

44467

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Başkanı :  
Prof.Dr. Feriha ÖZ

**TİMOMALARDA KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER**  
**Histopatolojik Sınıflandırma, Evreleme, Myastenia Graves**  
**ve DNA Akım Sitometrinin Prognoz Üzerine Etkisi**

(Uzmanlık Tezi)



Dr. A. Sibel ERDAMAR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM İÇİŞLERİ BAKANLIĞI  
DOKÜMAN YAYINLARI MERKEZİ

İstanbul - 1995

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	25
BULGULAR	28
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	52
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55
RESİMLER	61

## **TEŞEKKÜR**

*Patoloji asistanlık eğitimindeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı Hocam Prof.Dr. Feriha ÖZ'e ve tüm değerli Hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Tez Hocam Doç.Dr. Gülen DOĞUSOY'a, tezimin laboratuvar aşamasında destek olan Biyolog Selda URAZ'a, DNA Akım Sitometrik çalışmamdaki büyük yardımlarından dolayı Dr. Altan YALÇINER'e ve tüm Düzen Laboratuvarları Grubu çalışanlarına, Nöroloji ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dallarına, bana maddi ve manevi destek veren tüm asistan arkadaşlarıma, Patoloji Anabilim Dalı personeline bütün kalbimle teşekkür ederim.*

## **GİRİŞ ve AMAÇ**

Timomalar anterior superior mediastinumun en sık görülen tümörü olup, timus epitelinden kaynaklanan ve sitolojik olarak selim tümörlerdir. (1,2).

Bu güne kadar timomalar ile ilgili klinik, histopatolojik ve moleküler düzeyde çok sayıda çalışma yapılmış ancak timus bezi halen bazı konularda muamma olarak kalmaya devam etmiştir. Myastenia Graves gibi otoimmün bazı hastalıklarla birlikte görülmesi, klinik önemini artırmaktadır. Özellikle histopatolojik sınıflandırmada farklı sistemlerin olması, bunlardan hangisinin prognozu daha çok etkilediği konusunda araştırmalara yönelmişse de bu konu henüz tam belirginlik kazanmamıştır (1).

Ayrıca; yaş, cinsiyet, klinik evre, Myastenia Graves gibi otoimmün hastalıklarla birarada oluşu, DNA içerik analizi prognostik faktörler olarak incelenmiş ve sağkalım süresini etkileyen faktörler bulunmaya çalışılmıştır.

Bu retrospektif çalışmada 1983-1994 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı almış 28 adet timoma olgusu yeniden gözden geçirilerek, bu tümörlerde farklı histopatolojik sınıflandırma sistemleri ve immunhistokimyasal yöntem kullanılarak evre ve prognoz üzerine etkisi araştırılmıştır. Ayrıca; olgularımızda klinik evre Myastenia Graves varlığı ve DNA akım sitometrisinin prognostik öneminin incelenmesi amaçlanmıştır..



## GENEL BİLGİLER

### Timus Embriolojisi : (2,3)

Timus her üç germinal yapraktan da elemanlar içeren, III., daha az oranda da IV. farengeal keseden gelişen oldukça özelleşmiş ve kompleks bir organdır. 6. gebelik haftasında III. farengeal kesenin ventral bölümündeki endodermal tabaka, kesecik oluşturarak farengeal duvardan ayrılır ve timik primordia meydana gelir. Yaklaşık olarak aynı zamanda II.,III ve IV branchial yarıkların füzyonu ile oluşan ekdodermal bir yapı olan servikal sinüs, timik primordia ile birleşir. Gelişim devam ettikçe timik primordia embrioda kaudal ve medial yönde göç eder. Bu arada paratiroid bezleri de timusa eşlik eder. 8. haftada 2 adet epitel kümesi halinde anterior mediastinumda orta hatta birleşirler. Bu göç ve yer değiştirme sırasındaki bir duraklama ektopik aberasyonlara neden olur. Göç tamamlandıktan sonra endoderm kaynaklı epitel hücreleri timusun gevşek fibröz retikuler çatisını oluşturur. Çevreleyen mezenkimal hücreler de kapsülü meydana getirir. Kapsülün içeri doğru yaptığı girintilerle lobulasyon ve trabekulasyonlar meydana gelir. 10. haftada fetal karaciğer ve kemik iliğinde yapılan lenfoid hücreler timusta toplanır (homing timus) ve böylece korteks-medulla diferansiasyonu oluşur.

### Timus Histolojisi : (1,2,3,4)

Timusun temel yapı ünitesi lobuldur. Her lobul morfolojik olarak farklı bir kompartmandan oluşur: Korteks ve medulla. Herikisi de epitelyal

hücrelerin ve timik lenfositlerin çeşitli oranlarda karışımından meydana gelir. Kortekste bol lenfosit ve arada değişen sayıda seyrek epitelyal hücre varken, medullada epitelyal hücreler daha fazla, lenfositler ise daha azdır.



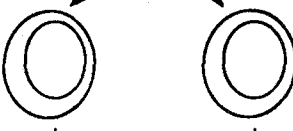
Epitelyal hücreler gerek morfoloji gerekse moleküler düzeyde kortikal ve meduller olarak ikiye ayrılır. Kortikal hücreler daha şişkin olup, yuvarlak ya da oval çekirdeklidir. Meduller hücreler ise belirgin olarak sitoplazmik uzantılarla birbirleri ile ilişki halindedirler. Böylece medulladan kortekse uzanan birbiri ile ilişkili, düzensiz, süngerimsi görünüm veren kordonlar oluştururlar. Bu nedenle retikuloepitelyal hücreler olarak da isimlendirilirler. Antijenik olarak alt tiplendirme yapıldığında subkapsüler kortikal, iç kortikal, meduller hücreler ve Hassal korpuskulleri olarak 4 ayrı hücre ayrımlanmıştır (Tablo 1). Epitelyal hücrelerin aynı zamanda hormonal fonksiyonları vardır. Özellikle supkortikal ve meduller tiplerin sitoplazmalarında Thymulin,  $\alpha_1$  ve  $\beta_4$  thymosin, thymopoietin gösterilmiştir. İnnar kortikal hücreler ve Hassal korpuskulleri nonsekretuardır. İnnar dönemde timus bu hormonlardan thymosin ile lenfopoezi, lenf düğümleri ve dalak gelişimini kontrol eder.

**Tablo 1 : Normal Timusun epitelyal hücrelerinde bulunan başlıca antijenik özellikler (3).**

Hücre Tipi	Keratin	TE-3	TE-4	A2B5	Anti P-19	Anti-timosin $\alpha_1$	Anti-timopoitein	HLA/la
Subkapsüler Kortikal	+	-	+	+	+	+	+	+
İnnar Kortikal	+	+	-	-	-	-	-	+
Meduller	+	-	+	+	+	+	-	-
Hassal Kapsülleri	++	-	-	-	-	-	-	-

Hassal korpuskülleri meduller epitelden kaynaklanan kompleks tubuler yapılardır. Keratinizasyon belirgindir. Matür Hassal korpuskulü içinde santral bir lümen bulunur. Lümen içinde dejenere hücreler olabilir. Bazılarında asit mukopolisakkarit sekresyonu görülebilir. Bazen kistik dejenasyon, distrofik kalsifikasyon da izlenebilir.

T lenfositler; immatür olarak geldikleri timustan immunolojik olarak olgunlaşarak ayrılırlar. Kematotaktik bir faktör olan Timotaksin; protimositleri timus glandına çeker. Bunlar korteksten medullaya doğru ilerlerken diferansiasyonla birlikte klonal seleksiyona uğrarlar. Böylece timustaki T lenfositleri (timositler) 3'e ayrılır: Subkapsüler, kortikal ve meduller timositler. Subkapsüler timositler tüm timositlerin yaklaşık % 15'ini oluşturur. Bunlar büyük hücreler olup, aktif mitoz gösteren lenfoblastlardır. Kortikal olanlar timositlerin % 60-70'ini oluşturur ve daha küçüktür. Meduller timositler ise matur T lenfositleridir. Sitoplazmik uzantılarıyla ilişki halindeki epitelyal hücreler lenfositlerin olgunlaşmasını sağlayan bir mikro çevre oluşturur. T lenfositlerin maturasyon özellikleri Tablo 2. de görülmektedir.

Leu 1 (CD5) Leu 2a (CD8) Leu 3a (CD4) Leu 4 (CD3) Leu 5 (CD2) Leu 6 (CD1) Leu 9 (CD7) T200		large thymic blast (0.5-5%)
Leu 1 (CD5) Leu 2a (CD8) Leu 3a (CD4) Leu 4 (CD3) Leu 5 (CD2) Leu 6 (CD1) Leu 9 (CD7) Leu M3 (CD14) OKT-10 (CD38) T200		common cortical thymocyte (60-80%)
Leu 1 (CD5) Leu 4 (CD3) Leu 5 (CD2) Leu 9 (CD7) T200		mature medullary thymocyte (15-20%)
	inducer suppressor peripheral T lymphocytes	

Tablo 2 : Timik lenfositlerin maturasyon özellikleri (3).

Timusta B lenfositleri seyrek de olsa tek tek ya da follikül oluşturacak şekilde bulunabilir. Normalde % 2.1-40 arasında germinal merkezleri belirgin foliküller görülebilmekle birlikte, bu durum daha çok Myastenia Graves (MG) gibi otoimmun hastalıklarda görülen bir özelliktir. İntrameduller B lenfositleri daha çok Hassal korpuskülleri etrafında toplanma eğilimindedir. Anterior mediastinumdaki B hücreli NHL'nin timustaki bu B hücrelerinden kaynaklandığı dşnlmektedir.

Timusta ayrıca makrofajlar bulunur. Bunlar özellikle involsyonda kortekste artarak "yıldızlı gök" görünümüne neden olurlar.

Medullada bulunan interdigitating retikulum hücreleri S-100 ve HLA-DR (+) olup, ışık mikroskopik incelemede görülemez.

Langerhans hücreleri, mast hücreleri, plazma hücreleri nadir olmakla birlikte timusta bulunabilen hücrelerdir.

Nöroendokrin hücreler; embriolojik ve fonksiyonel olarak tiroiddeki parafoliküler C-hücreleri ile analogdur. Timustaki rollerinin ne olduğu anlaşılamamıştır.

Myoid hücreler; timik medullada bulunurlar. İmmunhistokimyasal olarak çizgili kas özelliğindedir. Epitelial hücrelerle yakın ilişki halindedir ve myoid - epitelyal kompleks oluştururlar. Myastenia Graves'li hastalarda artmış orandadır. Bu nedenle immunoreglasyonda rol oynadıkları dşnlmektedir.

Germ hücrelerinin, timusun embriolojik gelişimi sırasında arada kalarak adult hayata kadar persiste ettiği dşnlmektedir. Normal timustaki varlığı ispatlanamamakla birlikte mediastinal germ hücreli tümörlerin kaynağını oluşturdukları ileri sürülmektedir.

Timusun diğer lenfoid organların aksine hilusu yoktur. Timik damarlar epitelyal hücrelerle direkt ilişkilidir. Arada belirgin bir bazal membran vardır ve bu kan-timus bariyerini oluşturur.

Timus, puberteye kadar progresif olarak büyür ve daha sonra involusyona başlar. Yaşla birlikte timik parankim, yağ dokusu ile yer değiştirir. İleri yaşlarda atrofiye uğrar ve yağ dokusu içinde, büzülmüş fusiform şekilli epitelyal hücre adacıkları halinde görülür.

Stres involusyonu ya da aksidental involusyon ise kortikosteroidlerin etkisi ile çok erken dönemde timusta ani lenfosit kaybı ile karakterlidir. Enfeksiyonlar, neoplaziler, radyasyon, malnutrisyon, kaşeksi, sitotoksik ilaç kullanımı buna neden olabilir.



### Timusun Primer Tümörleri :

Timusun tümörleri primer ya da sekonder olabilir. Metastatik tümörler hariç tutulduğunda; primer timik tümörler anterior mediastinumdaki tümörlerin % 60'nı oluşturur. Timusta görülen başlıca primer tümörler Tablo 3. de özetlenmiştir. Bunlar içinde timomalar oldukça önemli bir gruba oluşturmaktadır (2).

**Tablo 3 : TİMUS'TA GÖRÜLEN PRİMER TÜRÖRLER (2)**

#### TİMOMA

#### TİMOLİPOMA

#### TİMİK KARSİNOMA

- Anaplastik karsinom
- Skuamöz karsinom
- Mikst skuamöz ve küçük hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Sarkomatoid karsinom
- İyi diferansiye kortikal tip\*

#### MYOİD HÜCRELİ TÜRÖRLER

- Mikst myoid-epitelial tümörler
- Rabdomyosarkom

#### NÖROENDOKRİN KARSİNOİD TÜRÖRLER

- Timik karsinoid
- Küçük hücreli karsinom

#### GERM HÜCRELİ TÜRÖRLER

- Teratoma ve mikst germ hücreli tümörler
- Seminom

#### LENFOMA

- Hodgkin hastalığı
- Hodgkin dışı lenfomalar

---

\* Pescarmona, bu tipi kortikal timomaların içinde değerlendirmektedir (5).

## TİMOMALAR

Timoma; timusun epitelyal kaynaklı tümörüdür (1,2). Büyük çoğunluğu (% 94) anterior superior mediastinumda bulunur. Yaklaşık %4'ü boyun, plevra, akciğer gibi ektopik bölgelerde yerleşir. Tüm mediastinal tümörlerin % 20-25'ini oluşturan timomalar mediastende sıklık açısından 1. sırada gelmektedir (1,2,6,7,8,9,10). Tahmini insidansı 1/10 000 dir (2). Timomaların % 70'den fazlası 40 yaş üzerinde görülür. 20 yaş altında ve çocuklarda nadirdir. Myastenia Graves'in eşlik ettiği timomalarda ise yaş ortalaması 10 yaş daha küçüktür (1,2).

### Makroskopik Özellikleri : (1,2.6)

Olguların % 90'nda tümörün tamamı fibröz bir kapsül ile kaplıdır (Resim 1). Kapsülün kalınlığı ve görünümü değişebilir. Bazen kalsifikasyon görülebilir. Başlangıçta loblardan biri tutulu iken ileri olgularda her iki lobda da tutulma olabilir. Tümör büyüklüğü çok değişkendir. 5 cm ve altındakiler daha çok otopsi sırasında ya da Myastenia Graves nedeniyle çıkarılan timektomilerin incelenmesinde tesadüfen bulunur.

Kesit yüzü; lenfosit-epitel oranına ve bağ dokusu miktarına göre değişmekle birlikte, genellikle krem rengi ya da pembe-gri renktedir. % 80'inde kalın bağ dokusu bantlarının tümörü bölmesi nedeniyle lobuler pattern görülür. Bu en karakteristik makroskopik görüntüdür (Resim 2).

### Mikroskopik Özellikleri :

Timomalar çok farklı histolojik görünümde olabilirler. Buna; lenfosit ve epitelyal hücrelerin birbirlerine oranları kadar epitelyal hücrelerin morfolojileri ve oluşturdıkları paternler de neden olmaktadır. Böylelikle çeşitli araştırmacılar tarafından hücre oranı ya da tipini temel alan çok sayıda sınıflandırma yapılmıştır (1,6). Bu sınıflandırmalar timomaların genel mikroskopik özellikleri belirtildikten sonra ayrıntılı olarak verilmiştir.

Lenfosit ve epitelyal hücre miktarları aynı tümörün çeşitli alanlarında hatta komşu lobullerde bile farklılık gösterir. Bu nedenle timus orijinli olduğu bilinen mediastinal tümörlerden yeterli örnekleme yapılması şarttır (2).

Timomalarda epitelyal hücreler selim görünümündedir ve uniform büyüklükte olma eğilimindedir. Sitolojik atipi ve mitoz çok nadirdir (1,2,6).

Epitelyal hücreler daha çok iki farklı şekilde görülür. Bu konuda farklı araştırmacılar değişik isimlendirmeler yapmışlardır. Örneğin Rosai ve Levin (1) bunları oval ve yuvarlak ile fusiform hücreli diye ayırırken, Masaoka ve arkadaşları (9) poligonal ve fusiform hücreli, Müller-Hermelink (7) ise kortikal ve meduller hücreler olarak belirlemişlerdir. Oval ya da yuvarlak olan epitelyal hücreler (kortikal), vezikuler kromatinli, belirgin ve santral yerleşimli nukleolleri olan hücrelerdir. Çekirdek sınırları kalemle çizilmiş gibi belirgin olup, sitoplazmaları geniş eozinofiliktir. Fusiform şekilli olan diğer tip epitelyal hücre ise medulladaki epitelyal hücreleri andırmaktadır (meduller hücre). Çekirdek uzun, iğsi olup, nukleol pek belirgin değildir.

Epitelyal hücreler daha çok solid hücre kümeleri şeklinde gözükürler. Bazen lenfositler o kadar fazladır ki aradaki epitelyal hücreler seçilemeyebilir. Böyle durumlarda immunhistokimyasal yöntem başvurulabilir. İçerdiği tonofilamanlar nedeniyle epitelyal hücreler sitokeratin ile pozitif boyanırlar (2,7,11,12). Epitelyal hücreler bazen garip şekilli, hiperkromatik çekirdekli olabilirler. Bu tiroid adenomu gibi selim tümörlerde görülebilen selim bir değişiklik olarak düşünüldüğü için hemen malignite bulgusu olarak kabul edilmemelidir. Ancak sitolojik atipi ve mitozun eşlik ettiği durumlarda timik karsinom düşünülmelidir (1).

Epitelyal hücreler farklı yapılar oluşturabilir. En sık görülen mikrokist oluşumudur. Bunlar gerçek kist olmayıp, küçük damarların çevresindeki alanların genişlemesi ya da epitelyal alanların kistik dejenerasyonu sonucu oluşabilir. Bazen kistler lenfositlerle dolu olabileceği gibi, boş da görülebilir. Kistik alanların yaygın olması lenfangiomu andırabilir (1,2).



Epitelyal hücreler palisadlanmalar yapabilirler. Damarlar çevresindeki bağ dokusuna bitişik olarak dizelenirler. Bazal membranlarının yan yana gelmesi ile belirgin bir sınır oluştururlar (2).

Ayrıca psödoroset formasyonu, gland benzeri yapılar, meduller diferansiyasyon alanları da görülebilir (1,2,5,6).

Timomalarda lenfositler ; çok farklı oranlarda görülebilir, Son çalışmalar buradaki lenfositlerin immun fenotipik olarak normal timik lenfositlerle benzer olduğunu göstermektedir (12,13,14,15,16). Özellikle Myastenia Graves'in eşlik ettiği timomalarda germinal merkezleri belirgin B hücrelerinden oluşan foliküller görülebilir (17,18). Timomalarda ayrıca makrofajlar, interdigitating hücreler, myoid hücreler, mukus sekrete eden hücreler ve tümoral olmayan timus kalıntısı da görülebilir (19).

#### Timomada Sınıflandırma Yöntemleri :

Timomaların morfolojilerindeki çeşitlilik, biyolojik ve klinik davranışlarındaki farklılık nedeniyle, değişik terminolojiler içeren çok sayıda sınıflama sistemleri yapılmıştır (1,2). 1916'da Ewing timik tümörler içinde timomaları ayrı bir grup olarak ele almıştır. Daha sonraları 1931'de Symmers, 1957'de Thomson ve Thackray, 1961'de Bernatz ve arkadaşları 1967'da Friedman ve 1968'de Fisher değişik sınıflama yapan araştırmacılardan bazılarıdır (1).

1976'da Rosai ve Levin'in ileri sürdükleri ve günümüzde de kullanılmakta olan Klasik Sınıflama, lenfosit-epitelyal hücre oranlarına göre yapılmaktadır. Buna göre lenfositler % 80'in üzerinde ise lenfositik, epitel hücreleri % 80'in üzerinde ise epitelyal, her ikisi eşit oranda ise mikst lenfo-epitelyal, fusiform hücrelerinden zengin ise fusiform hücreli tip olarak değerlendirilmelidir (1).

1981 yılında Masaoko ve arkadaşları epitelyal hücre tipine göre bir sınıflama yapmışlardır. Buna göre poligonal hücreli, fusiform hücreli, ikisinin birlikte görüldüğü mikst hücreli ve berrak hücreli olmak üzere 4 tip tanımlamışlardır (9,20).

Timik epitelyal hücrelerin bir tümörü olan timomaların sınıflanmasının deskriptif olarak yapılmasının patogenezi açısından yetersiz olduğu ve ayrıca tümör davranışı ile ilişkilerinin de zayıf olduğu bildirilmektedir (21,22,23).

Böylece Marino ve Müller-Hermelink 1986'da klinik gidiş ile daha korele olan bir patolojik sınıflama önermişlerdir.

Müller-Hermelink sınıflaması; histogenetik bir sınıflama sistemi olup, neoplazik epitelyal hücrelerin, normal timusun farklı kompartımanlarındaki epitelyal hücrelerin spesifik özelliklerini taklit etme esasına dayanmaktadır (6,7,9,21,22,23,24,25).

Böylece epitelyal hücreler kortikal tabakadakilere benziyorsa kortikal tip, medulladakilere benziyorsa medüller tip timomadan bahsedilmektedir.

Müller-Hermelink'e göre kortikal tip timomada ; epitelyal hücreler, oval veya yuvarlak çekirdekli, veziküler kromatinli, belirgin santral nükleollüdür (Resim 3). Medüller timomalarda ise ; daha uzun, hafif fusiform çekirdekli, diffüz kromatinli, nükleoller belirsiz hücreler vardır (Resim 4).

Her iki tip hücre birarada görülüyorsa mikst tiptir (Resim 5). Ancak hangi hücrenin üstünlük gösterdiği belirtilir (Resim 6). Kortikal tipte lenfositler değişik oranda olup, orta büyüklükte ve gevşek kromatinlidir. Medüller tipte ise lenfositler seyrek olup, daha küçük ve sıkı kromatinlidir. Tablo 4'de her iki tipe ait özellikler özetlenmiştir.

Tablo 4 : Timomalarda Epitelial Hücrelerin Özellikleri (7).

	KORTİKAL	MEDULLER
Hücre şekli	Poligonal	Fusiform
Çekirdek şekli	Oval-yuvarlak	Oval-fusiform,düzensiz sınırlı
Hücre büyüklüğü	Orta-geniş	Küçük-orta
Çekirdek özelliği	İnce, belirgin nükleer membran, gevşek kromatin	Belirgin nükleer membran, ince dağılımlı heterokromatin
Nukleol	Tek, sıklıkla belirgin yuvarlak, santral yerleşimli	+ / - , küçük, belirgin değil
Sitoplazma	Dar, berrak ya da hafif eozinofilik	Dar, koyu eozinofilik, belirgin, sitoplazmik çıkıntılar
Sitoplazmik Çıkıntılar	İnce, açık eozinofilik	Uzun, ince, eozinofilik
İmmunhistokimyasal markerlar	HLA-DR <sup>+</sup> , Keratin <sup>+</sup> , Leu-7 <sup>+</sup> , P-19 <sup>+</sup>	HLA-DR <sup>+</sup> -, Keratin <sup>+</sup> + Leu-7 <sup>-</sup> , P-19 <sup>+</sup>

Kortikal timomalarda "yıldızlı gök" görünümü meduller diferansiyasyon alanları ve perivasküler palizadlanma daha belirgindir (Resim 7). Meduller tipte epitelyal kistler ve storiform patern tipiktir (23).

Meduller tipin pek çok seride oldukça az olması nedeniyle çoğu araştırmacı mikst tip içinde kortikal üstünlüğü gösteren grubu ayrı olarak ele almaktadır (23). Sınıflandırma sistemleri toplu halde Tablo 5'de görülmektedir.

Son yıllarda Pescarmona ve arkadaşları iki ayrı alt tip tarif etmiştir (5). Bunlardan Organoid timoma kortikal tip timomanın bir varyantı olup normal timus yapısını taklit etmektedir. Meduller diferansiyasyon alan-

ları vardır. Diğeri ise iyi diferansiye ya da düşük gradeli timik karsinomdur. Burada hafif sitolojik atipi vardır. Ancak timik karsinomlar kadar belirgin değildir. Her iki tipin de klinik davranış ile direkt ilişki gösterdiği ve diğer timoma tiplerinden daha kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir (5,24)

**Tablo 5 : Timomaların Histopatolojik Sınıflaması (9).**

**Klasik Sınıflama (Rosai-Levin) (1).**

- Lenfosit üstünlüğü gösteren tip
- Mikst epitelyal tip
- Epitel üstünlüğü gösteren tip
- Fusiform hücreli tip

**Masaoka Sınıflaması (9)**

- Poligonal hücreli tip
- Fusiform hücreli tip
- Mikst hücreli tip
- Berrak hücreli tip

**Müller-Hermelink Sınıflaması (7).**

- Kortikal tip
- Mikst : - Kortikal hücre üstünlüğü gösteren tip
- Mikst
- Meduller hücre üstünlüğü gösteren tip \*
- Meduller tip

---

\* Meduller tipin çok az görülmesi nedeniyle, meduller hücre üstünlüğü gösteren tip ihmal edilerek sınıflamaya alınmayabilir.

## Timoma tanısında Kullanılan Özel Yöntemler:

### Özel Boyalar :

Konvansiyonel histokimyasal boyalar tanıya yardımcı olmak amacıyla kullanılabilir. Timomalarda bazen epitelyal hücrelerdeki musin sekresyonu Periodik-Asit-Schiff (PAS), Alcian-Blue ya da Muci-Carmen ile gösterilebilir (1,2). Özellikle lenfosit komponenti çok fazla olan timomaların lenfomalardan ayırımında yardımcı olabilir. Bazı gland benzeri yapıların lümenlerinde ve Hassal korpüskülleri oluşturan meduller hücrelerde asit mukopolisakkarit varlığı saptanmıştır (2). Bu materyal diastaza dirençli PAS pozitifliği göstermektedir. Ayrıca timomalarda retiküler çatıyı görmek için Gomori'nin gümüşleme tekniği ve bağ dokusu septalarını gösterebilmek için Mason'un trichrom boyaları kullanılabilir.

### İmmunhistokimyasal Özellikler :

İmmunhistokimya kesin tanıyı koymak ve ayırıcı tanı yapabilmek açısından çok önemlidir. Timusun epitelyal hücrelerinde bulunan tonofilamanlar antikeratin antikolar ile reaksiyon verirler. Timomalardaki epitelyal hücreler ultrastrüktürel olarak normal timusa benzerlik gösterdikleri için antisitokeratin antikoların pozitifliği en güvenilir yöntemdir (2,7,14,22). Hem düşük hem de yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerin varlığı gösterilebilir (7). Düşük molekül ağırlıklı (54 KD) keratin bronş epiteli, tubuler epitel, pankreas ve karaciğer parenkim hücreleri, tiroidin foliküller epiteli ve deride pozitif boyanma gösterir. (26). Yüksek molekül ağırlıklı (66 KD) keratin ise; skuamöz hücreli karsinomlarda, duktal karsinomlarda, mezotelyomalarda, over adenokarsinomlarında pozitifdir (26). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinin timik epitelyal hücreler için daha selektif olduğu bildirilmektedir (7). Keratin miktarı vakaya göre değişkenlik gösterir (2) (Resim 8-14).

Bunun dışında epitelyal orijini belirleyen Epitelyal Membran Anti-jen (EMA) kullanılabilir (2,7,22).

Farklı araştırmacılar timomalarda epitelyal hücrelerin immunhistokimyasal özelliklerini ortaya çıkaran değişik çalışmalar yapmışlardır. Son

yıllarda epitelyal kaynaklı maligniteleri belirlemede kullanılan bir antijen grubu olan Desmoplakinler ; timomaların temel bir özelliği olan epitelyal hücrelerin desmozomları ile kuvvetli reaksiyon vermektedir (7).

A2 B5, nöral krest kaynaklı hücrelerin ve nöronların hücre yüzeylerinde bulunan nöronal GQ gangliosid ile reaksiyona giren bir monoklonal antikör olup normal timik epitelyal hücrelerde de bulunmuştur (3). Timomalarda epitelyal hücrelerin özellikle dendritik uzantılarında A2 B5 ile yoğun boyanma görülmüştür (15).

Anti-P19, HTLV (Human T-cell Lymphoma Virus)'nin yapısal kor proteinini gösteren monoklonal bir antikördür. Normal timus ve timomalarda epitelyal hücrelerin % 50-70'inde gösterilmiştir (17). Bazı araştırmacılar P19'un daha çok meduller tip timomalarda bulunduğunu belirtmektedir (13). Kortikal tip timomalarda ayrıca MHC Class II antijen, ve bir myelin glikoproteini olan Leu-7 gösterilmiştir (7,12,13,14,27,28,).

Lenfoid hücrelerin normal timus ile aynı fenotipi gösterdiği belirtilmektedir (2,11,15,27). Kortikal timositler inmatür olup, CD-1 ve TdT pozitifdir. Meduller timositler ise CD-1 pozitifliği göstermeyip CD-3 ekspresyonunu göstermektedir (29).

#### **DNA Akım Sitometrik İnceleme :**

DNA akım sitometrisi; hücrelerdeki DNA içeriğinin ölçümüdür. 10000'den fazla hücrenin otomatize bir teknik yardımı ile DNA içeriği ölçülür ve farklı hücre siklusunda bulunanlar birbirinden ayrılarak bir DNA histogramı oluşur (30,31,32).

Öploidi; haploid (n) sayıdaki kromozomların tam katlarıdır. Diploid (2n), triploid (3n), tetraploid (4n) gibi. Eğer kromozom sayısı haploidin tam katları dışında bir sayıya sahip olursa anöplödi olarak tanımlanır. Anöplödi büyük ölçüde maligniteyi göstermektedir (31,33).

Hücreler farklı sikluslarda bulunabilirler. G0 fazı presentetik faz olup hücreler istirahat halindedir. G1'de (post mitotik faz) DNA sentezi fazına hazırlık olarak RNA ve protein sentezi vardır. Kromozom sayısı 2N

(diploid)'dir. S fazında (sentez fazı) DNA sentezi görülür. Bu fazda diploidten tetraploide kadar değişik miktarlarda DNA içeren hücreler mevcuttur. G2'de (premitotik faz) DNA sentezi tamamlanır, kromozom kırıkları tamir edilir. M (mitoz) fazında hücreler ikiye bölünür ve tekrar 2N sayıda kromozoma sahip olurlar (30).

DNA indeksi (DI), anormal topluluğa ait G0-G1 hücrelerinin DNA içeriğinin, normal diploid gruba dahil G0-G1 fazı hücrelerinin DNA içeriğine oranıdır. Diploidlerde DI 1.00 iken, anöploidi de 1'den fazladır. Buna göre  $DI < 1.00$  ise hipoploidi,  $DI > 1.00$  ise hiperploidi vardır (31).

Proliferatif indeks (s-faz-fraksiyonu); farklı hücre siklus kompartmanlarındaki hücre dağılımıdır (33). Buna göre sentez fazındaki hücreler total hücre sayısına oranlanıp tümörün ne hızda büyüdüğü belirlenir. Şu formül ile hesaplanabilir:

$$\text{Proliferatif İndeks} : 100 (S + G2 + M) / (G0-G1 + S + G2 + M)$$

Bir DNA histogramının kalitesi G0-G1 pikinin değişkenlik katsayısı ile (coefficient variation- CV) ile ölçülebilir. ( $CV = 100 \times \text{standart sapma} / \text{pik ortalaması}$ ) % 5'den büyük CV'lu G0-G1 piki olan vakalar yorumlanamaz kabul edilmektedir (33).

Son yıllarda çeşitli tümörlere DNA akım sitometrisi uygulanmıştır. Pek çok çalışmada DNA anoploidisinin tümör davranışı ve kötü prognazla direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (7,33,34,35,36).

Timomalarda da son yıllarda DNA içerik analizi çalışılmış ve prognostik açıdan önemi araştırılmıştır (7,37,38,39,40,). Bu konuda sonuçlar birbirinden farklıdır. Nükseden timomalarda anoploidinin önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmektedir (37,38,39). Ayrıca kliniko-patolojik evrelemede DNA akım sitometrisinin yararı araştırılmış ve tipler arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (37,39). Bununla birlikte invazyon varlığında veya yokluğunda anoploidinin olabileceği bildirilmektedir (7). Yine, DNA içerik analizinin klinik davranışı göstermediği zamanlar da bulunmaktadır (7).

Timomalardaki hücre içeriği DNA analizini etkilemektedir. Özellikle lenfosit komponenti fazla olan timomalarda yanlış-anöploidi görülebileceği unutulmamalıdır (41). Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.



**Ayırıcı Tanı :**

Timomalarda özellikle mikroskopik olarak tanı güçlüğüne yolaçan tümörler Tablo : 6'da toplu halde gösterilmiştir.

**Tablo 6 : Timomalarda Ayırıcı Tanı (6).**

Lenfosit üstünlüğü gösteren timoma:

- Non-Hodgkin lenfoma
- Hodgkin lenfoma
- MG de lenfoid hiperplazi
- Castleman Hastalığı

Kortikal ya da mikst tip timoma:

- Seminom
- Karsinoid tümör
- Epiteloid Schwannoma

Meduller tip timoma:

- Karsinoid tümör
- Paraganlioma
- Fibröz mezotelyoma
- Meningiom
- Leiomyom

Lenfosit komponenti fazla olan timomaların lenfomalardan ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Özellikle kortikal hücre üstünlüğü gösteren tipte lenfositlerin blastik tipte ve aktif olmaları epitelyal kümelerin ise çok seyrek olması sorun yaratabilmektedir. Burada hastanın kliniğinin yanı sıra immun-histokimyasal olarak keratin pozitif hücrelerin gösterilmesi kesin tanıyı sağlar (2,7,11,12).



Timomalarda bazı epitelyal hücrelerin değişik diferansiasyonları tanı güçlüğüne yol açabilir. Epidermoid diferansiasyon, epitelyal keratinizasyon yapıları görülebilir. Burada hafif derecede sitolojik atipi de olabilir. Ancak mitoz yoktur. Belirgin sitolojik atipi, mitoz ve hiperkromazi varlığında timik skuamöz karsinom düşünülmelidir (1).

Mukus sekresyonu ve glikojen içeriğinin fazla oluşu ile birlikte berrak sitoplazmalı hücre grupları görülebilir. Timik epiteldeki bu musin sekresyonu yanlışlıkla metastatik karsinom tanısına götürmemelidir (1,2,6).

Timustaki germ hücreli tümörlerden seminomlar, ince fibröz septalarla birbirinden ayrılan neoplazik hücre toplulukları ve arada matur lenfositlerin görülmesi ile timomaları andırabilir. Bu neoplazik hücreler büyük çekirdekli, belirgin nukleer membranlı, kaba kromatinli olup, oldukça belirgin ve düzensiz sınırlı nukleollere sahiptir. Ayrıca immunhistokimyasal olarak sitokeratin ile reaksiyon vermezler. Bununla birlikte plasental alkalın fosfataz (PLAP) içerirler (2).

Meduller tip timomalar'daki girdap benzeri yapılar, yumuşak doku tümörleri, özellikle de hemangioperisitom ve leiomyom ile karışabilir. Bazen meduller epitelde keratin içeriği de oldukça düşüktür ve bu durum tanıyı zorlaştırabilir. Bu durumda diğer immunhistokimya panelleri yapılabilir. Timoma'da vimentin, Smooth-Muscle-Aktin ve Desmin negatiftir. Fakat literatürde sarkomatöz komponenti bulunan fusiform hücreli timoma bildirilmektedir (42).

Makroskopik olarak plevra ve perikard tutulumu nedeniyle mesotelyoma ile karışabilir (43). Radyolojik olarak; intrapulmoner yerleşen timomalar akciğer kanseri izlenimi verebilir (44,45). Fakat mikroskopik özellikleri ile ayırımı yapmak kolaydır. Gerek PA Akciğer Grafide, gerekse Toraks tomografisinde; kistik dejenerasyonun fazla olduğu timomalar mediastinal ya da timik kistlerle karışabilir. Timik kistlerde kistin iç yüzünü döşeyen tek katlı kubik epitel görme mümkündür (2). Ayrıca mikrokist formasyonunun çok fazla ve yaygın olması lenfangiom ile karışabilir (1,2).

### Klinikopatolojik Evre :

Tümörün kapsüllü oluşu, kapsül ve çevre doku invazyonu pek çok araştırmacı tarafından timomalarda en önemli prognostik faktör olarak bildirilmektedir. (1,2,5,6,7,9,14,15,20-25,46) Cerrahin peroperatif bulguları klinik evrenin belirlenmesinde çok önemlidir. Bu konuda cerrah - patolojik işbirliği şarttır. Evrenin belirlenmesinde farklı sınıflandırma sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları 1978'de Bergh ve arkadaşlarının yaptığı sınıflama (9) ve ondan çok az farklılık gösteren 1981'de Masaoka'nın yaptığı evrelendirme sistemidir (20,21).

Bergh sınıflamasına göre :

Evre I : Tümör kapsüllüdür ve kapsülde infiltrasyon yoktur.

Evre II : Kapsül ve komşu mediastinal dokulara infiltrasyon vardır.

Evre III : Komşu yapılara (perikard, plevra, büyük damarlar, göğüs duvarı ve akciğer) tümöral infiltrasyon, endotorasik metastazlar ve/veya uzak metastatik yayılım vardır.

Masaoka Evrelendirme Sistemine göre :

Evre I : Kapsülde invazyon yoktur.

Evre II : Kapsülde ve peritimidik yağlı dokuda mikroskopik invazyon vardır.

Evre III : Komşu organlara (akciğer, perikard, büyük damarlar) makroskopik invazyon vardır.

Evre IV : Multipl yayılma odakları ve/veya lenfatik hematojen metastazlar vardır.

Evre I tümörlerin cerrahi çıkarımı tam tedaviyi sağlar. Evre arttıkça hem cerrahi çıkarım güçleşmekte hem de nüks oranı artmaktadır. Evre II'den itibaren cerrahi rezeksiyona radyoterapinin eklenmesi remisyonu artırmaktadır (16). Evre IV timomalarda ise metastazlar açısından sistemik kemoterapi (Cyclophosphamide, Adriamycin, Cysplatin) önerilmektedir (47).

### Prognoz :

Lokal invaziv kriterlere göre timomaların % 25'i maligndir. Timomalar genelde yavaş büyürler ve bir lobu tutarlar. İleri dönemde diğer lob da tutulabilir. Komşu mediastinal organlara yayıldığında farklı bir histopatolojik özellik göstermezler. Nükleer atipi, mitotik aktivite ve hücre tipinin invazyon varlığı ile ilgisi yoktur (1,2).

En önemli prognostik kriter, tümör büyüklüğü ile kapsül varlığı ve invazyon durumudur (2). Küçük ve tamamen kapsüllü olanlar en iyi prognozu gösterirler. Bunların cerrahi olarak çıkarılması tam iyileşme sağlar ve nüks % 2'nin altındadır. Myastenia Graves ile birlikte olanlar daha erken farkedildikleri için daha iyi evrelerde olabilir (1,2).

İnvaziv timomalar kötü prognozludur. Nüks % 10-25 arasındadır. Damar invazyonu ve nükleer atipinin görülmesi patoloğu metastatik potansiyel yönünden uyarmalıdır (1,2).

Önceleri invazyon plevra ve perikard gibi komşu yapılara olurken, ilerleyen vakalarda boyun, diyafram, interkostal aralıklara ve hatta göğüs duvarında subkutan yağlı dokuya kadar direkt invazyon görülebilir. Ayrıca perikard veya plevrada asıl tümör kitlesi ile ilişkili olmayan tümör nodülleri görülebilir. Uzak organ metastazları kan ve lenf yoluyla olmakla birlikte nadirdir. Metastaz insidansı % 3'dür (2).

Timomalarda 5 yıllık yaşam % 53-87, 10 yıllık yaşam ise % 53-64 oranında bildirilmektedir (16). Ölüm sıklıkla tümörün toraks içinde yayılımı, daha az oranda da myastenik semptomlarla olmaktadır. Rezeksiyonun komplet ya da inkomplet oluşu nüks açısından önem taşımaktadır.

### Klinik :

Timomalar çoğu kez eşlik eden semptomların araştırılması sırasında çekilen PA Akciğer Grafisi ve Toraks Tomografisi sonucu farkedilmektedir. Hastalarda başlıca öksürük, göğüs ağrısı, disfaji, dispne ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları gibi bulgular görülmektedir. Vena Cava Superi-

or Sendromu, Horner Sendromu veya boyunda kitle başlangıç belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Timomalara çeşitli paraneoplastik sendromlar eşlik edebilir. Bunlar tablo (7) de belirtilmiştir. Bunlardan Myastenia Graves en çok görülenidir (1,2,6).

### **Myastenia Graves :**

Timomalara % 10-15 arasında Myastenia Graves (MG) eşlik etmektedir (2,6,47,48,49).

Myastenia Graves (MG) ; otoimmün bir hastalık olup, nöromusküler iletimdeki bozukluk ile karakterizedir. Buna motor sonplaktaki asetil kolin reseptörlerine karşı gelişen antikolar neden olmaktadır. Bu antikoların nasıl meydana geldiği tam olarak bilinmemekte bir viral enfeksiyonun tetikleyici faktör olduğu düşünülmektedir (49).

MG prevalansı yaklaşık olarak 3/100.000'dir. Nöromusküler kavşakta asetil kolinin, Asetilkolin reseptörü (AKR) ile birleşmesi ile aksiyon potansiyeli ve kas kontraksiyonu oluşur. MG'li hastalarda AKR'ne karşı antikolar reseptörün sitoplazma içine alınıp yıkılmasını hızlandırır ve kompleman sistemi aracılığı ile son plak membranının parçalanmasına yol açar. Reseptörle birleşemeyen Asetil Kolinin büyük kısmı kavşakta bulunan Asetil kolin esteraz ile yıkılır. Böylece yeterli sayıda reseptör aktive edilemediği için düşük amplitüdümlü son plak potansiyelleri eşik değeri aşıp aksiyon potansiyelini oluşturur. Ancak bu durumda kas kontraksiyonu meydana gelse bile tekrarlayan aktivite sırasında salınan asetil kolin miktarının azalması ile birlikte giderek daha fazla sayıda kas lifinde kontraksiyon oluşmaz ve kas kuvvetsizliği ortaya çıkar (49).

MG'lilerin % 10-20'sinde timoma gözlenirken, % 75-80'inde çeşitli timik değişiklikler mevcuttur (2).

Bu değişiklikler özellikle medullada aktif germinal merkezli lenf folikülleri ile karakterizedir. (Timik hiperplazi) Böylece medulla ileri derecede genişler ve korteks basıya uğrar. Bu nedenle timus ağırlığında değişiklik olmaz. Timik medulladaki lenfoid folliküller lenf nodları ya da diğer lenforetiküler dokudakilerle aynı özellikleri gösterir ve B lenfositlerin yanı

sıra dendritik hücreler, makrofajlar ve plazma hücreleri içerirler (2,40,48).

Görülen diğer değişim ise yüksek endotelyal venül tipi çok sayıda damarın medulla ve kortikomedullar geçiş bölgesinde izlenmesidir. Yüksek endotelyal venül normal timusta görülmez (2).

Timoma ve Timik hiperplazilerde myoid hücrelerde de artış vardır. AKR'ne karşı gelişen oto antikörlerin bu myoid hücrelerle ve timomadaki epitelyal hücrelerle çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir (2). Myoid hücrelerin antijenik özellik kazanarak antikör yapımını başlattığı ileri sürülmektedir (49). Diğer bir görüş ise, neoplastik epitelyal hücreler tarafından sensitize edilmiş T-lenfositlerini MG patogeneğinde sorumlu tutmaktadır (2).

Hastalığın klinik seyri ve tedavisinin izlenmesinde Osserman sınıflaması kullanılmaktadır : (49)

I- Okuler myasteni

IIA- Okuler belirtiler ve hafif jeneralize myasteni (kriz yok, ilaca cevap verir)

IIB- Orta derecede ağır jeneralize myasteni (Hafif bulber ve okuler belirtiler, kriz yok, ilaca yanıt daha az).

III- Akut fulminan myasteni : Ağır bulber ve respiratuar tutulma vardır. Timoma görülmesi ve mortalite oranı yüksektir.

IV- Geç ağır myasteni : Genellikle I ve II. tipten iki yıl içinde ilerleyen vakalardır. Mortalite oranı yüksektir.

MG'nin tanısında kullanılan Tensilon testi, Neostigmin testi, EMG ve Bölgesel Kürar testine son yıllarda serolojik olarak Asetil Kolin reseptör antikör titresinin ölçümü de eklenmiştir (6).

Tedavi ; hastanın klinik durumuna göre belirlenir. En sık antikolinesterazlar kullanılır. Etkili olabilmesi için son plaktaki AKR sayısının kritik değer altına düşmemiş olması gerekir. Özellikle edrofonyum, neostigmin, pridostigmin ve ambenonyum gibi kan beyin bariyerini geçmeyen ilaçlar kullanılır (49).

MG'de timusun otoimmün reaksiyonda önemli rolü olduğu düşünöldüğünden tedavide timektomi de önerilmektedir (1,2,6,18). Timoma var ise kesin timektomi endikasyonudur. Timoma + MG'li hastalarda timekto-  
minin yararı genellikle 1-5 yıl içinde görölmeye başlar. Bu süre özellikle an-  
tikorların vücuttan temizlenmesi ile ilişkili olarak değişir (49).

MG'de alevlenmeler ve ölümlerin çoğu ilk 3 yıl içinde olmaktadır. Hastalık bundan sonra kronik bir seyir izlemektedir. Bu nedenle erken ti-  
mektomi yapılması otoimmün yanıtın baskılanması açısından yararlıdır  
(50).

Tedavide ayrıca steroidler ve sitotoksik ilaçlar da kullanılabilir. Steroidler özellikle timektomi öncesinde operasyona hazırlanmayı sağlar-  
ken postoperatif düzelme zamanını da kısaltmaktadır (49).

Akut fulminan myastenide solunum kaslarının tutulması ile ani kö-  
tüleme görölebilir. MG'nin antikolinesterazlara iyi cevap vermemesi veya  
ilaç dozunun düşük olması gibi durumlarda araya giren enfeksiyonlarla  
myastenik kriz meydana gelebilir. İlaça cevap vermeyen ağır MG'lilerde an-  
tikolinesteraz dozunun giderek artırılması kolinerjik krize neden olabilir  
(49).

#### **Eritroid Hipoplazi :**

Saf eritroid aplazi olarak da bilinen bu durum kemik iliğinde erit-  
roblastların tam olarak yokluğu sonucu meydana gelir. Timomaların % 5'in-  
de görölmektedir (1,2). Timik Hodgkin Hastalığı ve timolipom ile birlikte  
de görölmektedir (2). Eritroid serideki bozukluğa bazen myeloid seri de eş-  
lik edebilir. Timoma ile birlikte görölenler daha çok 40 yaşın üzerindedir.  
Daha çok medüller tip timoma görölmüştür. Patogeneizde immunolojik me-  
konizmaların rol oynadığı düşünölmektedir (1,2).

#### **Hipogammaglobulinemi :**

Timomaların % 10'unda gösterilmiştir. IgG ve IgA'da belirgin  
azalma vardır. IgM değişik değerlerde olabilir. Kemik iliğinde ve periferik

kanda eozinofillerin total yokluğu ile birlikte. Humoral yanıtın yanısıra hücrel immun yanıt da azalmıştır. Klinikte kendini tekrarlayan ishal, pnömoni, sinusit, enterokolit, lenfadenit gibi enfeksiyonlarla gösterir (1,2,6).

**Tablo 7 : Timomalar ile birlikte görülen paraneoplastik sendromlar (6).**

Timoma ile ilişkisi iyi bilinen sendromlar :

- Myastenia Graves
- Eritroid Hipoplazi
- Hipogammaglobulinemi
- Timik olmayan kanserler

Birlikte görülen diğer durumlar :

Hematolojik

- Pansitopeni
- Otoimmün hemolitik anemi

Nörolojik

- Lambert-Eaton myastenik sendrom
- ISAAC sendromu
- Periferik nöropati
- Limbik ensefalit
- Myeloradikulopati

Endokrinolojik

- Hipertiroidizm
- Panhipopituitarizm
- Addison Hastalığı
- Makrogenitosomia Prekoks

İntestinal

- Whipple Hastalığı
- Nontropical sprue
- Ülseratif Kolit

Diğerleri

- Nefrotik sendrom
- Hipertrofik osteoartropati



## MATERYAL - METOD

Çalışmamızda 1983-1994 yılları arasında CTF Patoloji Anabilim Dalı'nda Timoma tanısı alan 28 vakaya ait B5 ya da % 10'luk formalinde fikse edildikten sonra rutin işlemlerden geçirilerek hazırlanmış parafin kesitler Hematoksilen-eosin ile boyanarak değerlendirildi.

Histopatolojik alt tipte hem klasik (1) hem de Müller-Hermelinik (6) sınıflandırma sistemleri kullanıldı.

21 olgunun sağ kalım süreleri ve klinik bilgileri CTF Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, Nöroloji, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalları ile İç Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalları'ndaki kayıtlardan elde edildi. 7 olgu hakkında ise postoperatif bilgi bulunamadı.

Olgulara ait yaş, cinsiyet, Myastenia Graves'in varlığı gibi klinik göstergeler değerlendirildi. Klinikopatolojik evreleme Masaoka'ya göre (20) yapıldı.

Blokları temin edilebilen 22 olguya tanıyı kesinleştirmek ve spesifikliği araştırmak için immunohistokimyasal yöntemle düşük ve yüksek molekül ağırlıklı anti keratin antikolar uygulandı. (DAKOPATTS, DENMARK)

Parafine gömülü dokulardan 5 mikronluk kesitler alındı, 37°C de bir gece bekletildi. Deparafinize edildi. APAAP yöntemle (DAKO) boyandı.



APAAP yöntemde, deparafinize edilen kesitler 5 dakika % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile inkube edildi. TBS ile 5 dakika yıkandı. Primer antikor (Düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı keratin) 30 dakika inkube edildi. 10 dakika TBS ile yıkandı. Swine rabbit Ig (Z 259) DAKO ile 30 dakika inkube edildi. APAAP (D 651) DAKO antikor ile 30 dakika inkube edildi. 10 dakika TBS de yıkandı. Kromojen olarak kırmızı renk reaksiyonu veren Fast Red TR-SALT ile 15 dakika inkube edildi. Musluk suyunda yıkanarak karşıt boya Mayer Hematoksileni kullanıldı (15 dakika). Sulu kapama vasatı ile kapatılarak ışık mikroskopunda incelendi.

Yeterli materyal içeren 22 olguya DNA akım sitometrisi uygulandı. Bu amaçla 22 olgunun artefaktsız ve en az % 20 si tümör içeren parafin bloğundan 40 mikronluk 3-4 kesit alındı. Bu parafinize kesitler bir tüp içine yerleştirilip ksilol ile muamele edildi. Ksilol ile tamamen deparafinize edilen dokular, ksilolden arındırılıp sırasıyla % 96, % 80, % 10 ve % 40'lık alkol solusyonlarında 10'ar dakika bekletildi. Fosfatla tamponize edilmiş izotonik solusyon (FTİ = PBS) ile yıkandı. Hücreler santrifüj edilerek PBS'den arındırıldı. Hipertonik suda 12 saat bekletilerek hidrasyonu sağlandı. Doku kesitleri, 14, 17, 22 gausluk iğnelerle sırasıyla mekanik olarak parçalandı. 30 mikronluk naylon tüllerden geçirilerek filtre edildi. Sonra hücreler % 0.5'lik pepsin ile 37°C de yarım saat enkübe edildi. Enkübasyon sonrası PBS ile ikişer kez yıkandı. Oda sıcaklığında 20 dakika % 0.1'lik RNA se ile enkübe edilerek var olan RNA zincirleri kırıldı. Tekrar iki defa PBS ile yıkanan hücreler santrifüj edilip hipotonik propidium iodid (PI) ile yarım saat muamele edildiler. Diğer DNA spesifik boyalara göre PI, 488 nm lik lazer emisyon ışığında daha iyi sonuç vermekte olduğundan statik DNA içerik ölçümlerinde bu tercih edildi. Boyanan hücreler akım sitometri cihazında analize gönderildi.

Analiz sırasında kullanılan akım sitometri cihazı, Becton-Dickinson markası DOM modülü donanımlı Facscon flow cytometer idi. 480 nm lik lazer eksitasyonu yapabilmekte ve 3 renkli analiz filtrelerine sahipti. Değerlendirme ve yorumlar, Becton-Dickinson'un Cell FIT 2.0 software ile yapıldı.

22 adet tümör vakası 400 mW-488 nm lik laser emisyonu kullanılıp, 10000 ile 50000 hücre sayılarak 1023 kanallı entegre floresans histogramlara toplandı. Aletin photomultiplier tüp voltajları tavuk alyuvarları ile her analizden önce ayarlandı. (Tavuk alyuvarları, Becton-Dickinson firmasından temin edilmiştir. Cat. No: 95-0023).

Diploid populasyonun DNA indeksi 1 olarak verildi. 1'den farklı DNA indeksi olan pikler total preparata göre % 10'dan fazla hücre taşıyorlar ise anöploid olarak değerlendirildi. DI 1'den küçük olanlar hipoploid, 1-1.9 olanlar hiperdiploid, 1.9-2.2 olanlar tetraploid; 2.2'den yukarda olanlar hipertetraploid olarak adlandırıldı. Ayrıca 1-1.2 arasındakiler için "yakın diploid" tanımlaması kullanıldı.

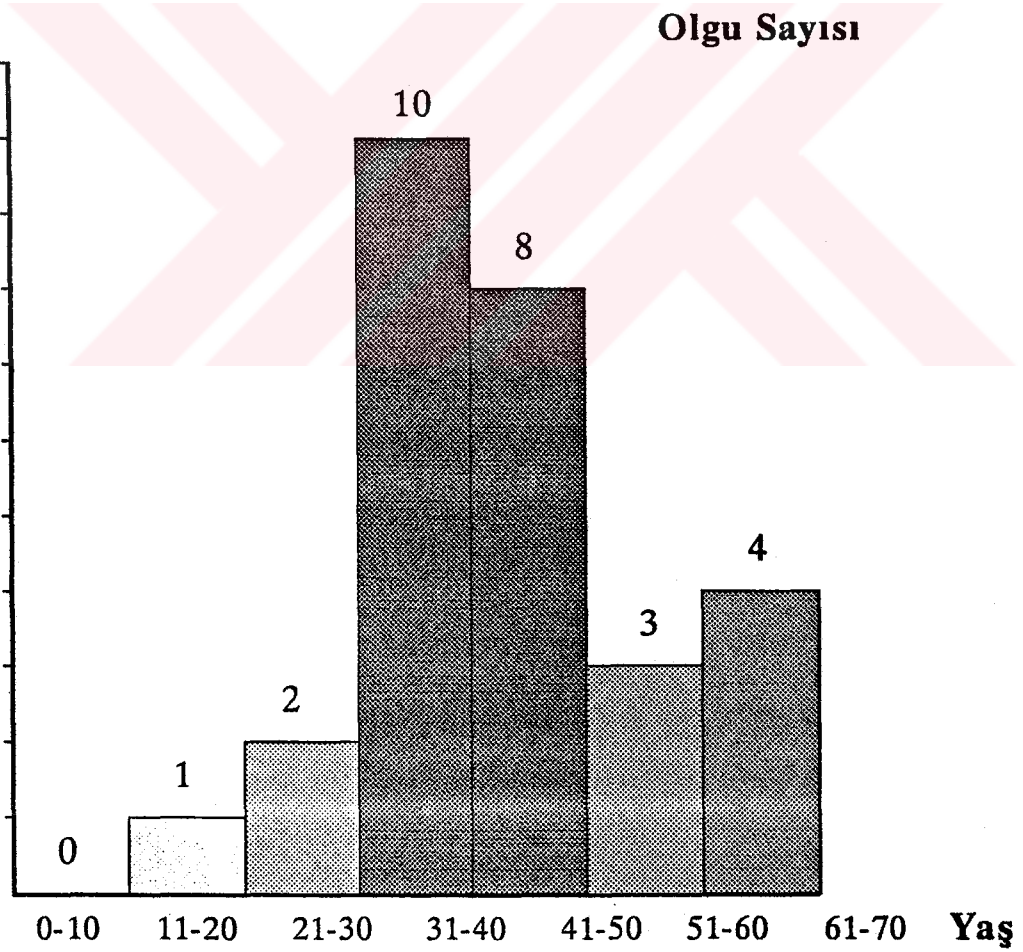
G0 - G1 pikinin genişliği parafinize dokularda % 10'un altında CV'lere sahipse değerlendirmeye alındı.

Poliferatif S Faz fraksiyonuna göre % 10'un üzerindeki değerler yüksek poliferatif aktivite, % 10'un altındaki değerler düşük poliferatif aktivite olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde çeşitli prognostik parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare, t-testi ve Spearman-rank korelasyon testi ile incelendi. Prognostik parametrelerin sağ kalım üzerine olan etkileri ise log rank testi ile araştırılıp, yaşam eğrileri Kaplan-Meier metoduna göre çizildi. Sağ kalımı etkileyen bağımsız prognostik faktörleri bulmak için çok değişkenli Cox analizi uygulandı. Yaş, cinsiyet, histopatolojik tipler, klinik evre, DNA indeksi ve Proliferatif S faz fraksiyonu Cox analizine alındı.

## BULGULAR

Anabilim dalımızda 1983-1994 yılları arasında Timoma tanısı alan 28 hastanın 14'ü erkek, 14'ü kadın olup Erkek/kadın oranı 1/1 idi. Olguların yaşları 13-66 arasında değişmekte olup, yaş dağılımı Şekil 1. de görülmektedir. Ortalama yaş 43.3, median yaş 41 idi. 40 yaş ve üzerindeki olguların %68'ini oluşturmaktaydı.



Şekil : 1- Olgularımızın yaşlara göre dağılımı.

Myastenia Graves (MG) 15 (% 53.6) olguya eşlik etmekteydi. MG'li olguların yaşları 13-66 arasında değişmekte olup, ortalama 40 olarak bulundu. Erkek-kadın oranı 9/6 idi. MG'li olgularda semptomların başlama süreleri 1.5 ay ile 1 yıl arasında değişmekteydi. Olgularımızda görülen başlıca semptomlar Tablo 8 de özetlendi. En çok görülen şikayetler göz kapaklarında düşme, halsizlik, yorgunluk, yutma ve konuşmada zorluktu.

**Tablo 8 : Olgularımızda görülen başlıca septomlar**

MG (+) olgular	N: 15	%	MG (-) olgular	N: 13	%
Ptozis	9	60	Kilo kaybı	7	53
Halsizlik ve çabuk yorulma	8	53	Nefes darlığı	5	38
Diplopi	6	40	Yan ağrısı	3	17
Konuşma güçlüğü	5	33	Öksürük	3	17
Yutma zorluğu	3	20			

MG'nin eşlik etmediği 13 (% 46,3) olguda semptomlar genelde öksürük, nefes darlığı, yan ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı olup, başlangıç süreleri 1-4 ay arasında değişmekteydi.

Takibi bulunabilen 21 olgunun 13'ü (% 61) halen yaşamakta olup, bu olgularda en kısa izleme süresi 5 ay, en uzun izleme süresi ise 10 yıldır. Kaybedilen 8 olgunun 4'ü ilk 5 ay içinde ölmüştür. Diğer 4 olgudan biri 15., biri 27. ayda diğer ikisi 48. ayda kaybedilmiştir. İlk 5 ay içinde ölen 4 vaka da ölüm nedeni tümörün direkt yayılımı iken, diğer 4'ünde myastenik tablonun ağırlaşmasıdır. MG'li olguların % 61'i yaşamakta olup, bunların %38'inde nüks görülmüştür.

Yaşayan 13 olgunun 5'inde 4-48. aylarda değişen sürelerde nüks görüldü. Bunlardan MG'nin de önceden eşlik etmiş olduğu üç olguda nüksler myastenik ataklar şeklinde ortaya çıktı. MG'siz olgulardan birinde nüks 48. ayda, kontroller sonunda radyolojik olarak timus lojunda bir kitlenin görülmesi ile belirlendi. Hastaya radyoterapi uygulandı. Tümör gelişiminde gerileme görüldü. 29. ayda nüks timik kitlesi beliren diğer olgu ise ikinci kez operasyona alındı. Ameliyat sonrasında 9. ayında bulunan hastanın kontrolünde nüks kitleye rastlanmadı.

Olguların 23'üne komplet rezeksiyon, 3'üne inkomplet rezeksiyon uygulandı. İki tanesi inoperabl kabul edilerek sadece biyopsi alındı.

Olgular hem klasik sınıflama hem de Müller-Hermelink sınıflamasına göre değerlendirildi. Klasik sisteme göre olguların 9'u (% 32.1)) lenfositik, 12'si (% 42.7) epitelyal, 5'i (% 17.8) mikst lenfoepitelyal, 2'si (% 7.1) fusiform hücreli tip olarak bulundu.

Müller-Hermelink'e göre yapılan değerlendirme sonucu olguların 11'i (% 39.5) kortikal tip, 12'si (% 42.8) kortikal üstünlüğü gösteren tip, 3'ü (% 10.7) mikst tip, 2'si (% 7.1) meduller tip olarak değerlendirildi (Resim 3-7).

Her iki sınıflama sisteminin karşılaştırılması Tablo 9 da verilmektedir. Spearman korelasyon testine göre her iki sınıflama birbiri ile uyumlu bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Ancak % 40 oranında birbirinden farklı sınıflamalardır ( $r_s : 0.64$ ).

**Tablo : 9 Timomalarda Klasik Sınıflama ve Müller-Hermelink Sınıflamasına Göre Histopatolojik Tiplerin karşılaştırması**

	Kortikal	Kortikal Üstünlüğü	Mikst	Meduller
Lenfositik	0	9	0	0
Epitelyal	10	0	2	0
Mikst	1	3	1	0
Fusiform	0	0	0	2

( $r_s : 0.64$   $p < 0.01$ )

Blokları bulunabilen 22 olguya hem düşük (DK) hem yüksek molekül ağırlıklı (YK) antisitokeratin antikor uygulandığında değişik derecelerde boyanma görüldü. Boyanmanın kuvveti +, ++, +++ olarak derecelendirildi. Vakaların tamamı düşük yada yüksek molekül ağırlıklı sitokeratinlerden en az biriyle boyanma gösterdi (Tablo 10). 7 vaka YK ile boyanmayıp, DK ile reaksiyon gösterdi. Benzer şekilde DK ile boyanmayan 5 vakada YK pozitifliği mevcuttu (Resim 8-14).

**Tablo: 10 Olgularımızın antisitokeratin antikorlarla boyanma özellikleri**

	Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin				Toplam
	(-)	(+)	(++)	(+++)	
Düşük Molekül Ağırlıklı Keratin					
(-)	0	4	0	1	5
(+)	6	2	0	1	9
(++)	1	3	2	1	7
(+++)	0	1	0	0	1
Toplam	7	10	2	3	22

$r_s : 0.089$      $P : 0.693$

Histopatolojik tiplerin keratin ile boyanma özellikleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Buna göre klasik sınıflama ve Müller Hermelink sınıflamasına göre ayrılan histopatolojik tiplerde DK ve YK ile boyanma açısından farklılık istatistiksel olarak gösterilmemiştir.

**Tablo: 11 Antikeratin Antikor ile Boyanma Özelliklerinin Histopatolojik Tiplere Göre Dağılımı**

	Düşük Molekül Ağırlıklı Keratin (DK)				Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin (YK)			
	(-)	(+)	(++)	(+++)	(-)	(+)	(++)	(+++)
<b>Klasik Sınıflama*</b>								
Lenfositik n=6	2	3	1	0	2	2	0	2
Epitelyal n=10	1	4	5	0	3	5	1	1
Mikst n=4	1	1	2	0	1	2	1	0
Fusiformal n=2	1	0	1	0	0	2	0	0
<b>Müller-Hermelink Sınıflaması**</b>								
Kortikal n=9	0	5	3	1	5	2	1	1
Kortikal Üstünlüğü n=9	3	4	2	0	3	3	1	2
Mikst n=2	1	0	1	0	0	2	0	0
Meduller n=2	1	1	0	0	0	2	0	0

\* DK (p: 0.731 ve YK (P: 0.570) ile anlamlı ilişki bulunmadı.

\*\* DK (P: 0.103) ve YK (P: 0.406) ile anlamlı ilişki bulunmadı

Masaoka'ya göre yapılan histopatolojik inceleme sonucu 2 olgu evre I, 15 olgu evre II, 8 olgu evre III ve 3 olgu evre IV olarak değerlendirildi (Resim 15-18). Klasik sınıflama ve Müller-Hermelink sınıflamasının evrelere göre dağılımı Tablo 12 de verilmiştir. Spearman korelasyon testi uygulandığında, her bir sınıflandırmada histolojik tiplerin evrelere göre dağılımının farklı olduğu gösterilmiştir ( $p < 0.05$ ). Ki-kare ile değerlendirildiğinde klasik sınıflama ile evre arasında anlamlı ilişki saptandı ( $\chi^2 = 16$ ,  $p: 0.05$ ). Müller-Hermelink sınıflaması ile evre arasında zayıf bir ilişki olmasına rağmen vaka sayısı az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $\chi^2 = 11.45$ ,  $p > 0.05$ ).



Tablo : 12 Her iki histopatolojik sınıflamanın evrelere göre dağılımı

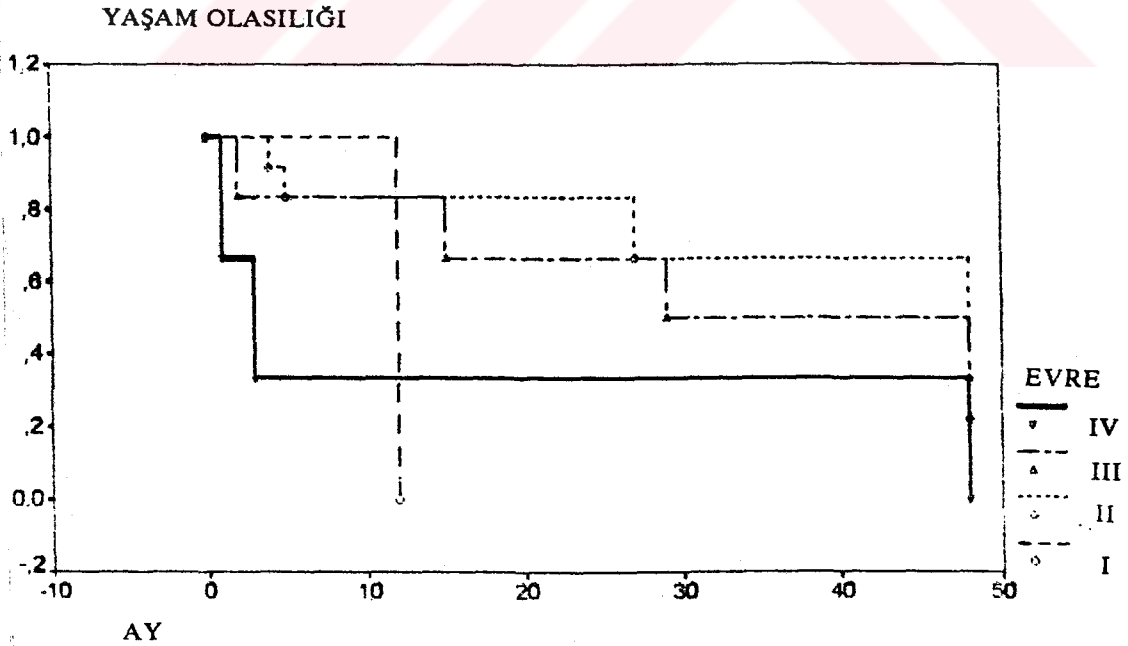
EVRE	Klasik Sınıflama				Müller-Hermelink Sınıflaması			
	LE	EP	MT	FU	KOR	K.ÜST	MT	MED.
I	2	-	-	-	-	2	-	-
II	5	3	5	2	3	8	2	2
III	1	7	-	-	6	1	1	-
IV	1	2	-	-	2	1	-	-

(r<sub>s</sub> : - 0.569 p < 0.05)(r<sub>s</sub> : - 0.468 p < 0.05)

LE: Lenfositik tip, EP: Epitelyal, MT: Mikst, FU: Fusiform

KOR: Kortikal, K.ÜST: Kortikal Üstünlüğü gösteren tip, MT: Mikst, MED: Meduller

Evre I'deki olgulardan birinde nüks görülürken, Evre II'deki takibi yapılabilen 12 olgunun 8'i (% 66.6) yaşamaktadır. Evre III'de bu oran % 60'a inmektedir (3/5). Evre IV'deki 3 olgudan yalnızca 1'i yaşamakta olup, onda da 48. ayda tümör nüksü görülmüştür. Olgu azlığı nedeniyle Evre ile sağkalım ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (p > 0.05) (Şekil 2).



Şekil - 2 : Evre / Sağkalım İlişkisi



Parafin blokları bulunabilen 22 olguda DNA akım sitometri uygulandı. 14 olgu anaploid, 8 olgu diploid bulundu. Ploidinin evrelere göre dağılımı Tablo 13 de gösterilmiştir. Diploidlerde % 6, anaploidlerde % 10 ve altındaki CV değerlerine sahip olanlar değerlendirildi. 16 olguda proliferatif S-faz fraksiyonu (PSF) % 10'un üzerinde bulundu. Ortalama S faz fraksiyonu % 12, (% 4.1 - %21.3) idi. Ortalama diploid dışı hücre fazı % 59.4 (% 9.6 - % 68) idi. DNA indeksi (DI) 1.00-3.04 oranında değişmekteydi. 5 olguda DNA indeksi 1.00-1.2, 5 olguda DI 1.2-1.9, 3 olguda 1.9-2.2 arasında olup, 1 olguda 2.2'nin üzerinde idi. Şekil 3-6 de olgularımıza ait histogram örnekleri görülmektedir. Evre ile DNA indeksi ve S-faz fraksiyonu arasındaki ilişkiler Tablo 14 ve Tablo 15'de gösterilmiştir. Tek yönlü varyans analizi ile hem DNA İndeksi hem de PSF açısından Evre II ile Evre III arasında anlamlı fark bulunmuştur. ( $p < 0.05$ ). DNA indeksi ile sağ kalım arasında ise anlamlı ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ). (Şekil 7).

**Tablo : 13 Evre ile Ploidi arasındaki ilişki**

	I*	II	III	IV
Anoploid n = 14	-	6	6	2
Diploid n = 8	-	7	1	0

\* Evre I'e ait bulgular temin edilemediği için DNA akım sitometrik analiz uygulanamamıştır.  
( $r_s = 0.44$   $p = 0.039$ )

**Tablo : 14 Evre ile DNA İndeksi (DI) arasındaki ilişki**

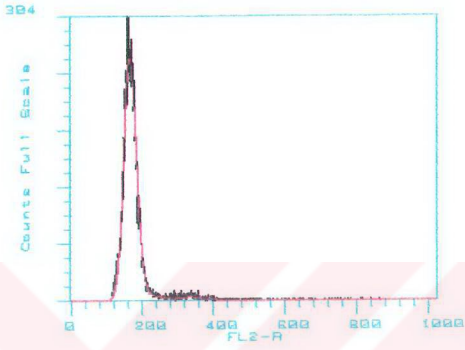
DI	EVRELER		
	II n=13	III n=7	IV n=2
Range*	1.00-2.08	1.00-3.04	1.30-1.55
Ortalama	1.224	1.745	1.425
SD**	0.369	0.653	0.176

\* DI'nin hergruptaki en küçük ve en yüksek değerleri.

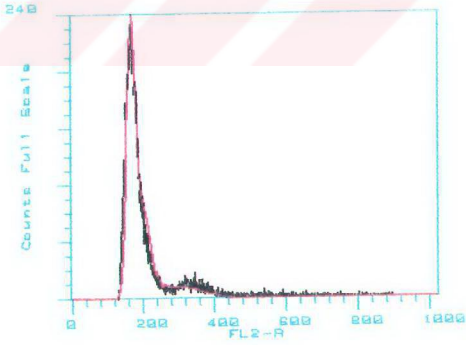
\*\* Standart sapma

(Tek yönlü varyans analizi : F: 2.774,  $p: 0.03$ )

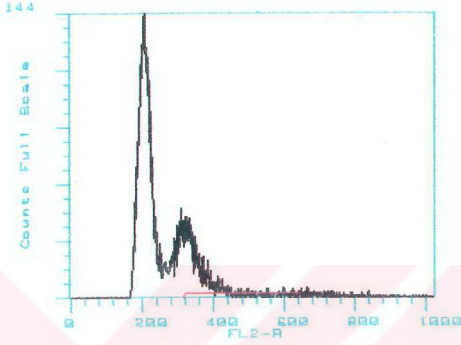
(Evre II ile III arasında anlamlı fark bulundu).



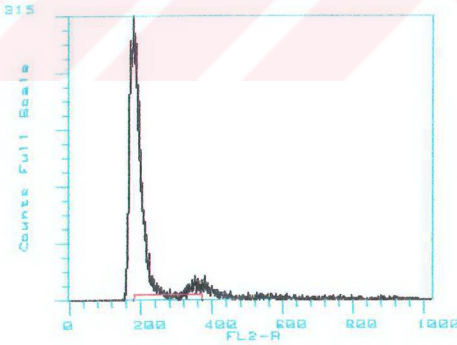
Şekil-3: DNA indeksi 1.00'e eşit olan diploid, kortikal üstünlüğü gösteren tip timoma olgumuza ait histogram örneği



Şekil-4: DNA indeksi 1.2'ye eşit olan yakın-diploid, mikst tip timoma olgumuza ait histogram örneği



Şekil-5: DNA indeksi 1.55'e eşit olan hiperdiploid anaploid bir kortikal tip timoma olgumuza ait histogram örneği

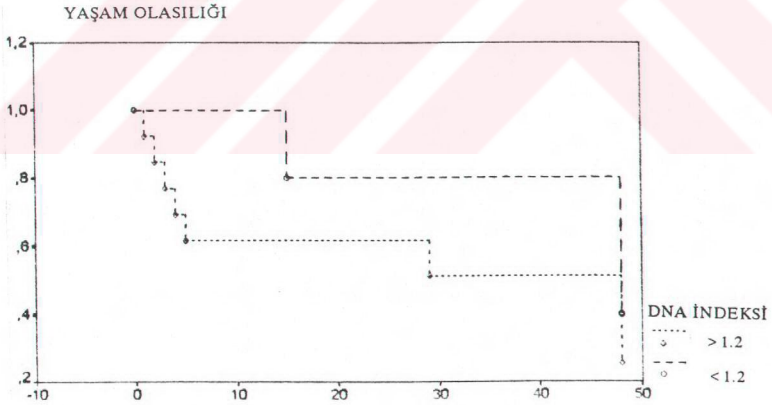


Şekil-6: DNA indeksi 2.02'ye eşit olan tetraploid anaploid bir kortikal tip timoma olgumuza ait histogram örneği

Tablo : 15 Evre ile Proliferatif S-Faz Fraksiyonu (PSF) arasındaki ilişki

PSF (%)	EVRELER		
	II	III	IV
Range	7-243	4.10-15	6.90-9.75
Ortalama	14.44	9.94	8.32
SD	4.05	4.11	2.01

(Tek yönlü varyans analizi: F: 4.07 P:0.03)  
Evre II ile III arasında anlamlı farklılık mevcut.



AY

Şekil - 7 : DNA İndeksi / Sağkalım İlişkisi

Tablo 16'da Müller Hermelink sınıflamasına göre olgularımızdaki histopatolojik tiplerin klinik ve ploidi özellikleri verilmektedir. Cinsiyet ve yaş dağılımları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ( $p > 0.05$ ). Ölen vakaların özellikle kötü prognozlu olduğu bildirilen kortikal ve kortikal üstünlüğü gösteren tiplerde toplanması dikkati çekti. Ancak Müller Hermelink sınıflaması ile Kaplan Meier'e göre yapılan sağkalım analizi arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. ( $p > 0.05$ ). (Şekil 8). Ploidi değerlendirmesinde anoploidi en fazla kortikal tipte görüldü. Ancak spearman testi ile istatistiksel açıdan anlamlılık bulunmadı ( $p > 0.05$ )

Klasik sınıflama ile sağkalım analizi arasında anlamlı ilişki görülmedi. ( $p < 0.05$ ) (Şekil 9).

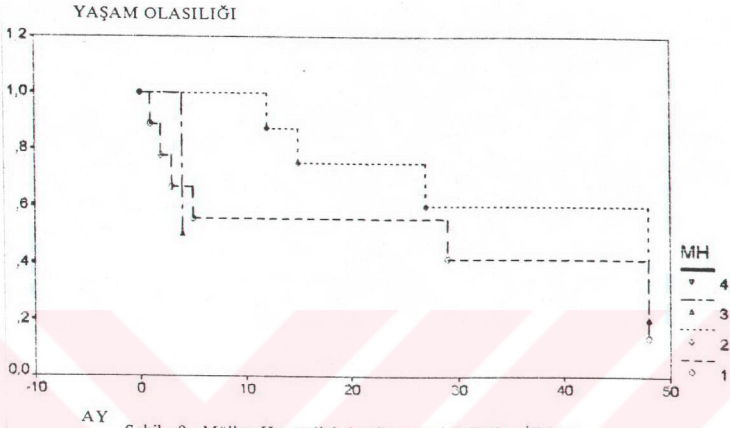
**Tablo : 16 Müller-Hermelink Sınıflamasına Göre Histopatolojik Tiplerin Klinik ve Ploidi Özellikleri**

	Kortikal	K.Üstünlüğü.	Mikst	Meduller
Toplam n=28	n=11	n=12	n=3	n=2
Cinsiyet (E/K)*	6/5	4/8	2/1	2/0
Yaş** - sınırları	13-62	26-66	40-56	43-65
- ortalama	42	41.6	47.3	54
Takip edilen vakalarda (n=21)				
Ort. yaşam süreleri (ay)	28	52	4	- x
Nüks vaka sayısı	2	2	1	-
Ölen vaka sayısı	5	3	-	-
Ploidi*** - Anaploidi	8	3	2	1
- Diploidi	2	5	1	1

\*  $r_s : 0.07, P > 0.05$     \*\*  $r_s : 0.12, P > 0.05$     \*\*\*  $r_s : 0.20, P > 0.05$

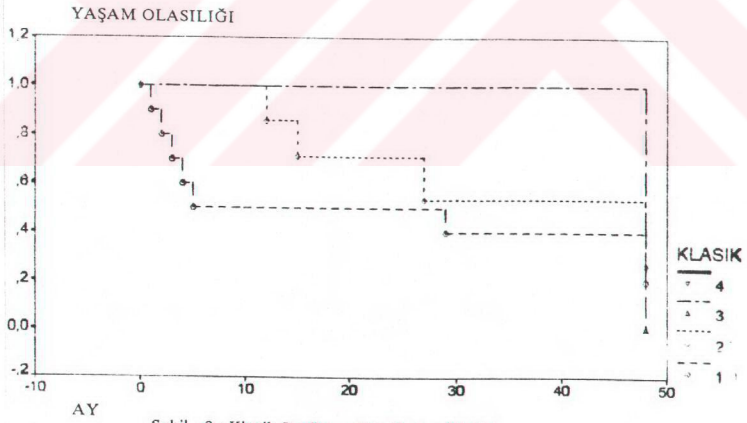
x Medüller tip timomaların takibi bulunamamıştır.

MG'li hastaların evre, histopatolojik tipler ve ploidi ile ilişkileri tablo (17-20)'de özetlendi. Tek tek hiçbirleriyle arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kaplan Meier'e göre yapılan MG - sağkalım analizi ilişkisi anlamlı değildi. ( $p > 0.05$ ) (Şekil 10).



Şekil - 8 : Müller-Hermelink Sınıflama / Sağkalım İlişkisi

- 1- Kortikal tip 2- Kortikal üstünlüğü gösteren tip  
3- Mikst tip 4- Medüller tip



Şekil - 9 : Klasik Sınıflama / Sağkalım İlişkisi

- 1- Epitelyal tip 2- Lenfositik tip  
3- Mikst lenforetiküler tip 4- Fusiform hücreli tip

Tablo : 17 Myastenia Graves ile Evre arasındaki ilişki

	EVRELER			
	I	II	III	IV
MG (+) N: 15	1	10	4	-
MG (-) N: 13	1	5	4	3

$r_s$  : - 0.293

p : 0.130

Tablo: 18 Myastenia Graves ile Müller-Hermelink sınıflaması arasındaki ilişki

	Kortikal K.Üstünlüğü	Mikst	Medüller	
MG (+) N: 15	6	6	2	1
MG (-) N: 13	5	6	1	1

$r_s$  : - 0.096

p : 0.961

Tablo: 19 Myastenia Graves'in klasik sınıflamadaki tiplere göre dağılımı

	Lenfositik	Epitelyal	Mikst	Fusiform
MG (+) N: 15	4	7	3	1
MG (-) N: 13	5	5	2	1

$r_s$  : - 0.042

p : 0.830

**Tablo: 20 MG'li Hastaların Ploidi Özellikleri**

	MG (+)	MG (-)
Anoploid N: 14	8	6
Diploid N:8	5	3

$r_s$  : - 0.052

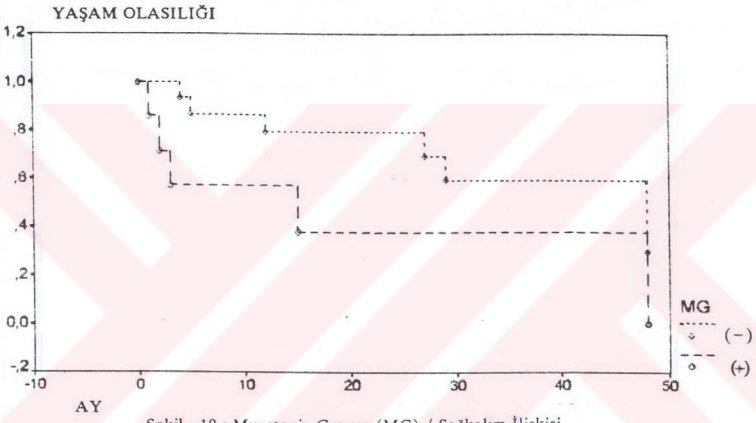
P: 0.817

Ancak çok değişkenli Cox analizi uygulandığında Myastenia Graves'in olgularımızda prognozu en çok etkileyen faktör olduğu gösterilmiştir (Tablo 21). Prognozu en çok etkileyen diğer faktörün ise DNA içerik analizi yapılan vakalarda proliferatif S-Faz fraksiyonu (PSF) olduğu görülmüştür. Müller Hermelink sınıflama sistemi ve ploidi prognozu 2. derecede etkileyen faktördür.

**Tablo 21. Cox Analizi Sonuçları**

Değişken	P.Değeri
Evre	0,3524
Klasik sınıflama	0,5717
Müller-Hermelink	0,1131
MG	0,050
Ploidi	0,1128
PSF	0,050
DNA İndeksi	0,2930
Yaş	0,3287
Cins	0,4663





## TARTIŞMA

Timomalar anterior superior mediastinumun en sık görülen tümörü olup, histopatolojik ve klinik özellikleri yönünden farklılıklar gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (2,9).

Timomalar daha çok 40 yaş üzerinde görülmektedir (2,51,52). Myastenia Graves (MG)'in eşlik ettiği olguların yaş ortalamasının 10 yaş daha genç olduğu belirtilmektedir (2). Bu durum myastenik semptomlar nedeniyle timomaların daha önce farkedilmesine bağlanmıştır. Erkek ve kadınlarda görülme sıklığı açısından fark görülmemiştir (2,6,40).

Bölümümüzde 1983-1994 yılları arasında timoma tanısı almış olan 28 olgunun yaşları 13-66 arasında değişmekte olup, % 68'i 40 yaş ve üzerindedir. Erkek/kadın oranı 1/1 bulundu. Yaş ve cinsiyetin prognoz ile ilişkisi saptanmadı ( $p < 0.05$ ).

Timomalar 20 yaş altında ve çocuklarda nadirdir (2,51,52,53). Çocuklardaki mediastinal neoplazmların % 5'ini oluşturduğu belirtilmektedir (51). Erişkinlerin % 50'si asemptomatik seyrederken çocuklardaki semptomatik ve agresif gidişlidir (51). Ancak Pescarmona, yaşları 11-15 arasında değişen ve Myastenia Graves'in eşlik etmediği, 5 olguyu bildirdiği çalışmasında, sağ kalım sürelerinin 3 ay-9 yıl arasında değiştiğini ve agresif gidiş görülmediğini belirtmektedir (52).

Bizim çalışmamızda 20 yaşın altında olan tek vaka vardı. 13 yaşındaki bu olguya Myastenia Graves eşlik etmekteydi ve 12. ay sonunda myastenik ataklar görülmeye başladı. Halen (48. ay) atakları devam etmektedir. Bu durum literatürdeki semptomatik ve agresif klinik gidişle uyumlu olmakla beraber timomalı çocuk olgularımızın azlığı sebebiyle prognozla ilişkisi hakkında değerlendirme yapılamadı.

Timomaların Histopatolojik tiplendirilmesinde çeşitli sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Bunlardan çoğunlukla kabul görmüş olan Klasik sınıflama; 1976'da Rosai ve Levin tarafından önerilmiştir (1). İlk olarak "timomalar timus epiteliinden kaynaklanan sitolojik atipi göstermeyen neoplazmlardır" görüşünü getiren Rosai-Levin; timomaları lenfosit-epitelial hücre oranına göre sınıflamıştır. Ancak daha sonraları bu sınıflamanın, epitelial bir tümör olan timomaların klinik davranışını yansıtmadığını belirterek farklı sınıflamalar getirilmiştir (9,20,23).

Bu araştırmacılarından Masaoka ve arkadaşları 1981'de timomaları epitelial hücre şekline göre poligonal hücreli, fusiform hücreli, karışık hücreli ve berrak hücreli olarak 4 gruba ayırmıştır. Bu sınıflamanın prognozla ilişkili olduğunu gösteren az sayıda çalışma vardır (9,20).

Müller-Hermelink ise, 1986'da timomaları neoplastik epitelial hücrelerin normal timusun farklı kompartmanlarındaki epitelial hücrelere benzerliklerine göre kortikal tip, meduller tip ve mikst tip olarak ayırmıştır (6,9,21,22). Mikst tip de kortikal ve meduller hücrelerden hangisinin üstünlük gösterdiğine bakılarak kortikal hücre üstünlüğü gösteren, meduller hücre üstünlüğü gösteren ve ikisinin eşit olduğu mikst tip olarak ayrılmaktadır. Bu sınıflamanın gerek invazyon durumu gerekse klinik gidiş ile daha ilişkili olduğu bildirilmektedir (21,22,23).

Kirshner ve Muller-Hermelink bu sınıflama ile timomaların histogenezine de ışık tuttıklarını savunmaktadır (54). Buna göre mikst timomalarındaki meduller benzeri alanlar ve meduller timomalarındaki fusiform hücreli alanların, meduller alandaki epitelial hücrelerden kaynaklandığı öne sürülmektedir. Kortikal timomalar ve iyi diferansiye timik karsinomlar, dış

korteksteki subkapsüler epitelyal hücrelerden; kortikal üstünlüğü gösteren tip timomalaradaki lenfositten zengin alanlar ve mikst timomalar da korteksin iç kısmından kaynaklanmaktadır. Epidermal Growth Faktör ve Nerve Growth Faktör reseptörlerine bakılarak bazı araştırmacılar tarafından bu görüş desteklenmiştir (54).

Meduller hücre üstünlüğü gösteren tip çok az sayıda görülmesi nedeniyle pek çok çalışmada sınıflamaya alınmamaktadır (22). Kortikal ve kortikal hücre üstünlüğü gösteren tipler meduller tiplere göre sayıca daha çoktur. Ayrıca kortikal tip timomalarda daha fazla invazyon görülmektedir. Bu nedenle meduller tip timomaların daha selim gidişli olduğu bildirilmektedir (22,23).

Nomori, yaptığı morfometrik bir çalışmada kortikal ve meduller timomalarda epitelyal hücre çekirdeklerinin normal timik epitele göre daha büyük olduğunu bulmuştur (55). Çoğunun morfometrik olarak nükleer atipi gösterdiğini belirterek, meduller tiplerin noninvaziv olmalarına karşılık malign potansiyel taşıyabileceği üzerinde durmaktadır.

Pescarmona ve arkadaşları Müller-Hermelink sınıflamasını modifiye ederek kortikal timomaları iki alt gruba ayırmışlardır (5). Bunlar organoid tip timoma ve iyi diferansiye timik karsinom olup, her ikisinin de daha kötü prognozlu olduğunu savunmaktadır.

Wick ise Müller-Hermelink sınıflamasında kortikal ve medüller tip timomalarda kesin tanımlamalar bulunmadığını bu nedenle sınıflamanın güç olduğunu savunmaktadır (56).

Bu çalışmamızda olgularımız hem klasik sınıflama hem de Müller-Hermelink sınıflamasına göre değerlendirildi. Klasik sınıflamaya göre olguların 9'u (% 32.1) lenfositik, 12'si (% 42.7) epitelyal, 5'i (% 17.8) mikst lenfoepitelyal, 2'si (% 7.1) fusiform hücreli olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet dağılımı ile tipler arasında anlamlılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).



Müller-Hermelink'e göre değerlendirdiğimizde bulgularımız Rendina ve arkadaşlarının yaptığı, bizimki ile aynı olgu sayısına sahip bir çalışmadaki bulgular ile benzerlik gösteriyordu.

Rendina'nın çalışmasında olguların 3'ü (% 10.7) meduller tip, 9'u (% 32.1) mikst tip, 11'i (% 39.2) kortikal tip, 9'u (% 32.1) kortikal üstünlüğü gösteren tipte idi (57).

Bizim olgularımızın 11'i (%39.5) kortikal, 12'si (% 42.8) kortikal üstünlüğü gösteren tip, 3'ü (% 10.7) mikst tip ve 2'si (% 7.1) meduller tip olarak bulundu.

Kortikal tipin daha genç, meduller tipin ise daha ileri yaşlarda görüldüğü bildirilmesine karşılık (21,57), bizim serimizde tiplerdeki yaş ve cinsiyet dağılımında özellik görülmedi ( $p < 0.05$ )

Timomalarda epitelyal hücreleri göstermek için uygulanan çeşitli immunhistokimyasal markerlar bulunmaktadır (13-15). Keratin, EMA, A2-B5, P-19, Leu-7 bunlardan bazılarıdır. Antisitokeratin, spesifikliğı en fazla olan ve özellikle lenfomalardan ayırımında kullanılan bir primer antikordur. Yüksek moleköl ağırlıklı keratinin timomalar için daha spesifik olduğu belirtilmektedir (7).

Biz de 22 olgunun düşük moleköl ağırlıklı sitokeratin (DK) ve yüksek moleköl ağırlıklı sitokeratin (YK) ile boyanma özelliklerini değerlendirdik. Tüm olgularda DK ve YK'lerden en az biri ile değişik yoğunlukta boyanma görüldü. Yapılan her iki sınıflamaya göre histolojik tiplerde DK ve YK ile boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 21).

Ayrırtıcı tanıda lenfositten zengin timomalar epitelyal hücreler arada kalarak zor seçilebileceğı için lenfoma ile karışabilir (43). Fakat lobuler yapı ve bu lobullerin oluşturduğu nodüllerin hafif angüler görünümü timoma lehine bulgulardır. Epitelyal komponentin keratin pozitifliğini göstermek kesin tanıyı sağlar (43,45,58).

Timusun ektopik yerleşimlerinden gelişen timomalar bazen tanı güçlüğüne yol açmaktadır. Normal timusta hiç kitle olmazken plevral yerleşimde ektopik timustan gelişen timomalar plevrayı diffuz kalınlaştırarak plevral tümör izlenimi verebilmektedirler (43,45). Özellikle diffüz epitelyal timoma ile karışabilirler. Tipik mezotelyomada tümör hücreleri tübüler ya da papiller gelişim gösterirler. Stoplazmaları daha belirgin asidofilik görünümündedir. Lenfoid komponent ise yoktur ya da çok azdır. Ancak, bazen belirgin lenfosit infiltrasyonlarının görüldüğü mezotelyomalar da bildirilmektedir (43).

Timomalarda invazyon durumu en önemli prognostik faktör olarak bildirilmektedir (9,10,20,21,24). İnvazyon durumuna göre çeşitli klinikopatolojik evreleme sistemleri yapılmıştır. Bunlardan Bergh sınıflaması ve Masaoka sınıflaması birbirinden çok fazla farklılık göstermeyen sınıflamalardır.

Bergh sınıflamasına göre tümör kapsüllü ve kapsülde invazyon yoksa evre I, kapsül ve komşu mediastinal organlarda invazyon varsa evre II, perikard, plevra, büyük damarlar, göğüs duvarı ve akciğerleri içine alabilen geniş yayılım varsa, ya da uzak organlara metastatik yayılım varsa evre III olarak kabul edilmektedir (9,57).

Masaoka ise bazen ameliyat sırasında fibröz yapışıklıklarla tümör infiltrasyonunun makroskopik olarak birbirinden ayrılamadığını belirtmektedir. Böylece evre II'yi yeniden tanımlamıştır. Tümörün mediastinal plevradan ayrılması güç olduğunda, tümör kapsülü tam belirgin olmayıp yağ dokusuna makroskopik farkedilebilen invazyon varsa ya da makroskopik olarak farkedilmeyip mikroskopik olarak kapsüller invazyon görülüyorsa evre II olarak değerlendirilmektedir. Masaoka ayrıca Bergh'den farklı olarak multipl yayılma odakları ve/veya lenfatik-hematojen metastazlar olduğunda evre IV kabul etmektedir (20,21).

Mikroskopik invazyon hakkında farklı görüşler vardır. Masaoka kapsülün içindeki tümör girintisini invazyon olarak değerlendirip evre II'ye alırken bazı araştırmacılar bütün kapsül boyunca tümör invazyonu olması gerektiğini kabul etmektedirler (22).

İnvazyon durumu tümörün çıkarılabilmesini etkilemektedir. Kapsüllü olanlara komplet rezeksiyon uygulanabiliyorken yayılım arttıkça tümörün çıkarılması da güçleşmektedir. 28 olgumuzun 23'üne komplet rezeksiyon, 3'üne inkomplet rezeksiyon uygulandı. 2 tanesi ise inoperabl kabul edilerek sadece biyopsi alındı. Bizim çalışmamızda olgular Masaoka'ya göre evrelendirildi. Buna göre 2 olgu Evre I, 15 olgu Evre II, 5 olgu Evre III ve 3 olgu Evre IV olarak bulundu.

Evre arttıkça hayatta kalım oranının azaldığı bildirilmektedir (20-25). Olgularımızda takibi bilinen 21 olgunun 13'ü (% 61) yaşamakta olup bunların 5'inde (% 38) nüks görülmüştür. Bu 13 olgunun 1'i evre I, 12'si evre II, 3'ü evre III ve 1'i evre IV'dür. Evre I'deki tek olgu halen yaşamakta olup (% 100), 12. ay sonunda myastenik atak şeklinde nüks görülmüştür. Evre II'dekilerin 8'i (% 66.6) hayatta olup, bunların sadece 1'inde (%12.5) 4. ayda myastenik atak şeklinde nüks görülmüştür. Evre III'deki 5 olgunun 3'ü (% 60) yaşamaktadır. Bunların 2'sinde (% 66.6) tümör nüksü saptanmıştır. 3 adet evre IV olgusunun 1'i (% 33) yaşamakta olup onda da 48. ayda tümör nüksü bulunmuştur (% 100). Vaka sayısı az olduğu için Kaplan-Meier'e göre evre ile sağkalım arasında ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak t- testine göre hayatta ve sağlıklı olanlar ile ölenler ve nüks edenler arasında evre yönünden anlamlı ilişki bulundu (F:8.222,  $p=0.012$ ).

Pescarmona ve arkadaşları her iki histopatolojik sınıflamayı evre ile karşılaştırmışlardır. Müller-Hermelink sınıflaması ile evre arasında anlamlı ilişki ( $p<0.01$ ) bulmalarına karşılık, klasik sistem ile evrelendirme arasında ilişki olmadığını saptamışlardır ( $p>0.05$ ) (5).

Bizim serimizde; Klasik sınıflamaya göre epitel üstünlüğü gösteren



tip ve Müller-Hermelink'e göre kortikal tip timomaların daha ileri evrelerde olduğu görüldü (Tablo 12). Her iki sınıflamada birbirine karşılık gelen fusiform hücreli tip ile meduller tip timomalar ise evre II'de toplanmaktaydı. Ki-kare yöntemine göre yapılan istatistiksel incelemede her iki sınıflama da evre ile ilişkisiz bulundu ( $p > 0.05$ ). Ancak Spearman korelasyon testi ile değerlendirildiğinde hem klasik sınıflama hem de Müller-Hermelink sınıflamasına göre histopatolojik tipler ile evreler arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 10). Bu çelişkili durum Ki-kare yöntemi için vaka sayısının az olmasına bağlandı.

Timomalarda uzak organ metastazları oldukça nadir olmakla birlikte (59), literatürde beyine metastaz yapan bir invaziv timoma vakası bildirilmektedir (60). Bizim serimizde olgularımızda uzak organ metastazı görülmedi. Üç olguda bölgesel lenf düğümlerine metastaz saptandı.

Timomalara sıklıkla Myastenia Graves (MG), eritroid hipoplazi, hipogammaglobulinemi gibi hastalıklar eşlik etmektedir (1,2,6,47,48). Bunlardan otoimmün bir hastalık olan MG % 10-60 oranında timomalarla birlikte görülebilmektedir (40). MG'li timoma olgularının MG'sizlere göre daha genç olduğu bildirilmektedir (2). MG'li olguların myastenik semptomlar nedeniyle daha erken evrelerde yakalandığı ancak prognozlarının daha kötü olduğu düşünülmektedir (20,47,54). Bununla birlikte Sellors ve arkadaşları çalışmalarında MG'nin prognozu etkilemediğini bulmuşlardır (56).

Bizim olgularımızın % 53.6'sında MG görüldü. Bu olgulardaki yaşlar 13-66 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 40 olup erkek-kadın oranı 9/6 idi. Daha çok klinik bulgular jeneralize MG şeklindeydi. MG'li olgularla yaş, cins, histopatolojik tipler ve evre arasında anlam ve ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

MG'li olguların % 73'ü yaşamakta olup, bunların % 36'sında myastenik atak görüldü. MG ile sağkalım analizi arasında anlamlı ilişki bulunamamakla birlikte, MG çok değişkenli Cox analizine göre serimizde prognozu etkileyen en önemli faktör olarak bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 19).



Olgularımızda MG haricinde literatürde eşlik edebileceği öne sürülen hastalıklara rastlanmadı.

DNA akım sitometrik analiz günümüzde pek çok tümör davranışı hakkında yardımcı olan bir yöntemdir (37,38,39). Timomalarda DNA akım sitometrik inceleme son yıllarda yapılmakta olup, bu konuda farklı sonuçlar gözlenmektedir (7,37-40).

Araştırmacılar timomalarda akım sitometri ile daha çok evre arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir (38,39). Kuo ve arkadaşları (39) invazyon derecelerine göre farklı gruplar arasında anaploidi yönünden belirgin fark bulmuştur. İnvaziv timomaların noninvazivlerden ayırt edilmesinde DNA akım sitometrik analizin yararlı olacağını öne sürmektedir. Ayrıca makroinvaziv timomalar ile noninvazivler arasında belirgin fark olduğunu ancak bu farkın noninvaziv ile mikroinvaziv arasında bulunmadığına dikkat çekmektedir.

Asamura'ya göre (37) invaziv timomaları noninvazivlerden ayırma da DNA ploidisini tek başına kullanmak zordur. Özellikle invaziv timomaların agresif davranış potansiyelinin belirlenmesinde DNA akım sitometrik incelemenin sınırlı olduğunu ileri sürmektedir. Aynı çalışmada epitel üstünlüğü gösteren timomalarda anaploidinin daha fazla bulunması nedeniyle bunların agresif gidişli oldukları belirtilmektedir. Buna göre evre arttıkça anoploidi ve DNA indeksi (DI) artmaktadır. Pek çok tümör için prognostik faktör olarak kullanılan proliferatif S-faz fraksiyonu (PSF) Pollack ve arkadaşlarının timomalar için yaptığı bir çalışmada evre ile ilişkili bulunmamıştır (39).

Bazı araştırmacılar ise, timomalarda DNA akım sitometrik değerlendirmenin dikkatli yapılması gerektiğini savunmaktadır. Özellikle lenfosit içeriği fazla olan timomalarda yanlış anaploid ya da yakın-diploid oranlarının fazla olabileceği üzerinde durulmaktadır (41).

Olgularımızın 22'sine DNA akım sitometrik analiz uygulandı. Plo-

idi DNA indeksi ve S-faz fraksiyonuna göre değerlendirme yapıldı. Olgulardan 14'ünde anaploidi, 8'inde diploidi bulundu. DNA indeksi 1.00-3.04 arasında değişmekte idi. S-faz fraksiyonu % 4.1-21.3 arasında idi. Anaploidi ile evre arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.05$ ). Ayrıca DNA indeksi ve S-faz fraksiyonu açısından evre II ile evre III arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 14,15). Böylece DNA akım sitometrik analizinin timomaların malign potansiyeli hakkında fikir verebileceği düşünüldü.

Literatürde kötü prognozlu olduğu bildirilen kortikal tip timomalarda anaploidi daha yüksek oranda bulundu (Tablo 16). Ancak istatistiksel olarak anlamlılık gösterilemedi ( $p > 0.05$ ).

Ploidi, DNA indeksi ve S-faz fraksiyonu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Fakat çok değişkenli Cox analizinde S-faz fraksiyonu prognozu en fazla etkileyen parametrelerden biri olarak bulundu. Ploidi ise prognozu ikinci derecede etkilemekteydi.

## SONUÇLAR

1- Olgularımızın yaşları 13-66 olup, % 68'i 40 yaş ve üzerinde toplanmaktadır. Erkek-kadın oranı eşit bulunmuştur. Yaş ve cinsiyet ile prognoz arasında ilişki saptanmamıştır ( $p > 0.05$ )

2- Olguların % 53.6'sına Myastenia Graves (MG) eşlik etmektedir. MG'li olguların yaşları 13-66 arasında değişmektedir, ortalama yaş 40 olup, erkek-kadın oranı 9/6'dır.

3- Olguların % 61'i yaşamakta olup, bunların % 38'inde nüks görülmüştür. MG'li olguların yaşama oranı % 73 olup, % 36'sında myastenik atak mevcuttur.

4- Klasik sınıflamanın evre ile ilişkisi bulunmuştur, ancak sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir.

5- Müller-Hermelink ile evre arasında ilişki vardır ( $p < 0.05$ ). Müller-Hermelink sınıflamasına göre kortikal tiplerde ölüm oranı ve anaploidi daha yüksek oranda görülmüştür, ancak sağkalım ile ilişkisi istatistiksel olarak bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

6- DNA indeksi ve proliferatif S-faz fraksiyonu açısından evre II ve evre III arasında fark vardır.

7- Masaoka evreleme sistemi esas alındığında evre arttıkça hayatta kalım oranı azalmaktadır. Bu durum t- testinde anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Kaplan Meier'e göre evre-sağkalım ilişkisi gösterilememiştir ( $p > 0.05$ ).

8- Timomalarda immunhistokimyasal olarak antisitokeratin anti-kor ayırıcı tanıda değerlidir. Her iki tip sınıflamaya göre tipler arasında DK ve YK ile boyanma özelliği açısından fark yoktur. Hepsi DK ile YK'nin en az biri ile pozitif boyanma göstermektedir.

9- Cox analizine göre hayatta kalımı en fazla etkileyen faktörler Myastenia Graves ve proliferatif S-faz fraksiyonudur.

10- Müller-Hermelink sınıflaması hayatta kalımı en fazla etkileyen faktörler arasında ikinci sırada olup, klasik sınıflamanın sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır.

## ÖZET

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1983-1994 yılları arasında tanı almış 28 timoma olgusu histopatolojik sınıflandırmalar, immunhistokimyasal yöntemler eşlik eden klinik bulgular ve DNA akım sitometrik analiz açısından incelenerek prognoz üzerine etkileri araştırıldı. Olguların yaşları 13-66 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 43.3, median yaş 41 idi. Olgular klasik sınıflama sistemine göre sınıflandırıldığında 9'u (% 32.1) lenfositik, 12'si (% 42.7) epitelyal, 5'i (% 17.8) mikst lenfoepitelyal, 2'si (% 7.1) fusiform hücreli tip olarak değerlendirildi. Müller-Hermelink sınıflamasına göre ise olguların 11'i (% 39.5) kortikal tip, 12'si (% 42.8) kortikal üstünlüğü gösteren tip, 3'ü (% 10.7) mikst tip, 2'si (% 7.1) meduller tip timoma olarak bulundu. Her iki sınıflama % 40 oranında birbirinden farklılık göstermekteydi (Spearman testi). Bütün vakalar immunhistokimyasal olarak düşük ve yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile boyandı. Hepsisi DK ya da YK'nın en az biriyle değişik derecelerde pozitif boyanma gösterdi. Evreleme Masaoka'ya göre yapıldığında 2 olgu Evre I, 15 olgu Evre II, 8 olgu Evre III, 3 olgu Evre IV olarak bulundu. Olguların % 53.6'sına Myastenia Graves eşlik etmekteydi. Yapılan DNA akım sitometrik incelemede 14 olgu anaploid, 8 olgu diploid bulundu. Evre ile ploidi, DI, S-Faz Fraksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanarak ( $p < 0.05$ ), evre II'nin evre III'den farklı olduğu belirlendi. Myastenia Graves, S-Faz Fraksiyonu Müller-Hermelink sınıflaması ve ploidi sırasıyla Cox analizinde prognozu en fazla etkileyen faktörler olarak bulundu.



## KAYNAKLAR

- 1- Rosai J., Levine G.D.: Tumors of the Thymus (Ed) Rosai J., Levine G.D., Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1976.
- 2- Henry K.: The Thymus Gland. Part 2, pg. 2-139, in Thymus, Lymph Nodes, Spleen and Lymphatics (Ed) Symmers H., Henry K. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York and Tokyo, 3. Edition, 1992.
- 3- Suster S., Rosai J.: Thymus. Chapter 12, pg. 261-277, in Histology for Pathologist (Ed) Stenberg S.S., Raven Press. New York, 1992.
- 4- Wheater P.R., Burkitt H.G., Daniels V.G.: Functional Histology, A Text and Colour Atlas, pg. 164-165, (Ed) Wheater P.R., Burkitt H.G., Edinburgh, London, Melbourne, New York. Churchill Livingstone 2. Edition, 1989.
- 5- Pescarmona E., Pisacane A., Rendina E.A., Ricci C., Ruco L.P., Baroni C.D.: Organoid thymoma: a well-differentiated variant with distinctive clinicopathological features. *Histopathology*, 1991, 18: 161-164.
- 6- Morgenthaler T.I., Brown L.R., Colby T.V., Harper C.M., Coles D.T.: Thymoma. *Mayo Clin. Proc.* 1993; 68: 1110-1123
- 7- Hammond E.H., Flinner R.L.: The diagnosis of Thymoma: A Review Ultrastructural Pathology 1991, 15: 419-438.
- 8- Couture M.M., Mountain C.F.: Thymoma. *Seminars in Surgical Oncology*, 1990 6: 110-114.
- 9- Offner F., Vallaey J., Roels H., Van Der Straeten: Thymoma: a clinicopathological comparative study of 25 cases. *Eur Respir J.*, 1991, 4: 1060-1065.
- 10- Lewis J.E., Wick M.R., Scheithauer B.W., Bernatz P.E., Taylor W.F.: Thymoma A. *Clinicopathologic Review.Cancer*, 1987, 60: 2727-2743.


- 11- Van Der Kwast T.H., Van Vliet E., Christen E., Van Ewijk W., Van Der Heul R.O.: An immunohistologic study of the epithelial and lymphoid components of six thymomas. *Human Pathology*. October 1985. Volume 16 No; 10.1001-1008.
- 12- Hoffmann W.J., Pallesen G., Möller P., Kunze W.P., Koysen K., Otto H.F.: Expression of cortical and medullary thymic epithelial antigens in thymomas. An immunohistological study of 14 cases including a characterization of the lymphocytic compartment. *Histopathology* 1989, 14: 447-463.
- 13- Sato Y., Watanebe S., Kiyoshi M., Kodama T., Upton M.P., Goto M., Shimosato Y.: An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. *The American Journal of Surg. Pathol.* 1986, 10(12): 862-870.
- 14- Wing C., Chan, Zaatari G.S., Tabei S., Bibb M., Brynes R.K.: Thymoma An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 1984; 82: 160-166.
- 15- Mokhtar N., Hsu S.M., Lad R.P., Haynes B.F., Elaine S., Jaffe E.S.: Thymoma Lymphoid and epithelial components mirror the phenotype of normal thymus. *Hum Pathol* 1984, 15: 378-384.
- 16- Musiani P., Maggiano N., Aiello F.B., Larocca L.M., Piontelli M.: Phenotypical characteristics and proliferative capabilities of thymocyte subsets in human thymoma. *Clinical immunology and immunopathology* 1986. 40: 385-392.
- 17- Aisenberg A., Wilkes B., Harris N.L., Frist W.H.: The predominant lymphocyte in most thymomas and in nonneoplastic thymus from patients with Myasthenia. Gravis is the cortical thymocyte. *Clinical immunology and immunopathology* 1985, 35: 130-136.
- 18- Kornstein M.J., Kay S.: B cells in thymomas. *Modern Pathology* 1990, Vol.3, No 1, 61-63.
- 19- Ruco P., Pisacane A., Pomponi D., Stoppacciano A., Pescarmona E., Rendina E.A., Santani A., Boraschi D., Tagliabue A., Uccin S., Baroni C.D.: Macrophages and interdigitating reticulum cells in normal human thymus and thymomas: immunoreactivity for interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Histopathology* 1990, 17: 291-299.

- 20- Masaoka, A., Monden Y., Nakahana K., Tanioka T.: Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981, 48: 2485-2492.
- 21- Pan C.C., Wu H.P., Yang C.F., Chen W.K., Chiang H.: The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: A study of 112 consecutive cases. *Hum.Pathol.* 1994 25: 893-899.
- 22- Kornstein M.I., Curran W.J., Turrisi A.T., Brooks J.J.: Cortical versus medullary thymomas: A Useful Morphologic Distinction? *Hum Pathol.* 1988. 19: 1335-1339.
- 23- Pescarmona E., Rendina E.A., Venuta F., Ricci C., Rucci L.P., Baroni C.D.: The prognostic implication of thymoma Histologic subtyping. A study of 80 consecutive cases. *Am J Clin Pathol.* 1990; 93: 190-195.
- 24- Quintanilla-Martinez L., Wilkins E.W., Ferry A.J., Harris N.L.: Thymoma-Morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunohistologic features: A study of 122 cases. *Hum Pathol* 1993, 24: 958-969.
- 25- Kirchner T., Schalke B., Alexander Marx and Hans Konrad Müller-Hermelink. Evaluation of prognostic features in thymic epithelial tumors. *Thymus* 1989, 14: 195-203.
- 26- Moll R., Franke W.W., Schiller D.L., Geiger B., Krepler R.: The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epitellia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
- 27- Fukai İ., Masaoka A., Haskimoto T., Yamakawa Y., Mizuno T., Tanomura O., Hirokawa K., Ueda R.: An immunohistologic study of the epithelial components of 81 cases of thymoma. *Cancer* 1992; 69: 2463-2468.
- 28- Chan W.C., Zaatori G.S., Tabei S., Bibb M., Brynes R.K.: Thymoma: An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol*; 82: 160-166.
- 29- Hadour F.M.: Cortical versus medullary thymomas. *Hum. Pathol* 1989 July Vol.20, No 7, 715-716.
- 30- Sandberg A.A.: The chromosomes and the cell cycle. Part 6, pg.156-192, in *Diagnostic cytology* (Ed) Koss L.G., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 4.Edition (1992).
- 31- Safalı M., Gedikođlu G., Celasun B., Finci R.: Flow cytometry/akım sitometrisinin patolojideki yeri. *Ankara Patoloji Bülteni.* 1992 cilt: 9(1): 92-106.



- 32- Kent M., Chandler R., Wachtel S.: DNA analysis by flow cytometry. *Cytogenet. Cell Genet.* 1988, 47: 88-89.
- 33-Koss L.G., Czerniak B., Herz F., Wersta R.P.: Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: A critical appraisal. *Hum Pathol* 1989, 20: 528-548.
- 34- Merkel D.E., McGuine W.L.: Ploidy, proliferative activity and prognosis. *Cancer* 1990, 65: 1194-1205.
- 35- El-Naggar A.K., Ayalo A.G., Abdu-Karim F.W., McLemore D., Ballance W.W., Garnsey L., Ro J.Y., Batsakis J.G.: Synovial sarcoma A DNA flow cytometric study. *Cancer* 1990. 65: 2295-2300.
- 36- Barlogie B., Raber M.N., Schumann J., Johnson T.S., Drewinko B., Swartzendruber D.E., Göhde W., Andreff M., Freireich E.J.: Flow cytometry in clinical cancer research 1983, September 43: 3982-3997.
- 37- Asamura H., Nekajima T., Mukai K., Noguchi M., Shimosato Y.: Degree of malignancy of thymic epithelial tumors in terms of nuclear DNA content and nuclear area. An analysis of 39 cases. *Am J Pathol* 1988, 133: 615-622.
- 38- Pollack A., El-Naggar A., Cox J.D., Ro J.Y., Şahin A., Komaki R.: Thymoma. The prognostic significance of flow cytometric DNA Analysis. *Cancer* 1992; 69: 1702-1709.
- 39- Kuo T.T., Lo S.K.: DNA Flow cytometric study of thymic epithelial tumors with evaluation of its usefulness in the pathologic classification. *Human pathology* 1993 July. Vol.24 No 7, 746-749.
- 40- Fujii Y., Hayakawa M., Nakahana K.: Thymus cells in myasthenia gravis: a two-colour flow cytometric analysis of lymphocytes. In the thymus and thymoma. *J Neurol* 1992, 239: 82-88.
- 41- Banez E.I., Krishnan B., Ansari Q, Carraway N.P., McBride R. 17 false aneuploidy in benign tumors with a high lymphocyte content: A study of Warthin's tumor and benign thymoma. *Hum Pathol* 1992, 23: 1244-1251.
- 42- Vilela D.S., Valien J.S.S., Moran M.A.G., Garcia F.I., Velasco J.R.R. Thymic carcinosarcoma associated with a spindle cell thymoma: an immunohistochemical study. *Histopathology* 1992, 21: 263-268.
- 43- Moran C.A., Travis W.D., Christenson M.R., Koss M.N., Rosai J.: Thymomas presenting as pleural tumors report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1992, 16(2): 138-144.

- 44- James C.L., Iyer P.V., Leong A.S.Y.: Intrapulmonary thymoma. *Human-pathology* 1992, 21: 175-177.
- 45- Fukayam M., Maeda Y., Funata N., Koike M., Saito K., Sakai T., Ikeda T.: Pulmonary and pleural thymoma. Diagnostic application of lymphocyte markers to the thymoma of unusual site. *Am J Clin pathol* 1988; 89: 617-621.
- 46- Kuo T.T., Lo S.K.: Thymoma: A study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Muller-Hermelink system. *Hum Pathol* 1993; 24: 766-771.
- 47- Wang L.S., Huang M.H., Lin T.S., Huang B.S., Chien K.Y.: Malignant thymoma. *Cancer* 1992; 70: 443-450.
- 48- Verley J.M., Hollmann K.H.: Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features and survival in 200 cases. *Cancer* 1985, 55: 1074-1086.
- 49- Baslo P.: Myastenia Gravis. *Nöroloji Sendrom Haziran* 1990, 86-91.
- 50- Penn A.S., Jaretzki A., Wolff A., Chang H.W. Tennyson V.: Thymic abnormalities: Antigen or antibody response to thymectomy in Myasthenia Graves *Ann.N.Y. Acad. Sci.* 377: 786-804, 1981.
- 51- Heimann A., Sneige N., Shirkhoda A., De Caro L.F.: Fine needle aspiration cytology of thymolipoma. A case report. *Acto cytologica* 1986 April, 335-339.
- 52- Pescarmona E., Giardini R., Brisigotti M., Callea F., Pisacane A., Baroni C.D.: Thymoma in childhood: a clinicopathological study of five cases. *Histopathology* 1992, 21: 65-68.
- 53- Favara B.E., Galliani C.A., Wakely P.E.: Advances in the care of the child with cancer the importance of histologic subclassification of tumors. *Cancer* 1986, 58: 426-441.
- 54- Pescarmona E., Pisacane A., Pignatelli E., Baroni C.D.: Expression of Epidermal and nerve growth factor receptors in human thymus and thymomas. *Histopathology* 1993, 23: 39-44.
- 55- Nomori H., Ishihara T., Torikata C.: Malignant grading of cortical and medullary differentiated thymoma by morphometric analysis. *Cancer* 1989, 64: 1694-1699.
- 56- Wick M.R.: Assessing the prognosis of Thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 521-2.

- 57- Rendina E.A., Pescarmona E.O., Venuto F., Nardi S., De Rosa G., Martelli M., Ricci C.: Thymoma: A clinico-pathologic study based on newly developed morphologic criteria. *Tumori* 1988, 74: 79-84.
  - 58- Perrone T., Frizzera G., Rosai J.: Mediastinal Diffuse Large-cell Lymphoma with Sclerosis. *Am J Surg Pathol* 1986, 10(3): 176-191.
  - 59- Morinaga S., Sato Y., Shimosato Y., Sinkai T., Tsuchiya R., Multiple Thymic Squamous Cell Carcinomas Associated with Mixed Type Thymoma. *Am J Surg Pathol* 1987, 11(12): 982-988.
  - 60- Dewes W., Chandler W.F., Gormanns R., Ebhardt G.: Brain Metastasis of an Invazive Thymoma. *Neurosurgery*. 1987, 20(3): 484-486.
- 



RESİMLER

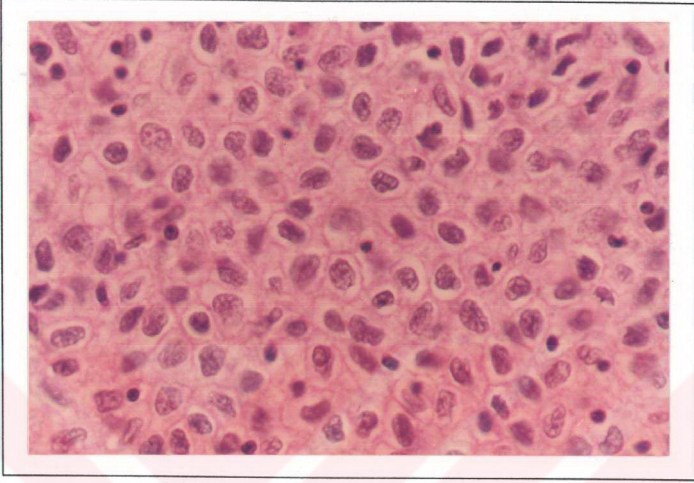


Resim 1. Olgularımızdan birine ait total olarak çıkarılmış, kapsüllü, timektomi materyali

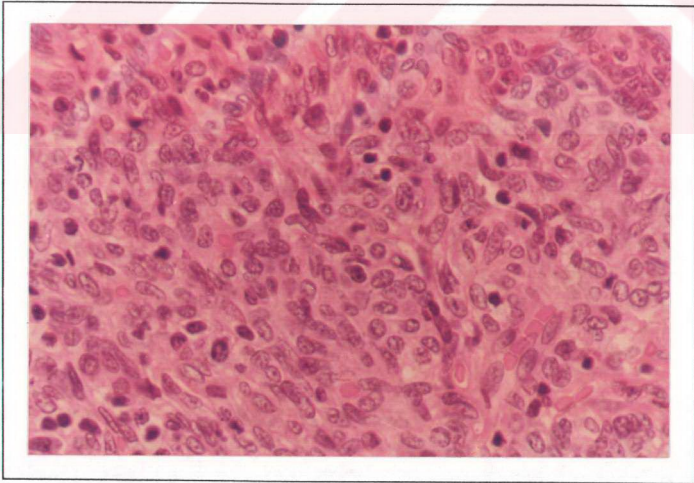


Resim 2. Aynı olgunun kesit yüzeyinde timoma için karakteristik lobule görünüm

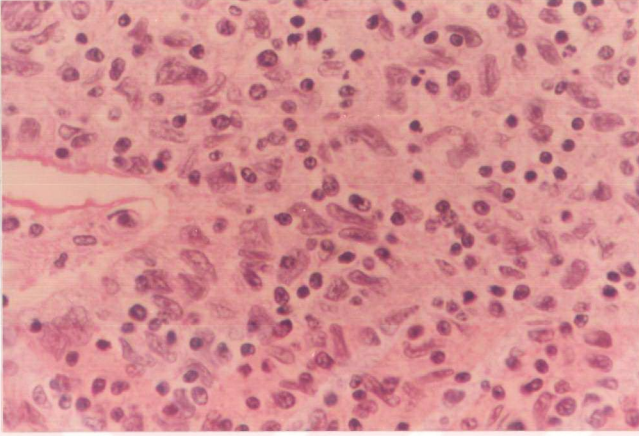




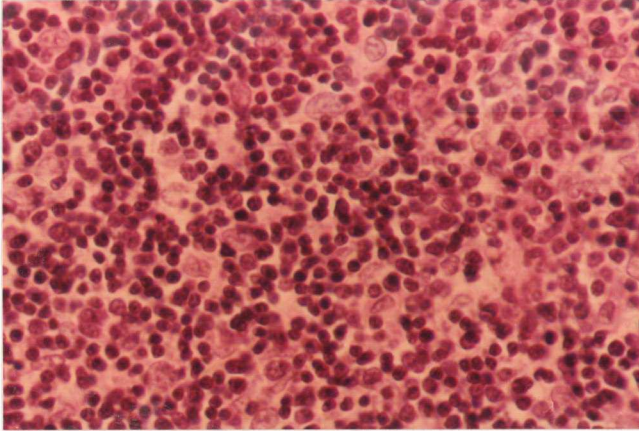
Resim 3. Kortikal tip timoma: Oval-yuvarlak çekirdekli, belirgin nükleollü, açık eozinofil stoplazmalı epitelyal hücreler görülmektedir (H-E x 500, B.9188/91)



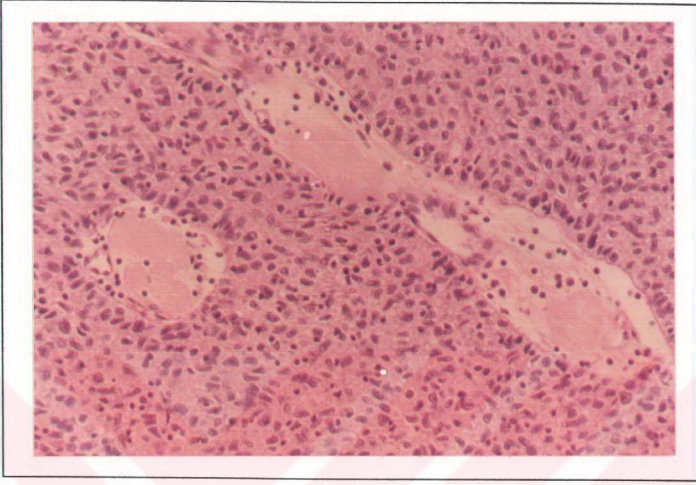
Resim 4. Meduller tip timoma: İğsi çekirdekli, nükleolleri seçilemeyen epitelyal hücreler izlenmektedir (H-E x 500, B.8133/94).



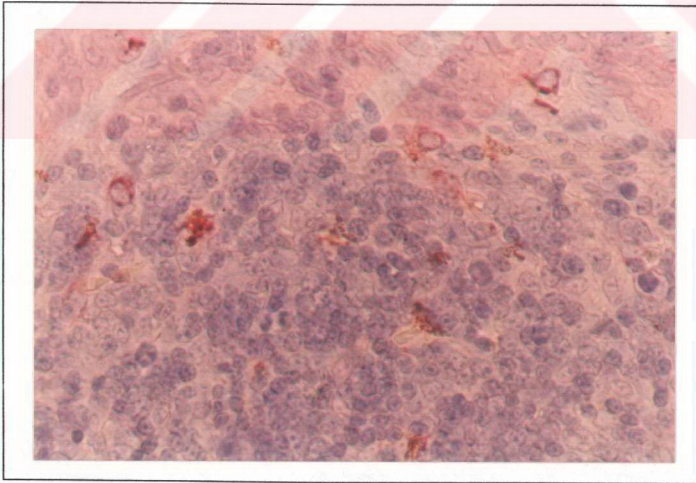
Resim 5. Mikst tip timoma: Kortikal ve meduller tipte epitelyal hücreler bir arada görülmektedir (H-E x 500, B.8228/85)



Resim 6. Kortikal üstünlüğü gösteren tip timoma: Bol lenfosit arasında seyrek kortikal tipte epitelyal hücreler seçilmektedir (H-E x 500, B.12022/92).

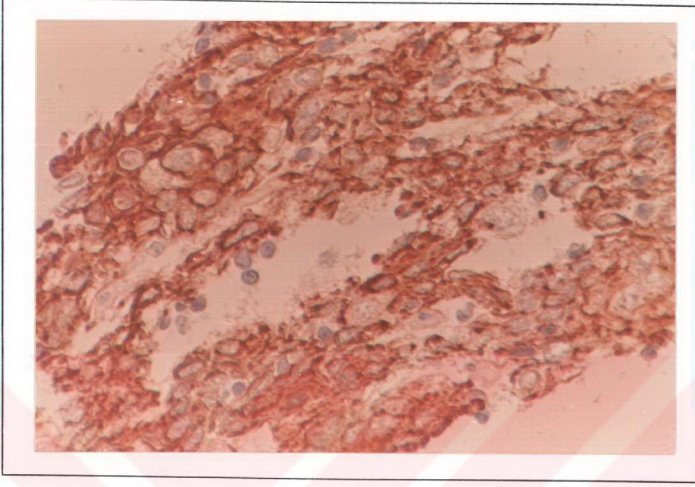


Resim 7. Kortikal tipteki epitelyal hücreleri perivasküler alanlar çevresinde palizadlanmalar yaptığı izlenmekte (H-E x 200, B.4522/90)

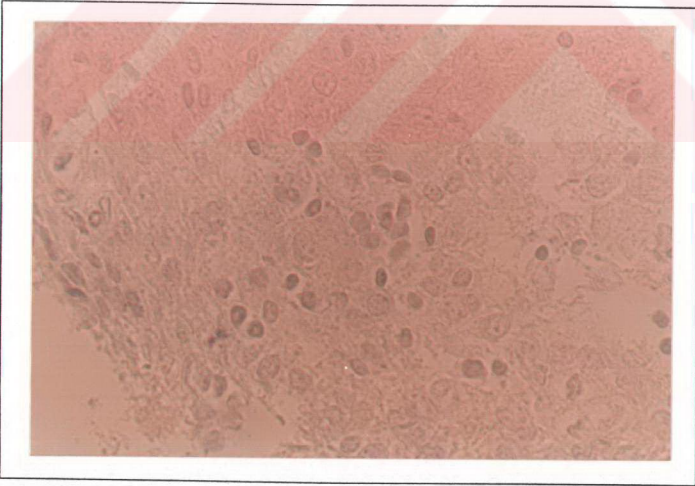


Resim 8. Lenfositler arasında yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile (++) boyanma gösteren kortikal tipte epitelyal hücreler görülmektedir (APAAP x 500, B.11795/91).

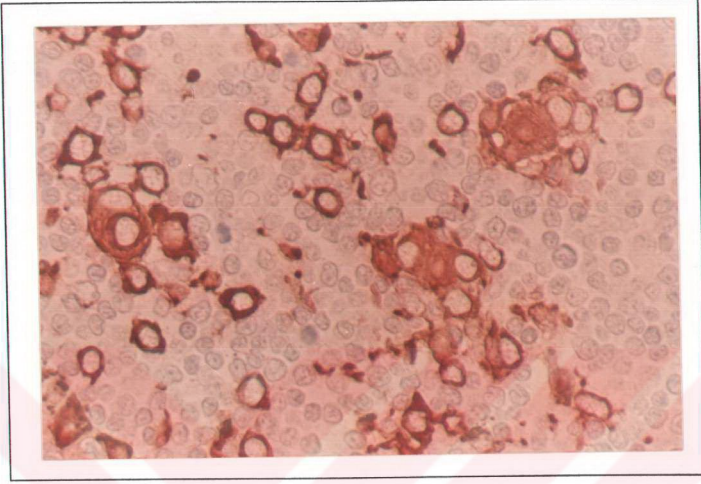




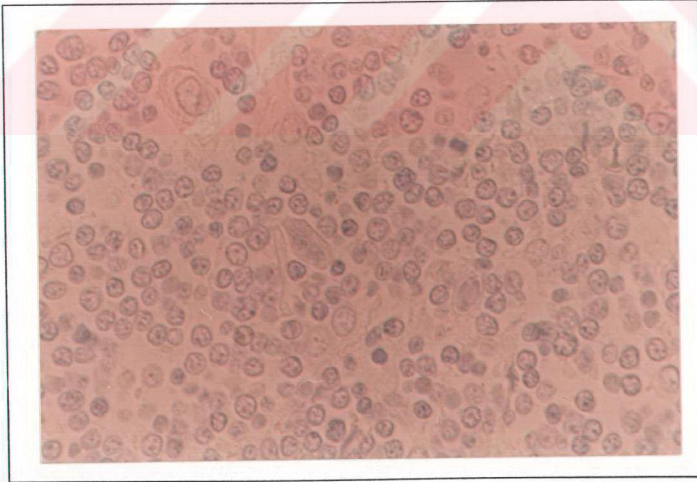
Resim 9. Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile (+++) boyanma gösteren kortikal tipte timoma olgumuza ait bir örnek (APAAP x 500, B.114/84).



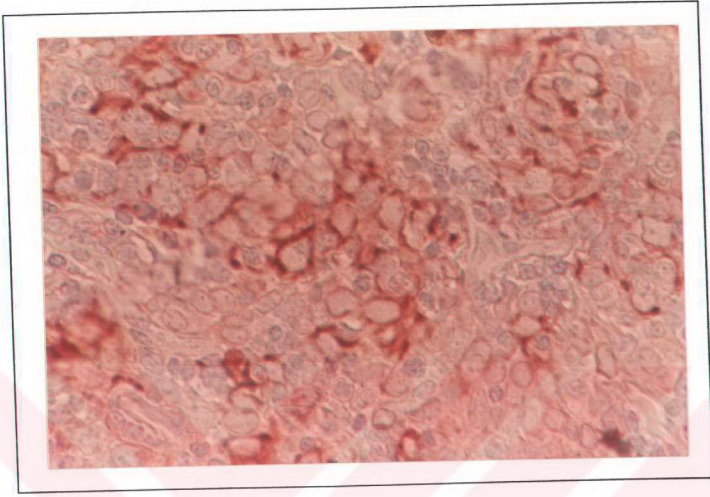
Resim 10. Aynı olguda düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile boyanma gözlenmedi (APA-AP x 500, B.114/84).



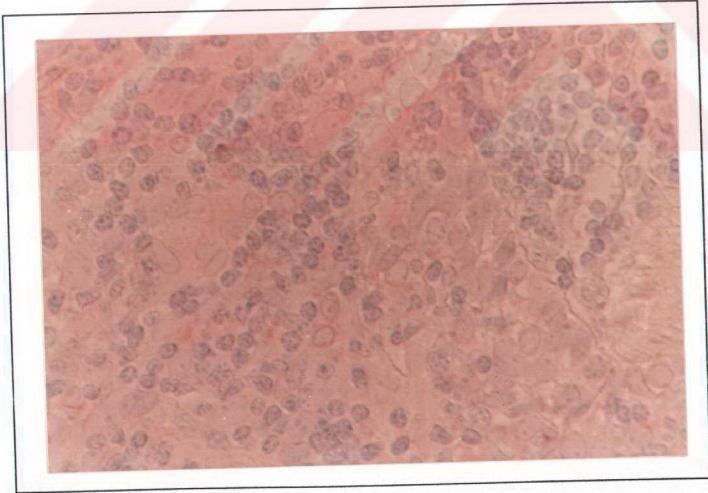
Resim 11. Kortikal üstünlüğü gösteren tip timoma olgumuzda yüksek molekül ağırlıklı keratin ile (+++) boyanma gösteren epitelyal hücreler (APAAP x 500, B.11058/85).



Resim 12. Aynı olguda düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile boyanma saptanmadı (APA-AP x 500, B.11058/85).

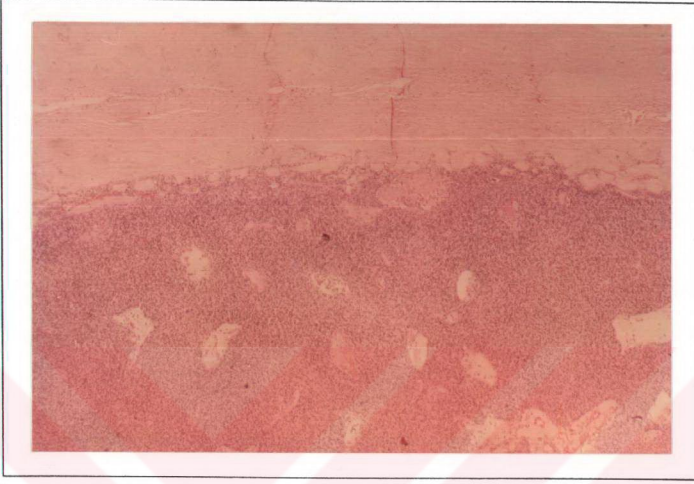


Resim 13. Kortikal tip timoma olgumuzda epitel hücrelerinde düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile (+ + +) boyanma görülmekte (APAAP x 500, B.7943/93).



Resim 14. Aynı olguda yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ile de (+) boyanma izlenmekte (APAAP x 500, B.7943/93).

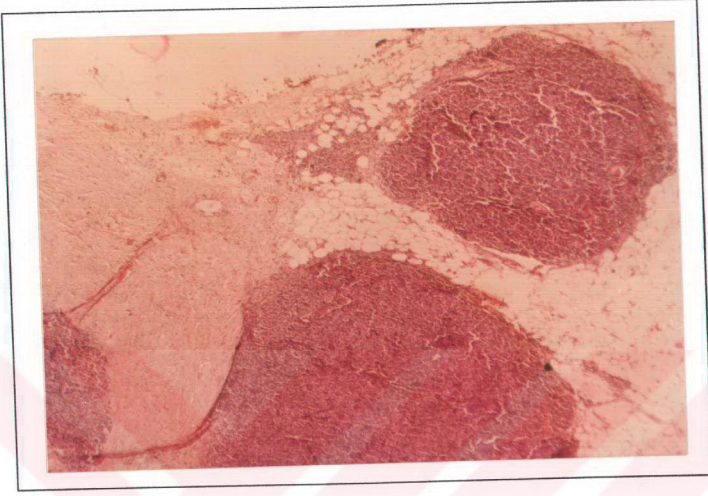




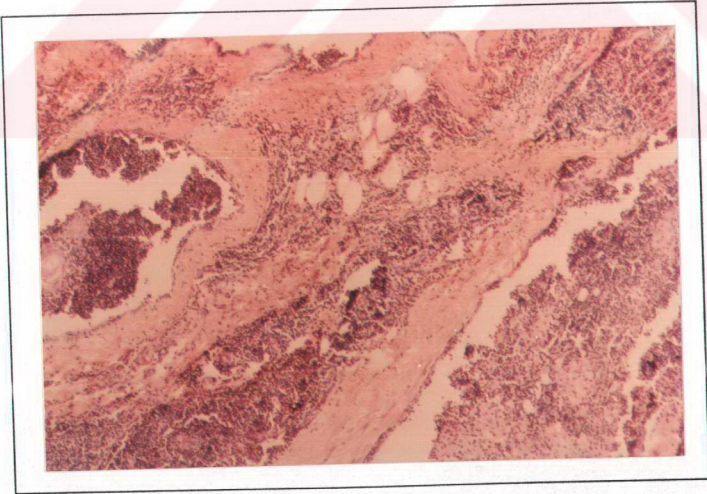
Resim 15. Kapsül invazyonu görülmeyen (Evre I) timoma olgumuza ait bir örnek (H-E x 32, B.8228/85).



Resim 16. Kapsül içine invazyonun görüldüğü (Evre II) timoma olgumuza ait örnek (H-E x 80, B.9589/87).



Resim 17. Peritumoral yağlı dokuya invazyonun görüldüğü (Evre II) timoma olgusu (H-E x 32, B.7943/93).



Resim 18. Evre III olgularımızdan birinde perikard dokusunda invazyon izlenmektedir (H-E x 80, B.12022/92).