ederler (Resim 1F). Tümöral epitel hücrelerine eşlik eden reaktif lenfositler immatur T lenfosit niteliğindedir, bu nedenle periferik lenfositlerde bulunmayan Tdt, CD1a, CD99 gibi belirteçler timomaların lenfositlerinde pozitifdir. Bu lenfositler timik karsinomlarda kaybolur; ayırıcı tanıda yardımcı bir bulgudur. Ayrıca timomalar, timik karsinomlardaki epitel hücrelerinde yüksek oranda pozitif olan CD5 ve CD117(c-Kit) ile negatiftirler. Bu da timoma/ timik karsinom ayırımında yardımcı bir diğer bulgudur (24).

Timomalarda Prognostik Faktörler

Masaoka evresi, DSÖ sınıflaması ile belirlenen histolojik tip, komplet rezeksiyon pekçok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (2, 21, 29-31).

Tip A ve AB timomalar, Tip B timomalardan daha iyi bir seyir izlemekte; B timomaların prognozu ise 1’den 3’e doğru kötüleşmektedir. Tip B1 timomaları da iyi prognozlu grupta ele almak mümkündür (21, 23, 30). Tip B3 timomalar ise hemen tüm çalışmalarda diğer timoma tiplerinden anlamlı olarak farklı, olumsuz bir gidiş sergilemektedirler.

Rekürrens özellikle erken dönemde geliştiğinde ve çok sayıda olduğunda sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (2, 32).

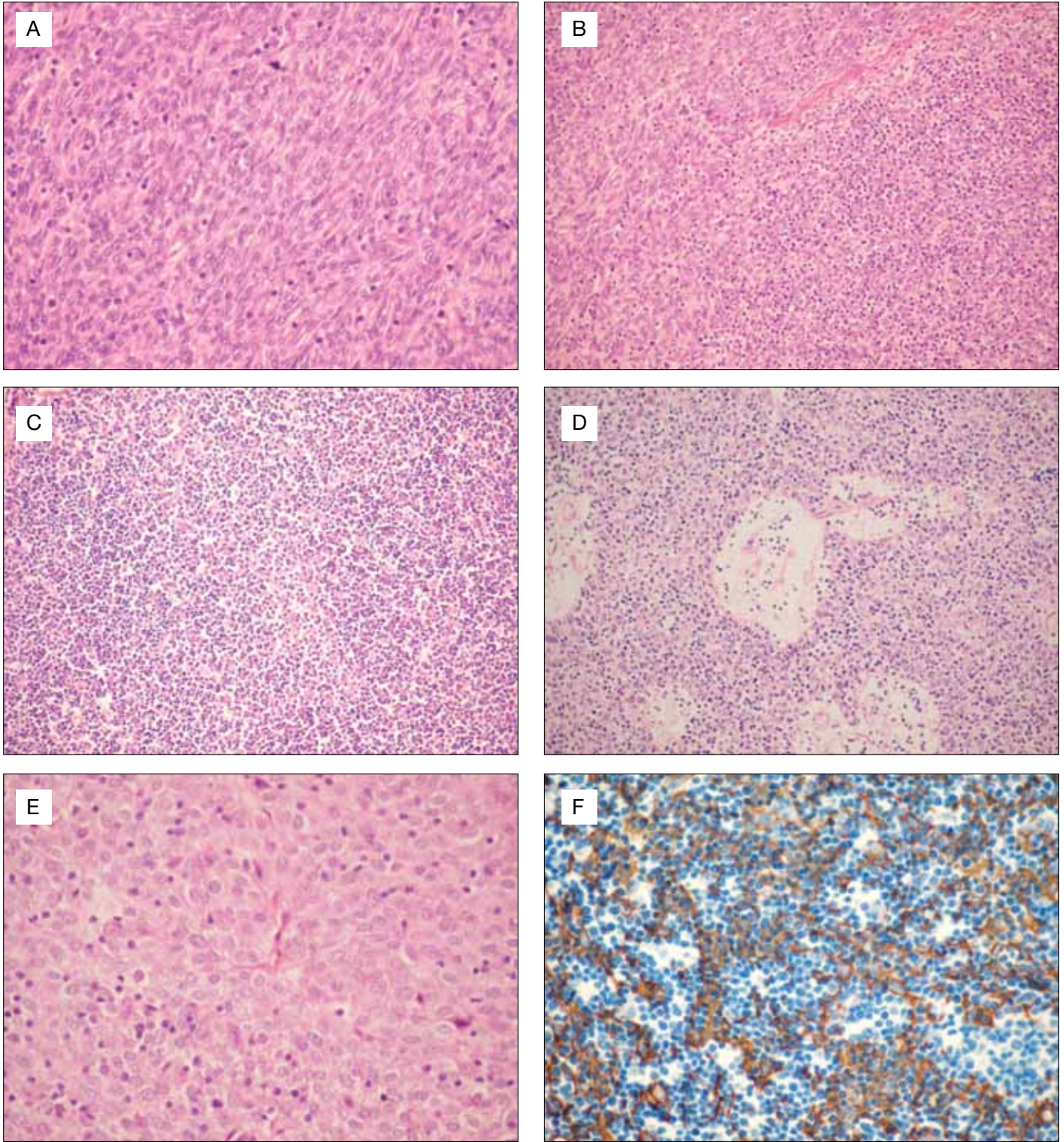
Myastenia gravis varlığının prognoz üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla birlikte (33), son yıllarda olumlu bir gösterge olduğunu belirten çalışmaların sayısı artmaktadır (2, 29, 30). Ruffini ve ark.larının çalışmasında, myastenia gravis, Masaoka evresi ve histolojik tip arasında ilişkiler olduğu görülmüş; myastenia gravisin daha çok erken evre ve Tip B timomalarla ilişkili olduğu; Tip B timomaların daha ileri Masaoka evresi gösterdiği; yüksek Masaoka evresinin myastenia gravis olmayanlarda daha sık bulunduğu izlenmiştir. Her biri prognostik değer taşımakla birlikte, multivaryant analizde sağkalım ve hastalısız yaşam süresi için Masaoka evresi öne çıkmıştır (34).

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nin 140 olguluk timoma serisinde univaryant analiz, komplet rezeksiyon, histolojik tip (DSÖ) ve Masaoka evresini hastalısız yaşam süresi için anlamlı prognostik faktörler olarak öne çıkarmış; genç yaş, Masaoka evre I-II, Tip A-AB-B1, komplet rezeksiyon ve myastenia gravisin sağkalım için olumlu prognostik parametreler olduğunu göstermiştir. Multivaryant analizde ise, Masaoka evre I-II ve myastenia gravisin hastalısız yaşam için; histolojik tip (DSÖ) ve yine myastenia gravisin genel sağkalım için anlamlı prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (30).

TİMİK KARSİNOMLAR

Timik karsinomlar nadir tümörlerdir ve olumsuz bir prognoza sahiptirler, hemen her zaman agresif bir gidiş sergilerler. Timus tümörlerinin %10’dan azını oluşturlar. Timomalara eşlik eden myastenia gravis, saf eritroid aplazi ve hipogammaglobulinemi timik karsinomlarda görülmez. Timik karsinomlar, DSÖ Timik Epitelyal Tümörler Çalışma Grubu’nun ilk önerisinde Timoma Tip C olarak adlandırılmış; ancak 2004 yılında kitap halinde yayınlanan sınıflamada bu terim yerini timik karsinoma bırakmıştır (2).

Timik karsinomların morfolojileri timusa özgü değildir; diğer organların karsinomlarına benzerler. Timomalara eşlik eden immatür T lenfositler timik karsinomlarda gözlenmez. En sık görülen tip skuamöz hücreli karsinomdur. Diğer organların skuamöz hücreli karsinomları ile ortak özellikler sergiler; keratinize ya da non-keratinize olabilir. Sıklığı Asya’da daha yüksektir. Lokal semptomlar ve vena cava superior sendromuna yol açar. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da görülür. Makroskopik olarak kapsüllü değildir, timomaların karakteri olan internal fibröz septalar ve nodülasyon timik karsinomlarda görülmez. Sert invaziv kitleler oluştururlar, sıklıkla nekroz ve kanama içerirler. Akciğer karsinomu metastazı en önemli ayırıcı tanıyı oluşturur. CD5, CD70 ve CD117 pozitifitesi



Resim 1. A. Timoma Tip A: İğsi şekilli epitel hücrelerinden oluşmuş, lenfositten fakir timoma (H&E X200), B. Timoma Tip AB: İğsi hücreli A alanları ile poligon epitel hücrelerinden oluşan, lenfositten zengin B alanları içeren timoma (H&E X100), C. Timoma Tip B1: Lenfositlerden çok zengin, dağınık halde küçük epitelyal hücreler içeren, normal timüs dokusuna benzer timoma (H&E X100), D. Timoma Tip B2: Poligon sitoplazmalı, veziküler nükleuslu epitelyal hücrelerden oluşmuş, intaepitelyal lenfositler içeren, perivasküler alanları belirgin timoma (H&E X100), E. Timoma Tip B3: Solid tabakalar oluşturan epitel hücreleri ve az sayıda lenfosit içeren epitelyal proliferasyonu ön planda timoma (H&E X200), F. İmmunhistokimyasal olarak pansitokeratin ile pozitif reaksiyon veren neoplastik epitel hücreleri (X200)



Resim 2. A, B) Geniş cerrahi rezeksiyon uygulanan bir nöks timoma olgusunda, makroskopik inceleme sırasında cerrahın yönlendirmesi ile, cerrahi sınırların siyah, plevranın mavi, perikardın yeşil boya ile işaretlenmesi

timik orijini destekler. İmmunprofil tip B3 timomadan ayrılmalarda da yardımcıdır. Timik skuamöz hücreli karsinomların bir kısmının timomalardan geliştiği düşünülmektedir. Kombine tümörlerin bildirilmesi, timoma ve skuamöz karsinom alanlarının bazı tümörlerde içiçe olması, bu görüşü desteklemektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. Skuamöz hücreli karsinomlar diğer timik karsinomlardan daha iyi bir prognoza sahiptir (2, 24, 35).

Timik karsinomlar çok farklı morfolojilerde olabilir. Skuamöz hücreli karsinom dışında timusta, “bazaloid karsinom”, “mukoepidermoid karsinom”, “lenfoepitelyoma benzeri karsinom”, “sarkomatoid karsinom”, “berrak hücreli karsinom”, “papiller adenokarsinom”, “papiller olmayan adenokarsinom”, “t(15;19) translokasyonu gösteren karsinom” ve “indiferansiye karsinom” primer olarak gelişebilir. Tümü olası metastazlardan ayrılmalıdır. Timik karsinomların tanısında klinik ve radyolojik bulgular büyük önem taşımaktadır.

TİMİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Timusun büyük oranda ya da tümüyle nöroendokrin özellikler sergileyen tümörleri timik nöroendokrin karsinomlar olarak adlandırılır. Diğer timik karsinomlarda fokal nöroendokrin diferansiyasyon alanları izlenebilir, ancak bu olgular nöroendokrin karsinom grubunda yer almaz (36). Timusun nöroendokrin karsinomları, iyi diferansiye ve az diferansiye olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İyi diferansiye tümörler, akciğerin tipik ve atipik karsinoidleri ile, az diferansiye tümörler akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomu ve küçük hücreli karsinomu ile ortak morfolojik özelliklere sahiptir. Timusun karsinoid tümörlerinin büyük çoğunluğu atipik karsinoid tümördür. Bu tümörler çok nadir olarak karsinoid sendroma yol açar. Bununla birlikte, olguların %17-30’unda ektopik ACTH üretimine bağlı Cushing

sendromu görülür; çocukluk çağında bu oran daha da yükselir. Timusun iyi diferansiye nöroendokrin karsinomları (karsinoid tümörler), timomalar ile timik karsinomlar arasında kalan bir malignite derecesine sahiptir. Yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar daha agresif bir davranış sergilerler. Bununla birlikte timik küçük hücreli karsinomun, akciğer küçük hücreli karsinomundan daha iyi bir prognoz gösterdiği ileri sürülmektedir (37).

MAKROSKOPİK İNCELEMENİN ÖNEMİ/ REZEKSİYON MATERYALLERİNE YAKLAŞIMDA CERRAHİ-PATOLOJİ İŞBİRLİĞİ

Rezeksiyon materyallerinin makroskopik olarak incelenmesi, evrenin doğru belirlenmesi ve cerrahi sınırların sağlıklı değerlendirilebilmesi için büyük önem taşımaktadır. Hastanın prognozunu belirlemek ve uygun tedavi modalitelerini seçebilmek için bu aşama hatasız aşılmalıdır. Makroskopik spesimenlerin oryantasyonu cerrahi tarafından yapılmadığında, gerçek kapsülün ve cerrahi sınırların belirlenmesinde sorunlar yaşanabilir. Patoloji laboratuvarlarında rezeksiyon spesimenlerinin cerrahi sınırları genel olarak boyanarak işaretlenmekte ve mikroskopik invazyonlar tümörün bu boya ile ilişkisi araştırılarak saptanmaktadır. Seröz yüzeyler, örneğin plevra, ayrıca işaretlenmemişse ve tümörün hemen üstünü örtüyorsa, yanlışlıkla kapsül ya da cerrahi sınır gibi algılanabilir. Geniş rezeksiyonlarda, tümörün hangi anatomik yapılara invazyon gösterdiği, örneğin perikard, ancak bu yapılar özellikle belirtilmişse güvenilir olabilir. Bu nedenle, birlikte çalışan cerrahi ve patoloji ekipleri bir işaretleme methodu geliştirmeli ya da komplike rezeksiyonların tümü makroskopi odasında birlikte değerlendirilmelidir (Resim 2A, 2B).

KAYNAKLAR

1. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, et al. Tumours of the thymus: Introduction. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004: 148-51.
2. Ventuna F, Anile M, Diso D, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010;37:13-25. [\[CrossRef\]](#)
3. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-7.
4. Lewis JE, Wick HR, Scheithauer BW, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43. [\[CrossRef\]](#)
5. Priola AM, Priola SM, Cataldi A, et al. CT-guided percutaneous transthoracic biopsy in the diagnosis of mediastinal masses: evaluation of 73 procedures. *Radiol Med* 2008;113:3-15. [\[CrossRef\]](#)
6. Yonemori K, Tsuta K, Tateishi U, et al. Diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous cutting needle biopsy for thymic tumours. *Clin Radiol* 2006;61:771-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Zakowski MF, Huang J, Bramlage MP. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of thymic neoplasia. *J Thorac Oncol* 2010;5(10 Suppl 4):S281-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Assaad MW, Pantanowitz L, Otis CN. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 2007;35:705-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Wakely PE Jr. Cytopathology-histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:30-43. [\[CrossRef\]](#)
10. Ali SZ, Erozan YS. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1998;42:845-54. [\[CrossRef\]](#)
11. Metin M, Sayar A, Turna A, Gürses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2002;73:250-2. [\[CrossRef\]](#)
12. Uchiyama A, Shimizu S, Murai H, et al. Infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis: surgical results in 23 patients. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1902-5. [\[CrossRef\]](#)
13. Roviato G, Varoli F, Nucca O, et al. Videothoroscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000;117:1179-83. [\[CrossRef\]](#)
14. den Bakker MA, Oosterhuis JW. Tumours and tumour-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. *Histopathology* 2009;54:69-89. [\[CrossRef\]](#)
15. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:424-44.
16. Marchevsky AM, Gupta R, McKenna RJ, et al. Evidence-based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: the World Health Organization Classification can be simplified into only 3 categories other than thymic carcinoma. *Cancer* 2008;112:2780-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495-515. [\[CrossRef\]](#)
18. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92. [\[CrossRef\]](#)
19. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:119-49. [\[CrossRef\]](#)
20. Kim BK, Cho BC, Choi HJ, et al. A single institutional experience of surgically resected thymic epithelial tumors over 10 years- Clinical outcomes and clinicopathologic features. *Oncology Reports* 2008;19:1525-31.
21. Rieker RJ, Muley T, Klein C, et al. An institutional study on thymomas and thymic carcinomas: Experience in 77 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:143-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Verghese ET, den Bakker MA, Champbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours-a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008;53:218-23. [\[CrossRef\]](#)
23. Moran CA, Suster S. The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: A reanalysis. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9:288-99. [\[CrossRef\]](#)
24. Marx A, Ströbel Ph, Zettl A, et al. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004: 152-3.
25. Kuo TT, Mukai K, Eimoto T, et al. Type A thymoma and Type AB Thymoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004:154-8.
26. Palestro G, Chiarle R, Marx A, et al. Type B1 thymoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004:159-60.
27. Müller-Hermelink HK, Sng I, Palestro G, et al. Type B2 thymoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004:161-3.
28. Müller-Hermelink HK, Mukai K, Sng I, et al. Type B3 thymoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARCPress; 2004: 164-6.
29. Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, et al. Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;89:245-52. [\[CrossRef\]](#)
30. Aydinler A, Toker A, Sen F, et al. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma. *Med Oncol* 2011. [Epub ahead of print]
31. Demirci S, Turhan K, Ozsan N, et al. Prognostic factors for survival in patients with thymic epithelial tumors. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:153-7. [\[CrossRef\]](#)
32. Yano M, Sasaki H, Moriyama S, et al. Number of recurrent lesions is a prognostic factor in recurrent thymoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;13:21-4. [\[CrossRef\]](#)

33. Sakamoto M, Murakawa T, Konoeda C, et al. Survival after extended thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:623-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Ruffini E, Filosso PL, Mossetti C, et al. Thymoma: inter-relationships among World Health Organization histology, Masaoka staging and myasthenia gravis and their independent prognostic significance: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:146-53. [\[CrossRef\]](#)
35. Fukayama M, Hishima T, Fujii T, et al. Squamous cell carcinoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 172-74.
36. Lauriola L, Erlandson RA, Rosai J. Neuroendocrine Differentiation is a Common Feature of Thymic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1059-66. [\[CrossRef\]](#)
37. Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, et al. Thymic neuroendocrine tumours. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 188-95.