

MEDIASTİNAL BİYOPSİLERE HİSTOPATOLOJİK YAKLAŞIM

GENERAL PRINCIPLES ON HISTOPATHOLOGICAL REPORTING OF MEDIASTINAL BIOPSIES

Serpil Dizbay Sak

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

e-mail: sak@medicine.ankara.edu.tr

DOI: 10.5578/tcb.2017.024

Özet

Mediasten biyopsileri çoğu patoloğun rutin pratik içerisinde sık karşılaşmadığı ancak bu bölgenin çok farklı lezyon ve tümörlere ev sahipliği yapabilmesi nedeniyle, karşılaştığı zaman da zorluk yaşadığı biyopsilerdir. Eksizyonel cerrahi materyal halinde karşılaşıldığında ayırıcı tanıda büyük zorluklar yaşanmayan mediastinal tümörler; kor biyopsiler ya da insizyonel biyopsiler halinde örneklediğinde, bunlarla sık karşılaşmayan patologlar açısından problem oluşturmaktadır. Diğer yandan klinik tedavi kararlarının önemli bir bölümü, cerrahi materyalin elde edilmesinden önce küçük biyopsiler üzerinden verilmekte; bazı patolojilerde de eksizyonu içermeyen sistemik ya da lokal tedaviler gündeme gelmektedir. Mediastende lezyonun bulunduğu kompartman ve yaşa göre ayırıcı tanı spektrumu önemli farklılıklar göstermektedir. Bu yazıda lezyonun bulunduğu kompartman ve yaş da göz önünde tutularak mediastinal biyopsilere histopatolojik yaklaşımda kullanılacak temel prensipler gözden geçirilmiştir. Metastatik tümörler, germ hücreli tümörler ve lenfomalar gibi mediastenin diğer lezyonlarına da değinilmiş olmakla birlikte; bu bölgede en sık rastlanan lezyonlar olan timus kökenli epitelyal tümörler, bu tümörlerin diğer tümörlerle ayırıcı tanısı ve kendi aralarındaki ayırmada faydalı olabilecek özellikler üzerinde ağırlıklı durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Mediasten tümörleri, timoma, tanı, patoloji

Abstract

Mediastinum may host a wide spectrum of lesions/tumors originating from different organs and mediastinal biopsies may pose some diagnostic difficulties for many pathologists, as this type of biopsy is not a usual component of routine practice in most pathology laboratories. While histopathological diagnosis of a mediastinal tumor is relatively easy when encountered as an excisional surgical material; diagnosis on the basis of core/incisional biopsies is problematic, especially with a limited experience on the lesions of this anatomic area. On the other hand, a significant portion of clinical treatment decisions is made on small biopsies before the excisional material is obtained; and in addition, administration of systemic therapies may be necessary on the basis of biopsy diagnosis. The spectrum of differential diagnosis in mediastinal lesions shows significant differences depending on the age of patient and compartment of mediastinum. In this article, the basic principles that can be used in the histopathological approach to mediastinal biopsy diagnosis are summarized, considering the age and effected mediastinal compartment. Although other lesions of the mediastinum such as metastatic tumors, germ cell tumors and lymphomas are mentioned; main principles in diagnosis/differential diagnosis of thymic epithelial tumors, that are the most common lesions in this region, are particularly emphasized.

Keywords: Mediastinal tumors, thymoma, diagnosis, pathology

MEDIASTEN BÖLÜMLERİ ve BİYOPSİ YÖNTEMLERİ

Mediasten toraks boşluğunun ortasında yer alan; iki yandan plevral boşluklar, ön ve arkadan sternum ve omurga, üstten toraks girişi ve alt taraftan da diyafram tarafından sınırlanan, bir kısımdır. Bu alan içerisinde yer alan çok sayıda organ ve dokudan farklı primer benign ve malign tümörler, kistler ve nontümöral patolojiler gelişebilir; ek olarak bu alanda metastatik tümörler de yer alabilir. Bu saha içerisinde yer alabilecek patolojilere daha sistematik bir şekilde yaklaşabilmek için, mediasten süperior, ön, arka ve orta olmak üzere dört ayrı bölümde incelenir ve her bir bölümde ortaya

çıkan patoloji tipleri diğer bölümlerden farklılık gösterir (Tablo 1) (1,2).

Mediastinal lezyonların özelliklerini ve lokalizasyonlarını belirlemede görüntüleme yöntemleri çok önemli katkı sağlamakla birlikte, birçok olguda tanı için eksplorasyon gerekir. Ancak ince iğne aspirasyon biyopsileri (İİAB) ve özellikle immünohistokimyasal incelemelere de olanak veren kor biyopsiler özellikle ön ve üst kompartmandaki kitlesel lezyonların tanısında artarak kullanılmaktadır. Genel olarak anterior lokalizasyonlu tümörlerde transtorasik ultrasonografi (US) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) kılavuzluğunda İİAB ve kor

biyopsiler ya da mini torakotomiler kullanılabilir. Orta mediastinal lezyonlar mediastinoskopi, endobronşiyal US klavuzluğunda biyopsi ya da transözofagial US klavuzluğunda biyopsiyle tanılandırılabilir. Posterior mediastinal lezyonlarda da US ya da BT eşliğinde biyopsi yapılabilirse de, bunlar için genel olarak VATS gerekir (2).

Mediasten kor biyopsileri için 19-G tru-cut iğnesi kullanılması önerilmektedir (2). Minimum kor sayısı olarak üç kor alınması önerilmekte ve bunun olguların çoğunda yeterli olacağı belirtilmektedir. Cerrahi biyopsiler ise mediastinotomi, mediastinoskopi, VATS veya mini torakotomiler yoluyla alınabilir ve daha çok doku örneğinin bulunması histopatolojik incelemeyi nispeten kolaylaştırır. Cerrahi biyopsi yapıldığında, olguların önemli bir bölümünde intraoperatif olarak donuk kesitle inceleme talep edilir. Bu durumda tespit sonrasında kesin tanı ve tiplendirmede kullanılmak üzere donma artefaktı içermeyen ek dokulara da ihtiyaç duyulacağı mutlaka cerraha hatırlatılmalıdır. Donuk kesitler değerlendirilirken, özellikle bir rezeksiyonla sonuçlanacakları durumda, dikkatle yorumlanmalıdır. Cerrahi biyopsilerin, kistik dejenerasyon, nekroz alanlarından kaçınmak ve mediastinal tümörlerde sık olarak izlenen heterojeniteyi yansıtmak açısından, farklı

alanları gösteren çok sayıda parçalar şeklinde alınması uygun olacaktır. Biyopsilerin tümör yüzeyinden alınan parçalardan çok, dokunun derin kısımlarını da içeren parçalar özelliğine olmasına dikkat edilmelidir (2). Böyle bir yaklaşım, etrafta izlenecek basıya uğramış, peritümöral normal timus dokusu ve tümörün kalın kapsülünün de geçilmesini ve gerçek tümör dokusuna ulaşılmasını kolaylaştıracaktır. Elde edilen dokunun formalinde tespiti, doku takibi ve hematoksilen-eozin boyaması ardından; izlenen morfolojik özelliklere göre, histokimyasal ve immünohistokimyasal panel belirlenmelidir.

MEDİASTEN BİYOPSİSİNE GENEL YAKLAŞIM

Mediastende ortaya çıkan patolojilere yaklaşımda hasta yaşı, tümörün lokalizasyonu ve eşlik eden klinik bulgular dikkate alınmalıdır (1,2). Çünkü tümörler yaş gruplarına ve mediastenin hangi bölümünde yer aldıklarına göre farklı dağılım gösterirler ve bazı tümörlerin eşlik eden özel klinik bulguları vardır (Tablo 1). Yetişkinlerde mediastinal tümörlerin büyük kısmı timik kökenli epitelyal tümörlerken, çocuklarda ağırlığı nörojenik tümörler oluşturur. Örneğin ikinci ya da üçüncü dekatta bulunan bir çocuk ya da genç erişkinde anterior mediastinal kitlede ayırıcı tanıda germ hücreli tümörler, kistik higroma, hodgkin lenfoma ve lenfoblastik len-

Tablo 1. Mediastinal lezyonların lokalizasyon ve görülme yaşları

Lezyon	Lokalizasyon			Yaş grubu	
	Ön	Orta	Arka	Çocuk	Erişkin
Timoma	✓				✓
Timik karsinoma	✓				✓
Timik hiperplazi	✓			✓	✓
Timolipoma	✓				✓
Nöroendokrin neoplazi	✓				✓
Germ hücreli tümörler	✓			✓	✓ (genç erişkin)
Paraganglioma	✓				✓
Nörojenik tümörler			✓		✓
Metastatik tümörler	✓	✓			✓
Lenfoblastik lenfoma	✓			✓	✓
Hodgkin lenfoma	✓	✓		✓	✓
Difüz büyük hücreli lenfoma	✓				✓ (genç erişkin)
Castleman hastalığı	✓	✓			✓
Sklerozan mediastinit	✓	✓			✓
Tiroid lezyonları	✓				✓
Ektopik paratiroid lezyonları	✓				✓
Kistler					
Multiloküler timik kist	✓				✓
Konjenital timik kist	✓			✓	✓ (genç erişkin)
Mezokardiyal/perikardiyal kist		✓			✓
Enterik kist			✓		✓
Bronkojenik kist		✓			✓

foma ön planda yer almalıdır. Hasta daha yaşlı ise, ayırıcı tanı öncelikle timoma ve diğer timik epitelyal lezyonlarla mediastinal B hücreli lenfomayı içermelidir. Süperior mediasteninin üst kısmında yer alan lezyonlar genellikle tiroid kaynaklıdır; erişkin hastalarda orta mediastende yer alan bir tümör lenfoma ve diğer lenfoid lezyonları, akciğer ve başka organlardan metastazları, sklerozan mediastiniti akla getirebilir. Posterior mediastinal lezyonlarda nörojenik tümörler, gastroenterik kistler mutlaka akılda tutulmalıdır. Öte yandan, yetişkin bir hastada anterior mediasten kitlesine eşlik eden miyastenia gravis genellikle timomaya işaret sayılmalıdır. Ancak mediastinal lezyonları inceleyen bir patolog her zaman en sık rastlanan mediastinal kitlelerin, başta akciğer olmak üzere, metastatik tümörler olduğunu akılda tutmalıdır.

SIK GÖRÜLEN MEDIÄSTİNAL LEZYONLARIN ÖZELLİKLERİ

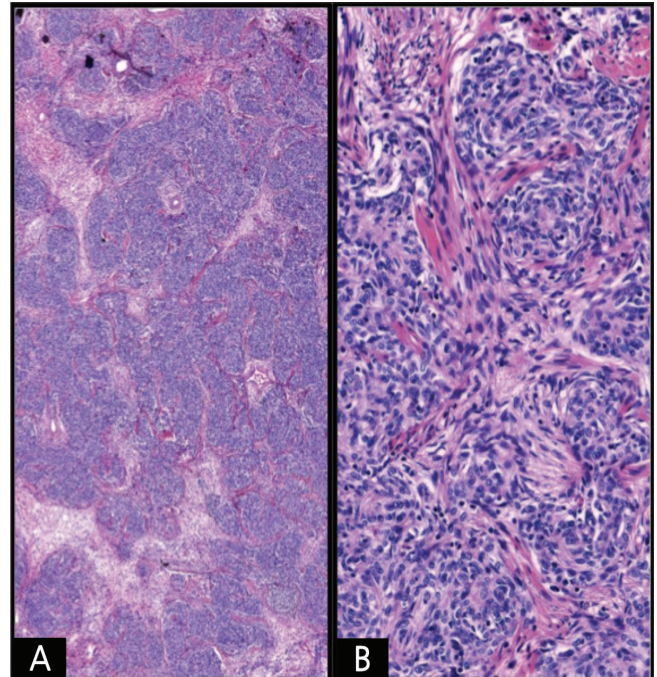
Timik Epitelyal Tümörler

Timoma: Timomalar timusun epitelyal neoplazilerdir. Timik karsinomlardan farklı olarak timomada aşkar sitolojik atipi izlenmez. Timoma nadir sayılabilecek bir malignitedir. SEER verilerine göre insidansı milyonda 1.3-1.5 kadardır. Timoma gelişiminde etkin olduğu bilinen herhangi bir çevresel faktör yoktur. Ailevi olarak ya da kansere yatkınlık sendromlarında ortaya çıkan az sayıda olgu dikkate alındığında, genetik risk faktörlerinin küçük bir katkısının olabileceği düşünülmektedir. Timoma olgularında hematolojik ve solid organ tümörlerinin sıklığı da normalden fazladır. Bunun dışında timomaya otoimmün sendromlar ve paraneoplastik sendromların eşlik etmesi sık görülen bir bulgudur. Bu durumlardan en sık görüleni miyastenia gravistir. Bunun dışında limbik ensefalopati, periferik nöropati, polimiyozit gibi nöromusküler bozukluklar; pernisiyöz anemi, pansitopeni, hemolitik anemi gibi hematolojik bozukluklar; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, skleroderma gibi otoimmün hastalıklar; hipogammoglobulinemi, T hücre eksikliği gibi immün yetmezlik sendromları; ayrıca endokrin ve dermatolojik sendromlar timomaya eşlik edebilir. Timomalara değişik oranlarda timik lenfositler eşlik eder. Lenfositik infiltrasyonun yoğunluğu ve tümör hücrelerinin morfolojisi timomaların sınıflandırılmasında en önemli iki kriterdir. Timomalar bu iki özelliğe göre Tip A, AB, B1, B2, B3 olarak beş temel tipte incelenir (1). Timomalar maligniteyle ilişkilendirilen morfolojik özellikleri göstermeseler de timomaların tümü potansiyel olarak malign tümörlerdir. Timoma evrendirilmesinde klasik olarak Masaoka-Koga evreleme sistemi kullanılmaktadır (3,4). Timoma tiplerinin herhangi biri düşük ya da yüksek evrede ortaya çıkabilir. Ancak A ve AB tipindeki timomalarda daha düşük evrelerde prezentasyon daha sıktır. Tip B timomalarda ise; B1'den B3'e doğru giderken, tümörün ortaya çıkış evresi de yükselir (1).

Tip A timoma: Tip A, timomaların yaklaşık %11 kadarcığını oluşturan bir alt tiptir. Her yaşta görülebilmekle birlikte,

ortalama yaş 64 yıldır. Tip A timomada hafif bir kadın baskınlığı izlenir. Tip A timomaların %17 kadarı miyasteni, kalan kısmı kitleye bağlı semptomlar ya da başka nedenlerle yapılmış radyolojik incelemeler sırasında tesadüfi bir bulgu olarak ortaya çıkar. Olguların çok büyük kısmı Masaoka-Koga evre I ya da evre II'dedir (1,5).

Tip A timoma genel olarak iyi sınırlı ve enkapsüledir. Kesit yüzü genel olarak solid homojen, hafif lobüler, beyaz ya da esmer renklidir. Ortalama boyut 5-7 cm kadardır. Tümör mikroskopik olarak fibröz kapsülle çevrelenir ve kalın fibröz bantlarla lobüllere ayrılır. Tümörü oluşturan hücreler iğsi/oval biçimli ince kromatinli, nükleollerini belirgin olmayan düzgün nükleuslu hücrelerdir (Resim 1A,B). Tümör içinde yer yer daha yuvarlak nükleuslu poligonale hücreler de bulunabilir. Mitotik aktivite 2 mm² de 4'ten azdır. Tümör hücreleri mikrokistler, rozetler, glandüler yapılar, fasiküler ve storiform sahalar, meningiyoma benzeri girdaplar, hemanjiyomaya benzeyen organizasyonlar yaparlar. Timomaların tipik bir görünümü olan perivasküler alanlar Tip A'da sık izlenmez, Hassal korpüskülleri bulunmaz (1,5). Tip A timoma lenfositten fakir bir timomadır. Timomaların tipik bir komponenti olan immatür T lenfositleri sayıca çok azdır. Bunların gösterilmesi TDT ile immünohistokimyasal boyamayı gerektirebilir. TDT pozitif lenfositler tümörün herhangi bir alanında sayılamayacak kadar çoksa ya da orta yoğunlukta bir infiltrasyon tümörün %10'undan fazlasını ilgilendiriyorsa, bu komponent B komponenti olarak değerlendirilmeli ve tanı Tip AB olarak verilmelidir (1). Son DSÖ sınıflamasında Tip A timomanın nadiren hiperselülarite, artmış mitoz ve fokal nekroz gibi atipi

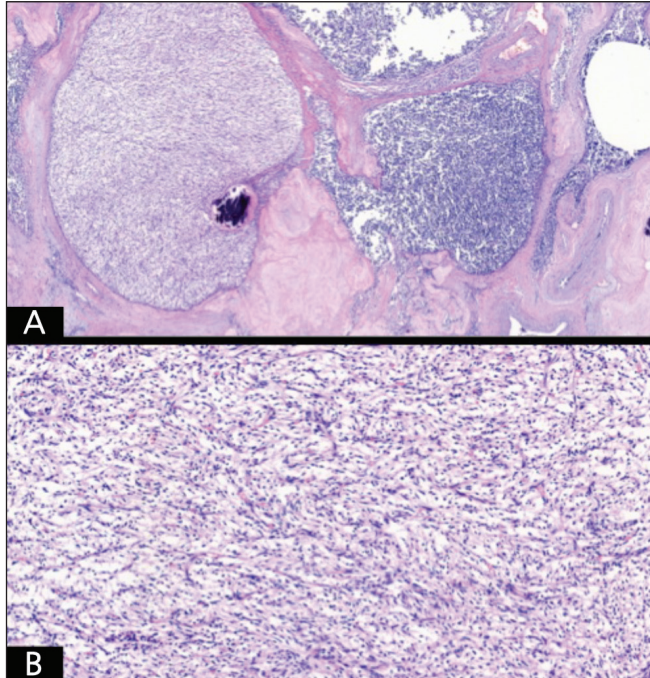


Resim 1. A ve B Tip A timoma hemen tümüyle iğsi hücrelerden oluşan tümör. Lenfositler kolay göze çarpmıyor. Hücresel atipi yok. Böyle bir tümörde timoma akla gelmezse mezenseşimal bir tümör de düşünülebilir.

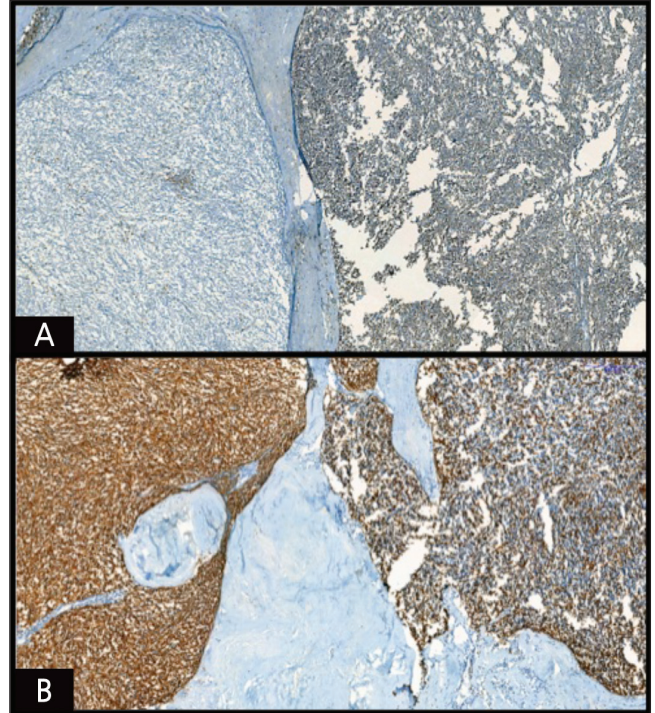
bulguları sergileyebileceği bildirilmektedir. Bu özellikteki Tip A timomalar "atipik Tip A timoma" olarak isimlendirilmektedir, ancak bu durumun klinik önemi net değildir (1,5).

Tip AB timoma: Tip AB timoma lenfositten fakir iğsi hücreli bir komponent (Tip A) ile birlikte immatür lenfositten zengin ikinci bir komponentin (Tip B) değişen oranlarda aynı tümör içinde yer aldığı timoma tipidir (1,5). Tip AB, timomaların yaklaşık %27 kadarını oluşturan bir alt tiptir. Her yaşta görülebilmekle birlikte, ortalama yaş 57 yıldır. Tip AB timomada hafif bir kadın baskınlığı izlenir. Tip AB timomaların %18 kadarı miyasteni, kalan kısmı kitleye bağlı semptomlar ya da başka nedenlerle yapılmış radyolojik incelemeler sırasında tesadüfi bir bulgu olarak ortaya çıkar. Saf kırmızı hücre aplazisi de bildirilmiştir. Olguların çok büyük kısmı Masaoka-Koga evre I ya da evre II'dedir. Tip AB timoma genel olarak iyi sınırlı ve enkapsüledir. Kesit yüzü genel olarak fibröz bantlarla bölümlere ayrılmış çok sayıda esmer renkli nodüllerden oluşur.

Ortalama boyut 7 cm kadardır (1). Tip AB timomayı oluşturan lenfositten fakir A komponenti ve lenfositten zengin B alanları ayrı ayrı nodüller şeklinde ya da birbirine karışmış olarak izlenebilir (Resim 2,3). Tip A bileşeni, saf Tip A timomada bulunan bütün özellikleri sergileyebilir. Bazen Tip A bileşeni, lenfositten zengin B alanlarını selüler fibröz septaları taklit edecek şekilde çevreler. Tip B alanları ise B1, B2 ya da B3 timoma alanları özelliğinde değildir. Tümör hücreleri küçük oval, iğsi ya da poligonol biçimli, yuvarlak oval soluk boyanan nükleuslara sahip, nükleoller belirgin olmayan hücrelerdir. Medüller diferansiyasyon alanları ya da hassal korpuskülleri beklenmez (1).



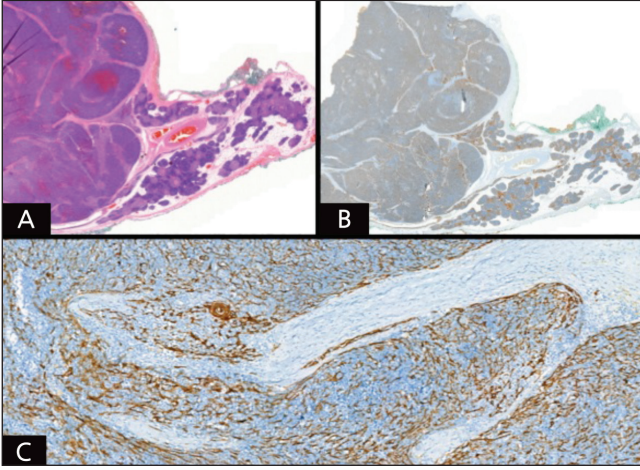
Resim 2. Tip AB timoma. **A.** Solda lenfosit içermeyen bir saha, sağda lenfositten zengin bir nodül izleniyor. **B.** Lenfosit içermeyen, iğsi hücrelerden oluşan nodülün yakından görünümü.



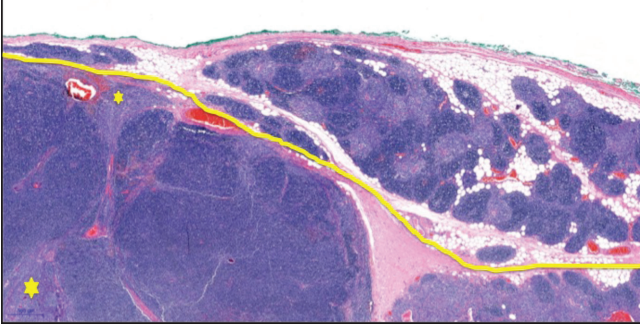
Resim 3. Resim 2'de görülen Tip AB timoma olgusu. **A.** CD3 ile sağdaki nodülde pozitiflik izlenirken; soldaki nodülde çok az hücre boyanıyor. **B.** Her iki alan kuvvetle sitokeratin ekspresyon ediyor.

Tip B1 timoma: Tip B1 timoma normal timusu yapısal ve sitolojik düzeyde en iyi taklit eden timomadır ve timomaların yaklaşık %17 kadarını oluşturan bir alt tiptir (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık olarak beşinci ve altıncı dekada ortaya çıkar. Tip B1 timomada hafif bir kadın baskınlığı izlenir. Tip B1 timomaların %44 kadarında miyasteni vardır, hastaların üçte biri semptomsuzdur. Kalan grupta otoimmün bulgular ve göğüs ağrısı, öksürük ve dispne gibi lokal bulgular ortaya çıkar. Saf kırmızı hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi de her biri hastaların %5 kadarında izlenecek şekilde ortaya çıkar. Olguların çoğunluğu Masaoka-Koga evre I ya da evre II'de olmakla birlikte, toplam %15 kadarı evre III ya da evre IV'de ortaya çıkar. Tip B1 timoma genel olarak nodüler ve kapsüllü bir kitledir. Kesit yüzü genel olarak yumuşak kıvamlıdır, belli belirsiz fibröz bantlarla bölümlere ayrılmış çok sayıda esmer ya da pembe renkli nodüllerden oluşur. Ortalama boyut 5-7 cm kadardır. Nekroz ya da kistik değişiklikler de bulunabilir (1).

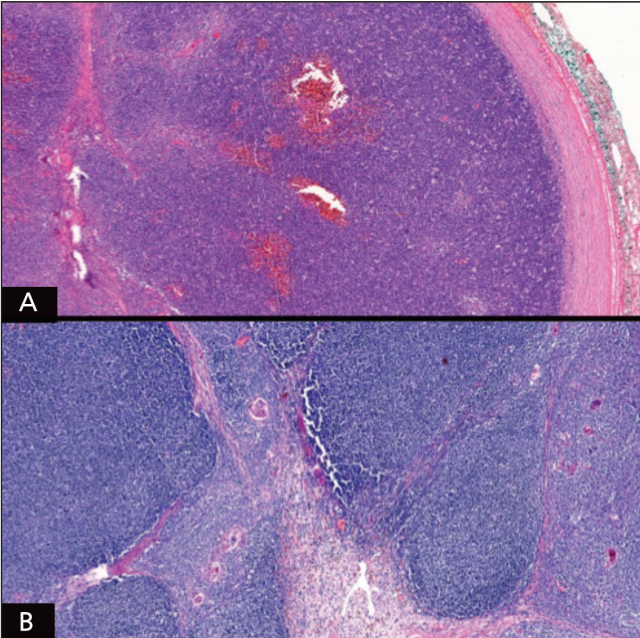
Histopatolojik olarak Tip B1 timoma timus korteksine benzeyen bir görünüme sahiptir (Resim 4-6). Lobülasyon bazı tümörlerde belirsiz olabilir. Neoplastik epitelyal hücreler non-neoplastik lenfositler tarafından maskelenmiş görünümündedir. Normal timusta görülebilecek epitelyal hücre yoğunluğunun ötesinde bir yoğunluk ya da üç ya da daha fazla epitelyal hücreden oluşan gruplar B2 timoma olasılığını akla getirmelidir. Epitelyal hücreler sınırları belirsiz, soluk eozinofilik sitoplazmalı; oval yuvarlak, soluk kromatinli, belirgin nükleer membranlara sahip; küçük ancak belirgin santral



Resim 4. Tip B1 timoma olgusu. **A.** Tümör sağında bulunan tümörsüz timus dokusundan kitlesel, nodüler bir lezyon oluşturmasıyla ayrılıyor. **B** ve **C.** Keratin hem tümörün hem de normal timusun zeminindeki keratin ağını ortaya çıkarıyor.



Resim 5. Tip B1 timoma olgusu. Sarı çizginin alt kısmı tümörden oluşuyor. Açık renkli boyanan alanlar (yıldız) medüller diferansiyasyon alanlarını işaret etmektedir.



Resim 6. Tip B1 timoma olgusu. **A.** Yıldızlı gök manzarası. **B.** Hassal korpuskülleri.

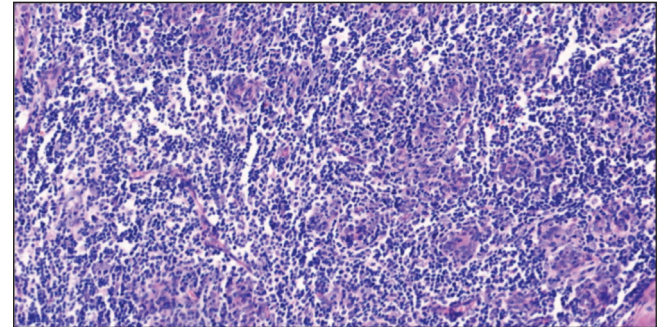
nükleol bulunduran nükleuslar içeren hücrelerdir. İğsi hücrelerden oluşan bir alanın varlığı AB timoma olasılığını akla getirmelidir. Medüller diferansiyasyon alanlarını temsil eden daha açık boyanan alanlar daima mevcuttur. Bu alanlarda diğer sahaların tersine immatür T lenfositleri azdır, matür T ve B hücreleri hakimdir Hassal korpuskülleri bulunabilir. Perivasküler boşluklar sıklıkla izlenir (1,5).

Tip B2 timoma: B2 timoma bol immatür T hücrelerinden oluşan bir zeminde poligonal epitelial hücrelerden oluşan bir timoma tipidir ve timomaların yaklaşık %26 kadarını oluşturur (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, ortalama yaş 52'dir. Tip B2 timomada kadın erkek oranı eşittir. Tip B2 timomaların bir bölümü asemptomatiktir; ancak göğüs ağrısı, öksürük, dispne ve süperior vena kava sendromu gibi lokal bulgular bulunabilir. %54 kadarında miyastenia gravis vardır. Saf kırmızı hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi ve diğer otoimmün bozukluklar olguların %5 kadarında tümöre eşlik eder. Olguların üçte biri evre I'de, üçte biri evre II'de, kalanı da evre III ya da evre IV'te ortaya çıkar.

Tip B2 timoma mediastinal yağ dokusu ve komşu organlara invazyon gösterebilen kapsüllü, 4-6 cm uzun çaplı kitle şeklinde ortaya çıkar. Kesit yüzü gri-beyaz, beyaz fibröz septalarla lobüllere ayrılan, kıvamı yumuşaktan serte kadar değişebilen kitlelerdir. Nekroz, kistik değişiklikler ve kanama izlenebilir. Mikroskopik incelemede tümör fibröz kapsüllü ve lobüler yapıdadır. Tümör yoğun lenfositik infiltrasyon nedeniyle küçük büyütmeyle mavi renkli görünür. Lenfoid hücreler arasında tek başına ya da üç ya da daha fazla hücre halinde epitelial gruplar dikkati çeker. Epitelial hücreler yuvarlak/oval veziküler nükleuslu; küçük ancak belirgin nükleusludur (Resim 7).

Tip B2'de belirgin olarak izlenen bir tipik bulgu, santral bir venülün etrafında boş bir saha, proteinöz materyal ya da lenfositlerin yer aldığı "perivasküler boşluklar"dır. Olguların az bir kısmında Hassal korpuskülleri ve/veya medüller diferansiyasyon alanları bulunabilir (1).

Tip B3 timoma: Tip B3 timoma poligonal tümör hücrelerinin hakim olduğu arada çok az sayıda immatür lenfositlerin bulunduğu bir timoma tipidir. Tip B3, timomaların

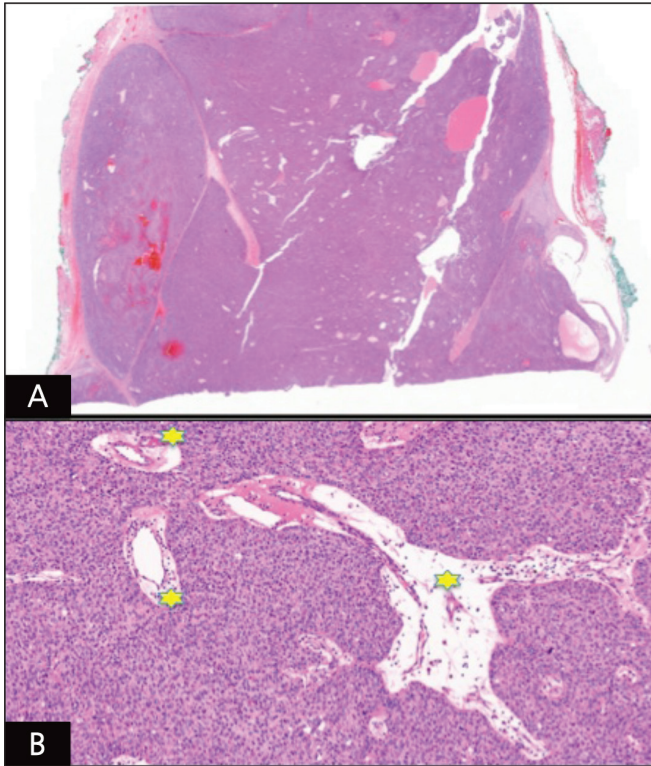


Resim 7. Tip B2 timoma olgusu lenfositler tarafından neredeyse tümüyle örtülen ancak yine de gruplanmalar oluşturan epitelial hücreler.

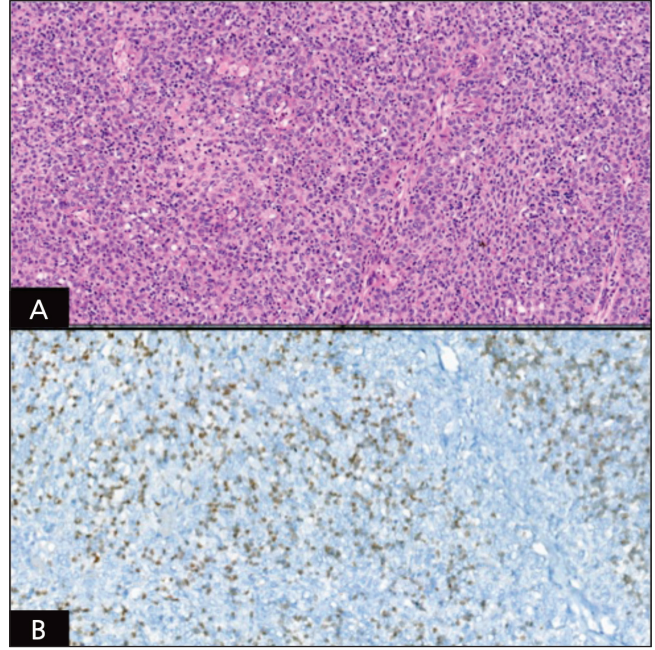
yaklaşık %16 kadarını oluşturur. Her yaşta görülebilmekle birlikte, ortalama yaş 52'dir. Tip B2 timomada hafif bir erkek baskınlığı izlenir. Hastaların çoğunda göğüs ağrısı, öksürük, dispne ve süperior vena kava sendromu gibi lokal bulgular bulunabilir. %40-50 kadarında miyastenia gravis vardır. Diğer otoimmün bozukluklar nadirdir. Olguların yarısına yakını evre III ya da evre IV'te ortaya çıkar (1).

Tip B3 timoma genellikle kötü sınırlanma gösteren, mediastinal yağ dokusu ve çevre organlara infiltrasyon gösteren 5-6 cm uzun çaplı bir tümördür. Kesit yüzü sert gri sarı fibröz bantlarla nodüllere ayrılmış görünümündedir. Nekroz ve kanama izlenebilir. Tip 3B timoma histopatolojik olarak fibröz septalarla ayrılmış tümör lobüllerinden oluşur (Resim 8,9). Lobüller tabakalar yapan poligonal, eozinofilik ya da şeffaf sitoplazmalı, hafif orta derecede atipi gösteren yuvarlak oval nükleuslu, bazı olgularda çentikli ya da düzensiz hücrelerden oluşur. Nükleoller belirgin olabilir. Arada az sayıda non-neoplastik immatür T hücreleri yer alır. Perivasküler boşluklar sıktır. Hücreler arası köprüleşmeler yoktur, ancak nadiren Hassal korpuskülleri bulunabilir (1,5).

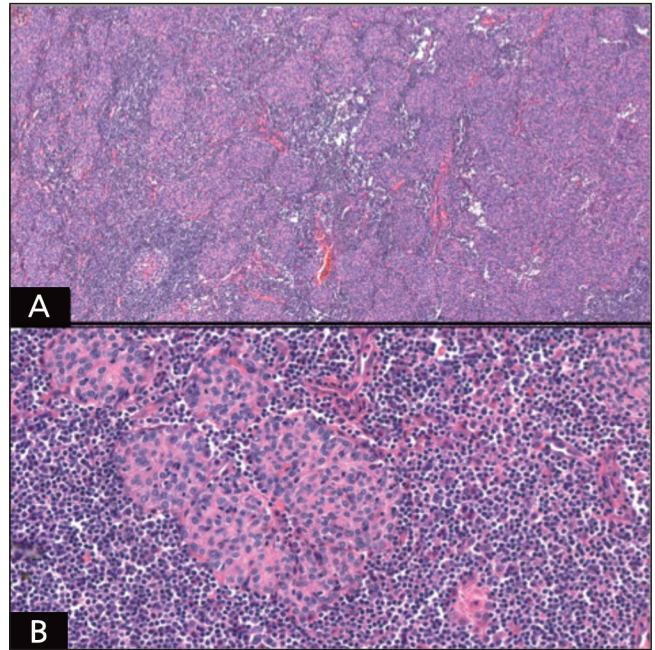
Yukarıda sayılan timomalar dışında bir de nadir görülen timoma tipleri mevcuttur. "Lenfoid stromalı mikronodüler timoma" bunlardan en iyi bilinenidir (1,5,6). Bu tip, lenfoid stromayla birbirinden ayrılan, çok sayıda epitelyal hücre nodülleriyle karakterlidir. Epitelyal hücreler sakin görünüşlü, iğsi oval biçimli hücrelerdir (Resim 10). Aradaki stromada ise



Resim 8. Tip B3 timoma olgusu. **A.** Tümörüyle epitelyal hücrelerden oluşan kapsüllü/iyi sınırlı tümör. **B.** Bol miktarda izlenen perivasküler boşluklar (yıldız).



Resim 9. Tip B3 timoma olgusu. **A.** Tümör ilk bakışta neredeyse sadece epitelyal hücrelerden oluşuyor. **B.** Ancak TDT arada bulunan immatür T hücre popülasyonunu ortaya çıkarıyor.



Resim 10. Mikronodüler timoma. **A, B.** Lenfositler tarafından mikronodüllere ayrılmış tümör.

epitelyal hücreler izlenmezken, foliküller oluşturan B lenfositler bulunur. Timoma için tipik immatür T hücreleri epitelyal nodüllerin yakın çevresinde yer alır. "metaplastik" ve "sklerozan" tipteki timomalar diğer nadir görülen timoma tiplerini oluştururlar (1,5). Timomada histolojik tiplerle ilişkili olarak beklenen sitolojik/yapısal özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Timomalarda izlenen yapısal ve hüresel özellikler

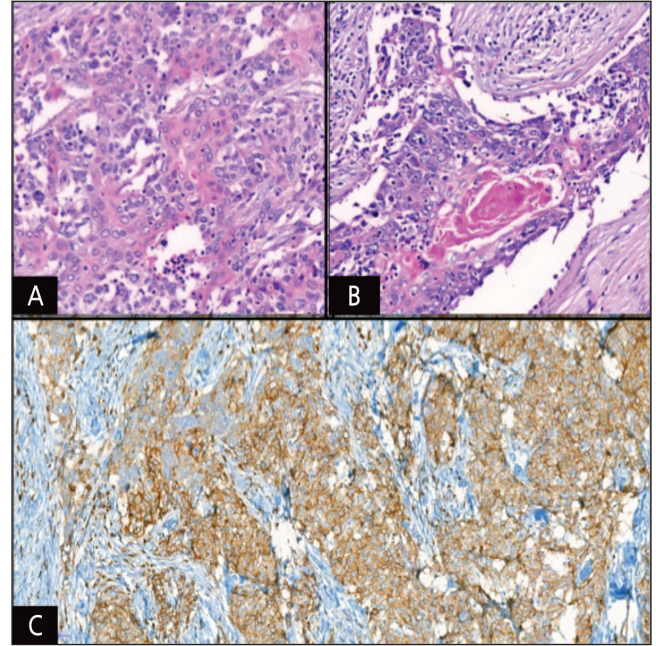
	Tip A	Tip AB	Tip B1	Tip B2	Tip B3
Baskın hücre tipi	İğsi /oval	İğsi /oval	Poligonal	Poligonal	Poligonal
İmmatür T hücreleri	Az	Az ve çok olan ayrı alanlar	Çok	Çok	Az
Hüresel atipi	Yok	Yok	Yok	Yok	Hafif/orta
Perivasküler boşluklar	-/+	-	+	++	++
Medüller adalar	-	-/+	++	-/+	-
Hassal korpuskülleri	-	-	++	-/+	-/+

Tüm timomalarda en tipik özellik lenfositten zengin olan tipler (B1-B2) dahil olmak üzere sitokeratinler (AE1/AE3, CK19) ile gösterilebilen bir epitelyal ağın varlığıdır (1,2,5). Epitelyal hücreler p63 ile de yaygın olarak boyanırlar, hatta bu belirteç bazı timoma olgularında keratinlerden de güçlü ve yaygın boyanır. Timomalarda ikinci dikkat çeken ortak özellik, tüm timomalarda çok yaygın (B1,B2) olarak izlenen ya da az sayıda (A, B3) gösterilebilen immatür T hücrelerinin varlığıdır (1,2,5). Timomada bulunan ve lenfositten zengin tiplerde epitelyal hücreleri örttüğü izlenen lenfositlerin tamamına yakını, CD3 pozitif T lenfositleridir. Bunlar CD99, CD1a ve TDT ile de boyanan immatür özellik gösterirler. Ancak akılda tutulması gereken bir nokta, timomalarda iğsi karakterdeki bir kısım epitelyal hücrelerin CD20 ile de boyanma gösterebilmeleridir. Timomalar az sayıda olmak kaydıyla, CD 20 ile boyanan lenfoid hücre de içerebilirler. Ancak bunun bir istisnası, mikronodüler timoma denen nadir timoma tipinde izlenen ve bazen foliküller oluşturan B lenfositleridir.

Timik karsinoma: Timik karsinoma timik tümörlerin küçük bir kısmını oluşturan kötü prognozlu bir tümördür. Tüm yaş gruplarında izlenebilmekle beraber, 30-60 yaş arasında en sıktır. Bu tümörde timomayla ilişkili olduğu bilinen miyasteniyi gibi paraneoplastik sendromlar izlenmez (1).

Tümör kanama ve nekroz alanları içeren invaziv, kötü sınırlanan, bazen kistik dejenerasyon alanları bulduran bir kitle olarak ortaya çıkar. Timik karsinoma çok çeşitli histolojik tiplerde ortaya çıkabilir. Ancak en sık izlenen Tip yassı hücreli (skuamöz) karsinomadır. Bunun dışında bazaloid, mukoepidermoid, lenfoepitelyoma benzeri, adenokarsinoma, NUT karsinoma, papiller, berrak hücreli, sarkomatoid, andiferansiye tipler dahil olmak üzere farklı tiplerde izlenebilir.

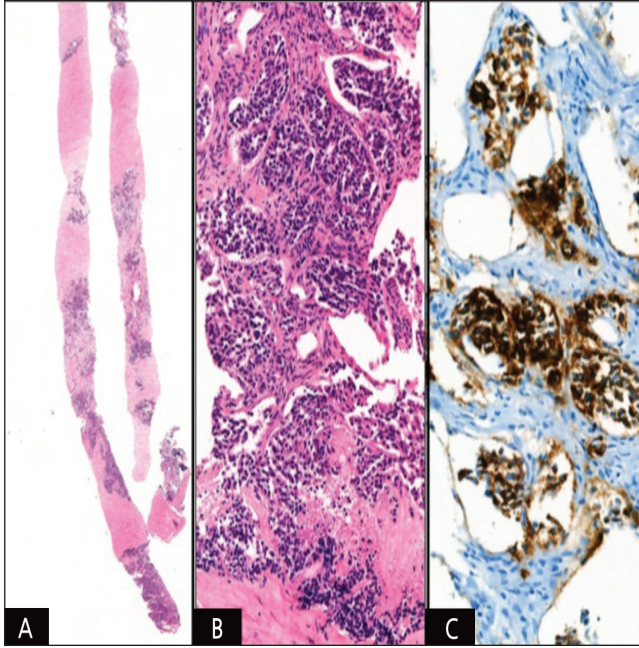
En sık izlenen formu olan yassı hücreli karsinomanın B3 timomadan ayırımı sorunlu olmakla birlikte, yassı hücreli karsinomada sitolojik atipinin B3 timomaya göre daha belirgin olması, mikroskopik olarak timomaya özgü histolojik özellikleri ve timomalarda izlenen immatür T lenfositlerini buldurumamasıyla ayrılır (Resim 11). Burada izlenen az sayıdaki lenfositler B ya da matür T tipindedir. Ayrıca yassı hücreli karsinomada epitelyal hücrelerde izlenen CD5 ve CD117 pozitifliği B3 timomada görülmez. Lokalizasyon ve



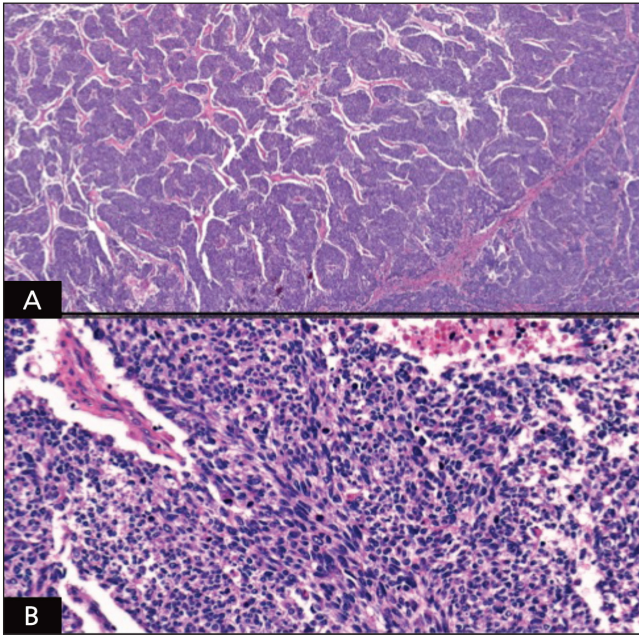
Resim 11. Timik yassı hücreli karsinoma. **A, B.** Skuamöz farklılaşma net olarak izleniyor. **C.** CD117 yaygın olarak pozitif.

her iki tümörde izlenen atipi bulguları nedeniyle, mezotelyoma ile karışıklığı önlemek amacıyla, timik karsinomaların da mezotelyomalar gibi; kalretinin, mezotelin ve CK5/6 ekspres edebileceği akılda tutulmalıdır.

Timik nöroendokrin neoplaziler: Timik nöroendokrin (NE) tümörler, tüm timik tümörlerin %2-5 kadarını oluşturan neoplazilerdir. Bu tümörleri sınıflandırmak için farklı öneriler de mevcut olmakla birlikte, son Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında pulmoner nöroendokrin tümörlere benzer şekilde sınıflandırılmışlardır (1). Buna göre nekroz içermeyen ve 2 mm² de 2'den az mitoz içeren nöroendokrin tümörler tipik karsinoid; nekroz bulunan ve 2 mm² de 2-10 arasında mitoz içeren nöroendokrin tümörler atipik karsinoid tümör olarak isimlendirilirler (Resim 12). Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma (BHNK) küçük hücreli dışı morfolojiye sahip, 2 mm² de 10'dan fazla mitoz içeren yüksek dereceli bir nöroendokrin karsinomadır (Resim 13). Bu tümörde nekroz sık olarak izlenir. Küçük hücreli karsinoma (KHK) ise, küçük hücre morfolojisinde, 2 mm² de 10'dan fazla (ortalama 110) mitoz içeren



Resim 12. Timik karsinoid olgusu. **A,B** Yuvalar oluşturan oval işi, nöroendokrin hücreler. **C.** Tümör kuvvetli kromogranin ifade ediyor.



Resim 13. Timik büyük hücreli NE karsinoma. **A,B** Nekroz alanları ve çok sayıda mitoz gösteren tümör.

yüksek dereceli bir karsinomadır. Akciğerdeki eş değerlerine benzer şekilde, timik BHNK ve KHK, nöroendokrin olmayan timik tümörlerle birlikte de gözlenebilir ve bu durumda akciğerdeki gibi kombine BHNK ve kombine KHK olarak isimlendirilir. Timusun nöroendokrin tümörlerinin yakın komşuluk halinde oldukları akciğerin nöroendokrin tümörlerinden ayırımı önemlidir. Bu ayırımı yaparken radyolojik ve klinik verilerle ortaya konan tümör lokalizasyonu yanı sıra, TTF1'de

rol oynayabilir. Primer timik karsinoidlerde ve büyük hücreli karsinomalarda TTF1 ekspresyonu bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, genel olarak yaygın TTF1 ekspresyonu beklenen bir bulgu değildir. Timusun küçük hücreli karsinomalarında ise TTF1 durumu çalışılmamıştır. Timik nöroendokrin tümörlerin bir bölümünde izlenen PAX-8 pozitifliği de, timik köken lehinde delil oluşturarak tanıya yardımcı olabilir.

Germ Hücreli Neoplaziler

Ekstragonadal germ hücreli tümör oluşumu, primordial germ hücrelerinin orta hatta aberran göçüyle açıklanır ve postpubertal erkek hastalarda mediasten, ekstragonadal germ hücreli tümörlerin en sık yerleşim bölgesidir (1). Seminoma dışındaki mediastinel yerleşimli germ hücreli tümörler Klinefelter sendromu bulunan hastalarda daha sık olarak izlenir.

Tedavisi açısından germ hücreli tümörler seminomlar ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler olarak iki gruba ayrılmakla birlikte; klinik ve biyolojik olarak mediasten bölgesinin germ hücreli tümörleri pre ve postpubertal olarak iki grupta incelenebilir:

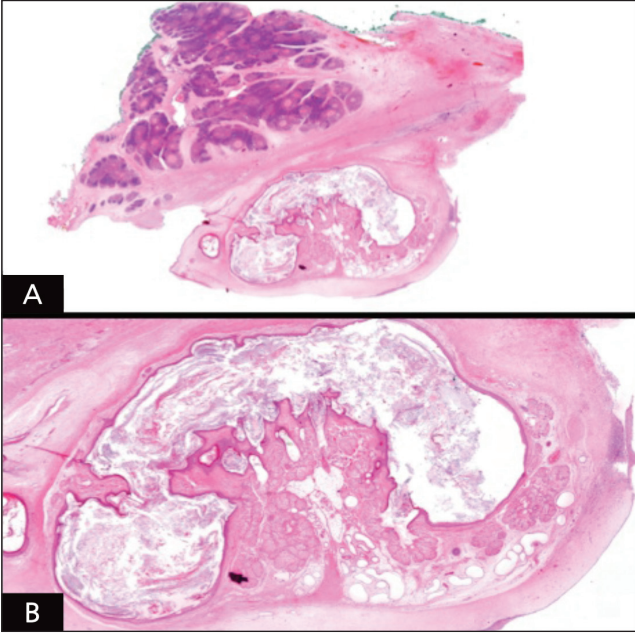
a. Puberte öncesi dönemde izlenen germ hücreli tümörlerin %60 kadarı teratom ve kalan kısmı Yolk sak tümöründen ibarettir.

b. Postpubertal dönemde germ hücreli mediastinel tümörlerin en çok izlendiği yaş 33-39 yaşları arasındadır. Postpubertal germ hücreli tümörler spermatositik seminom dışında, germ hücreli tümörlerin gonadlarda izlenen herhangi bir tipini temsil edebilir. Postpubertal dönemde kadın hastalarda izlenen germ hücreli tümörlerin %90'ından fazlası teratomlardır; kalan kısmını seminom, embriyonel karsinom ve diğer tümörler oluşturur (Resim 14). Erkek hastalarda ise puberte sonrasında izlenen olguların üçte bir kadarı teratom, üçte bir kadarı seminom olarak ortaya çıkar. Kalan üçte birlik kısmı ise mikst germ hücreli tümörler, Yolk sak tümörü, embriyoner karsinom ve koryokarsinom oluşturur.

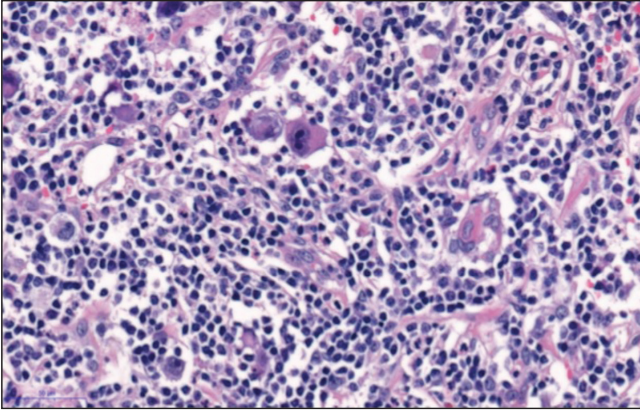
Germ hücreli tümörler konusunda akılda tutulması gereken çok önemli bir diğer nokta ise "primer" mediastinel germ hücreli tümör tanısı için, testiküler ya da over yerleşimli bir tümörün fizik muayene ve radyolojik bulgularla tamamen ekarte edilmiş olması gerekliliğidir.

Mediastinal Lenfomalar

Mediasten yerleşimli primer lenfomalar ön ve orta mediasten kitleleri içerisinde önemli bir yer tutar. Bütün mediastinel kitle lezyonlarının yaklaşık %15 kadarı lenfomalardır (1). Ancak lenfomaların sadece %10 kadarı primer özelliktedir. Primer lenfomaların %50'sinden fazlasını "nodüler sklerozan tip klasik hodgkin lenfoma" (NSKHL) oluşturur. Hastalık 15-34 yaş grubunda en sık olarak izlenir. Tanı diğer lokalizasyonlarda olduğu gibi, tipik immünofenotip gösteren Reed Sternberg hücre ve varyantlarının enflamatuvar bir zeminde izlenmesiyle konur (Resim 15).



Resim 14. Timik teratoma olgusu. **A, B.** Timus komşuluğunda deri ekerlerini de içeren yassı epitelle döşeli bir kistik saha.



Resim 15. Mediastinal hodgkin lenfoma olgusu. Enflamatuvar hücrelerden oluşan zeminde Reed Sternberg hücreleri.

Hodgkin dışı lenfoma grubunda en önemli antitelerden biri "primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma"dır. Genç erişkinlerde kitleye bağlı semptomlar ve bazen de B semptomlarıyla ortaya çıkar. Bu tümör B hücre ilişkili belirteçleri eksprese ettiğinden, timik epitel kökenli tümörlerle önemli bir ayırıcı tanı sorunu yaratmaz; ancak difüz büyük B hücreli lenfomanın mediastinal tutulumundan ayrılması için iyi bir klinik korelasyon gereklidir.

"Timik MALT lenfoma"lar 6 ve 7. dekatta ortaya çıkan nadir tümörlerdir. Bu tümörde maligniteyle ilişkili hücre özellikler ön planda olmadığından, timik kistler ve hiperplazilerden ayırımı zor olabilir. Geç çocukluk ve erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan "T lenfoblastik lösemi ve lenfoma"lar immün profilleri lenfositten zengin tipteki timomalarla örtüşme göstereceğinden tanıda zorluk yaratabilirler. Timus

yerleşimli bir tümörde, timik epitelyal tümörlerde yaygın olarak izlenen epitelyal ağın silinmiş olması, bu tip bir lenfoid maligniteyi akla getirmelidir.

Mediastenin Mezenşimal Tümörleri

Mediastende mezenşimal tümörlerin en sık görülenleri arka mediasten kökenli periferik sinir kılıfı tümörleridir (1). Shwannoma ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri bunlar arasında ilk sıradadır. Arka mediastende rastlanan tümörler arasında ganglionöroma, ganglionöblastoma ve nöroblastoma da önemli yer tutar. Nöroblastoma hemen daima çocukluk çağında görülen bir tümördür. Bunlar dışında lipoma, liposarkoma, soliter fibröz tümör ve vasküler tümörler de mediastende rastlanabilecek primer nadir tümörler arasındadır. Sayılan tümörlerin morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri yumuşak dokudaki karşılıklarıyla aynıdır. Ancak mediastende görülen malign mezenşimal tümörlerin önemli bir kısmının da metastatik tümörleri temsil edeceği aklıda tutulmalıdır. Bu nedenle önceki operasyon öykülerinin araştırılması tanıya yardımcı olabilir. Tipik olarak patoloğ tarafından incelenen ilk örnek iğsi hücreler içeren bir biyopsi materyalidir. Bu durumda ilk olarak sorgulanması gereken konu bunun neoplastik ya da reaktif bir olayı mı temsil ettiğinin ayırt edilmesidir. Bu kararın verilmesinin bile güç olduğu olgular bulunabilir. Bazı olgularda biyopsiyle, immünohistokimya ve moleküler testlerin de yardımıyla kesin tanıya varmak mümkün olsa da, bir kısım olguda tanının "malignite potansiyeli belirsiz iğsi hücreli tümör" olarak verilmesi ve tiplendirilmenin eksizyonel materyalden yapılmasının önerilmesi kaçınılmazdır (7).

AYIRICI TANI

Mediasten tümörleri, hem bu bölgede ortaya çıkan tümörlerin çeşitliliği hem biyopsi materyalinin küçüklüğüne bağlı olarak; bazı olgularda da buna eklenen klinik korelasyonun yokluğu/azlığı ve zaman zaman artefaktlar nedeniyle çok zor olabilir. Bu sorunların tamamı olmasa da, önemli bir bölümü immünohistokimyasal belirteçlerin yardımıyla çözülebilir (Tablo 3). Bu ayırıcı tanı sorunları şöyle özetlenebilir (2).

Timik Hiperplazi mi, Timoma mı?

Özellikle B1 timoma normal timusu çok iyi taklit eden bir tümör olduğundan, B1 timoma ile normal/hiperplastik timus dokusu arasındaki ayırım özellikle küçük biyopsilerde sorun olabilir. İmmünohistokimyasal profil de böyle bir sorunun çözümüne yardımcı olmayacaktır. Radyolojik ve klinik bulguların kapsüllü, en azından kısmen iyi sınırlı bir kitle lezyonu şeklinde olması ön planda timomaya yönlendirmelidir. Timomada izlenen lobülasyon hiperplazi ve normal timusa oranla çok daha kaba özelliktedir. Timik hiperplazi de izlenen lenfoid foliküller mikronodüler tip timoma dışında timomalarda izlenmez.

Tablo 3. Sık görülen mediastinal tümörlerde immünohistokimyasal boyanma özellikleri

	Sito-keratin	CD117, CD5, CD70	PAX8	NE belirteçler	Germ hücre belirteçleri OCT3/4, AFP, CD30, PLAP	TTF1, napsin sürfaktan	TDT, CD1a
Timoma	+	-*	+	-	-	-	+
Timik karsinoma	+	+	+	+/- (fokal)	-	-	-
Timik NE tümör	+	-	+/-	+	-	-**	-
Lenfoma	-	-	+/-	-	- (CD30 + olabilir)	-	+/-
Germ hücreli tümörler	+/-	- (CD 117 + olabilir)	-	-	+	-	-
Metastazlar	+/-	-	-/+	-/+	-	-/+	-

*B3 timoma nadiren CD5 ekspresyona edebilir.
**Bir çalışmada timik NE karsinomlarında yüksek TTF1 pozitifliği bildirilmiştir (8).

Timoma mı, Timik Karsinoma mı?

Özellikle B3 timoma ve yassı hücreli karsinoma arasındaki ayırım bazı olgularda sorun olabilir. CD5 ve CD117'nin özellikle bir arada ekspresyonu, CD70 ekspresyonu ve p53 pozitifliği karsinoma lehinde düşündürmelidir. Timik karsinomlar B3 timomada izlenen immatür T lenfositlerini bulundurmazlar. Bu hücrelerin varlığı, hücre atipinin belirgin olmamasıyla birlikte Timoma yönünde düşündürmelidir.

Hangi Tip Timoma?

Timoma tanısı verdikten sonra tiplendirme bazı olgularda sorun yaratır. Timik tümörler heterojen görünüm sergileyebileceklerinden, tiplendirme özellikle küçük biyopsilerde çok zor, bazı olgularda imkansızdır. Lenfositten çok zengin bir görünümün B1 ya da B2 timomayı temsil edebileceği; ek olarak AB timomada da böyle alanların bulunacağı dikkate alınmalıdır. Lenfositten yoksun, epitelyal hücreden zengin alanlar ise A, B3 ya da AB timomanın epitelyal sahalarına karşılık gelecektir. Burada A ile B3 arasındaki ayırım, hücre morfolojisi göre yapılmalıdır.

Timoma mı, Timik Nöroendokrin Tümör mü?

Bu sorunun çözümünde nöroendokrin morfolojinin varlığı ya da yokluğu yanı sıra, nöroendokrin immünohistokimyasal belirteçlerin yaygın olarak ekspresyonu nöroendokrin tümörler yönünde yaklaşım sağlamalıdır.

Timik Epitelyal Tümör mü Başka Bir Organdan Metastaz ya da İnfiltrasyon mu?

Mediasten timus dışındaki epitelyal ya da epitelyoid malignitelerin, özellikle akciğer tümörlerinin de sık olarak izlenebileceği bir sahadır. Timik karsinomların da çok farklı histolojik tiplerde ve immünohistokimyasal profilde olabilmesi de ayırıcı tanıyı daha karmaşık hale getirebilir. Mediastende izlenen ve aşık olarak malignite kriterleri gösteren bir tümörde timus dışındaki olasılıkların da değerlendirilmesi gerekir. İlk akla gelen akciğerin küçük hücreli dışı karsinomlarının infiltrasyonu ve metastazıdır. Akciğer adenokarsinomlarının metastazlarında TTF1, napsin ve sürfaktan pozitifliğinin bulunması, diğer taraftan timik tümörlerin yüksek oranda PAX8 ekspresyona

etmeleri tanıya yardımcıdır (8,9). Ancak yassı hücreli karsinoma tipindeki timik ve akciğer tümörlerinin profili skuamöz belirteçler açısından benzer özellikte olacağından; burada CD5, CD117 ve CD70 pozitifliği timus primeri yönünde delil sağlayacaktır. Hastanın zaten bilinen bir karsinoma öyküsü bulunduğu; TTF1, tiroglobulin, CDX2, kalsitonin, CK20, PSA, östrojen reseptörü, mammoglobülin, GATA3 gibi organ spesifik olarak değerlendirilebilecek antikorlar kullanılarak durum kısmen aydınlatılabilir. Her lokalizasyonda karşımıza çıkabilen malign melanoma mediastende de epitelyoid morfolojide karşımıza çıkabilir. Bu nedenle panellere S-100 ve gerekli durumlarda diğer melanoma belirteçlerinin dahil edilmesi yararlı olacaktır. Hastanın klinik olarak bilinen bir öyküsü yoksa, mediastinal bölgedeki bir tümörde timik karsinoma yönünde kesin görüş bildirmeden önce, klinik olarak tümörün sadece bu bölgede olduğundan emin olunmalı; eğer böyle bir bilgi sağlanamıyorsa "timik karsinoma" bir tanı olasılığı olarak yorum kısmında bildirilmelidir.

Timik Epitelyal Tümör mü, Başka Bir Primer Tümör mü?

Mediastinal germ hücreli tümörler ve lenfomalar her zaman akılda tutulmalıdır. Lenfoma ayırıcı tanısında genel olarak sitokeratinler ve lenfoma belirteçlerinin kullanımı sorunların önemli bir bölümünü çözmeye yeterli olacaktır (1,2). Hodgkin lenfoma ayırıcı tanısında CD15, CD30, PAX5 ve EBER kullanılabilir. Lenfoma ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir nokta da normal timus, timus hiperplazisi ve timomalarda izlenen immatür T hücre immün fenotipinin bazı lenfoma tipleriyle paralellik göstermesidir. Seminoma, embriyonel karsinoma, Yolk sak tümörü başta olmak üzere germ hücreli tümörler özellikle genç hastalarda dikkate alınmalıdır. Seminoma olgularının bir bölümünde izlenen CK ekspresyonu bu ayırımda çeldirici olabilir. Ancak seminomalar timik epitelyal tümörlerde izlenmeyen OCT3/4, plasental alkalen fosfataz ve podoplanin de ekspresyona ederler. Embriyonel karsinomlarda ve Yolk sak tümörlerinde de keratin ekspresyonu izlenir. Ancak bunlarda pozitif boyanan diğer germ hücre belirteçleri ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Sonuç

Sonuç olarak mediastinal alandan alınan biyopsi ve operasyon materyallerinde dikkat edilmesi gereken noktalar şöyle özetlenebilir:

1. Tüm olgularda, özellikle küçük biyopsilerde bulgular görüntüleme sonuçları ve klinik verilerle karşılaştırılmalıdır.
2. Küçük biyopsilerde kesin tanının konulamadığı durumlarda sadece deskriptif histopatolojik tanımlamalar yerine; mutlaka izlenen bulguların klinik anlamları ve ayırıcı tanıda yer alabilecek durumlar, materyalin kısıtlılıkları ve muhtemel tuzaklarla ilgili yorum kısmı rapora eklenmelidir.
3. Patolog mediastinal tümörlerde özellikle timomalarda, germ hücreli tümörlerde ve lenfoid lezyonlarda heterojen görünüm nedeniyle, küçük materyallerle eksizyon materyalinde elde edilecek kesin tip arasında farklılıklar olabileceğini bilmeli ve bu durumu klinisyenin anlayacağı şekilde raporuna yansıtmalıdır.
4. Mediastene ait lezyonlarla sık karşılaşmayan patoloğlar bu alanın lezyonlarıyla karşılaştıklarında klinik olarak anlamı olmayacak histopatolojik tanımlamalar yapmak ya da kesin tiplendirme için bazı durumlarda hedefe ulaşmayacak bir çabaya girmek yerine; bu alanı daha iyi tanıyan meslektaşlarına konsülte etme yoluna gitmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Travis DW, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG (eds). Tumours of the Thymus. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC; Lyon 2015:183-297.
2. Marchevsky A, Marx A, Ströbel P, et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. J Thorac Oncol 2011;6:1724-9.
3. 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.
4. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, 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;44:359-67.
5. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. J Thorac Oncol 2014;9:596-611.
6. Suster S, Moran CA. Micronodular thymoma with lymphoid B cell hyperplasia: clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. Am J Surg Pathol 1999;23:955-62.
7. Thway K, Jordan S, Fisher C, Nicholson AG. Updates in the approach to intrathoracic sarcomas. Histopathology 2015;67:755-70.
8. Bi Y, Deng Y, Li S, et al. Immunophenotypic and prognostic analysis of PAX8 and TTF-1 expressions in neuroendocrine carcinomas of thymic origin: a comparative study with their pulmonary counterparts. J Surg Oncol 2016;114:697-702.
9. Weissferdt A, Moran CA. Pax8 expression in thymic epithelial neoplasms: an immunohistochemical analysis. Am J Surg Pathol 2011;35:1305-10.