

Yeni Görüşler Işığında Timomalar: (25 Vaka ile Literatürün Gözden Geçirilmesi)

Uzm.Dr.Mustafa Cihat AVUNDUK*,
Prof.Dr.Orhan M.BULAY**,
Prof.Dr.Şinasi YAVUZER***

Timomalar erişkinlerde tüm neoplasmlar içerisinde %1, mediastinal neoplasmlar içerisinde ise %20 oranında görünür. Mediasteninin, nörojenik tümörlerden sonra ikinci en sık rastlanılan neoplasmıdır (1,2). Anterosüperior mediastinal tümörler içerisinde birinci sıklıktadır (1-8). Sıklıkla anterosuperior mediastinumda yerleşim göstermesine karşın, mediastinumun diğer kısımlarında da gözlenebilir (1,5). Cins ayrımı yoktur (1). 3. ve 5. dekadlarda daha sık gözlenir. Ancak bütün erişkinlerde görülebilir. Nadiren pediatrik popülasyonda da izlenilir (2,9).

Timomalar malign ve benign timoma olarak ikiye ayrılır, malign timomalar da kendi aralarında; agresif davranan ve lokal invazyon gösteren Tip I timoma ve hücresel özellikleri ile agresif görünümde olan (Timik karsinoma) Tip II olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir (5). Daha önceleri Timik Hodgkin Hastalığı, seminoma, large cell lenfoma, carcinooid tümör ve karsinoma da timoma grubuna ilave edilmekteydi. Ancak çalışmalarda kesin olarak farklı antiteler oldukları anlaşılmıştır (4,5,10,11).

Timomalarda ilk tedavi cerrahi olmalıdır. Malign timomalar lokal yayılımları nedeniyle vital yapıları da etkileyebilir ve tamamen çıkarılmaları olanaksız olabilir. Bu hallerde mümkün olduğu kadar geniş rezeksiyon yapıp, postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır (1,5). Tip I malign timomada invazyon halinde cerrahi eksizyonu takiben radyoterapi uygulanmalı, uzak metastaz varlığı halinde ise kemoterapi de tedaviye eklenmelidir. Tip II malign timomada cerrahi tedavi ile birlikte radyoterapi uygulanmalı, massif lokal hastalık ve uzak metastaz halinde kemoterapi eklenmelidir (5).

Biz bu çalışmamızda mediastinal tümörler içerisinde önemli bir yer tutan timoma olgularını klinik, patolojik ve radyolojik yönleriyle inceledik.

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji ABD,

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi ABD,
ANKARA

MATERYEL VE METOD

1986-1991 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniğinde, timoma olarak izlenen ve opere edilen, klinik ve patolojik özelliklerini tam olarak elde edebildiğimiz 25 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakaların operasyon öncesi klinik ve radyolojik bulguları ile operasyon esnasındaki özellikleri Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi genel arşivinde saklanan dosyalarının incelenmesiyle öğrenildi. Vakaların yaş, cins, hangi semptomlarla polikliniğe başvurduğu, fizik muayene bulguları, radyolojik ve biyokimyasal özellikleri, tümörün hangi bölgede lokalize olduğu, operasyon esnasındaki özellikleri öğrenildi.

Cerrahi olarak çıkarılan operasyon materyalleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yeniden değerlendirildi. Makroskopik özellikleri için patoloji raporlarında belirtilen bulgular esas alınırken, arşivlenmiş HERNATOKSİLEN-EOZİN ile boyalı kesitleri ışık mikroskopunda tüm alanlar daha dikkatli taranarak tekrar gözden geçirildi. Bazı vakaların saklanan bloklarından yeni kesitler ve yeni boyamalar yapıldı. Bu yeni incelemelerde, mikroskopik notlardaki bulgulara yakın sonuçlar elde edildi. Makroskopik inceleme esnasında ölçülmüş boyutlardan yaklaşık hacimleri hesaplandı ve hacimlerin de küpkökleri alınarak çapları tesbit edildi. Ayrıca düzgün yüzey veya kapsül bulundurup bulundurmadıkları not edildi. Bazı vakalarda hazır preparatların yanı sıra, arşivde saklanan bloklarından yeni kesitler alınarak değişik alanların incelenmesi gereği duyuldu.

BULGULAR

Yaşları 14 ile 67 arasında değişen, 16'sı erkek, 9'u kadın 25 vakanın incelemeye alındı, izlediğimiz vakaların bir tanesi hariç, tüm hastalar en az bir semptom ile hastane polikliniğine geldiğinde, çeşitli radyolojik

görüntüleme yöntemleriyle mediastinal kitle bulundukları tesbit edilmiştir. Bir vakanın ise tesadüfen başka nedenlerle radyolojik incelemeler esnasında mediastinal kitlesi saptanmıştır. Vakalarımızda tesbit edilen semptomların çoğu basıya ait semptomlar olup, en sık görülenleri; nefes darlığı, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, öksürük, balgam, yutma güçlüğüdür. Ayrıca 5 benign timoma olgumuzda Myastenia Gravis'i düşündürecek çiğneme, yutma güçlüğü, çabuk yorulma, kas güçsüzlüğü gibi bulgular saptadık.

Radyolojik yöntemlerle ve operasyon esnasındaki bulgularla tümörlerin tamamının anterosüperior lokalizasyonlu olduğu belirlenildi. Tümör çapları 3 ile 7.4 cm arasında değişen (ortalama 6.3 cm) timoma olgularında olguların %76'sı düzgün yüzey veya kapsül bulundurmakta idi.

Mikroskopik inceleme sonunda 25 vakanın 11'i benign, 14'ü ise malign timoma olarak değerlendirildi. 8 malign timoma olgusunda kapsül veya düzgün yüzey varlığı saptandı. Ancak mikroskopik inceleme sırasında bu kapsüllerin tumoral hücreler tarafından infiltrate edildiği dikkati çekti. Kapsül bulundurmeyen ve çevre dokulara invazyon gösteren tüm olguların mikroskopik incelemesinde malignite kriterleri belirlenildi.

TARTIŞMA

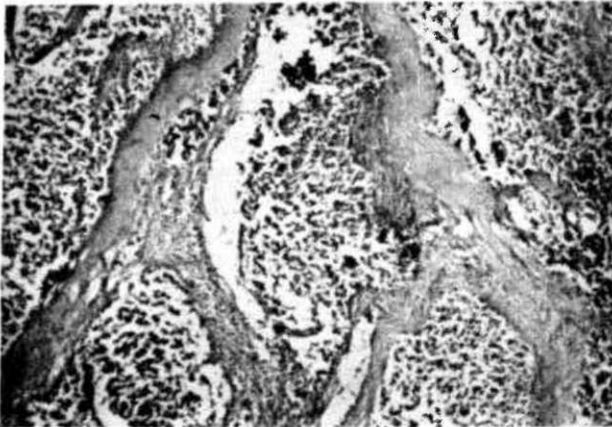
Eskiden timoma denilince timus glandından kaynaklanan tüm neoplazmlar aklı gelmekteydi. Oysa artık timik epitel kaynaklı tümörler timoma olarak adlandırılmaktadır. 5.dekattan itibaren yaşın artmasıyla birlikte timoma insidansının da arttığı bildirilmektedir. 20 yaşından önce nadiren görülen vakalarda ortalama yaş 48, kadın/erkek oranı ise 1 olarak tesbit edilmiştir (12). Serimizde benign timomalarda yaş ortalamasını 45, malign timomalarda ise 39 olarak tesbit ettik. Ayrıca en genç olgumuzun 14 yaşında olması dikkat çekiciydi.

Mediastinal tümörler içerisinde önemli bir yer tutan timoma olgularında bazı araştırmacılar ailevi insidansı

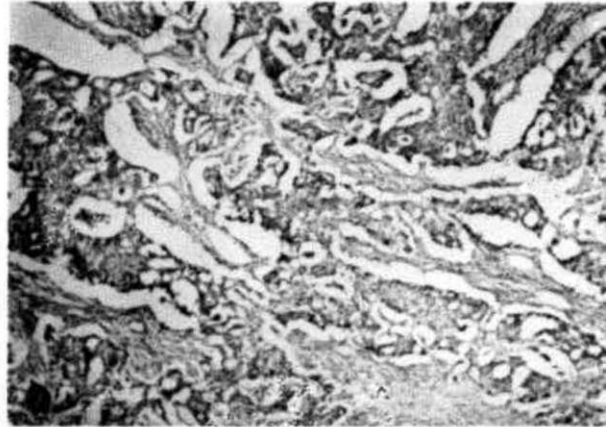
bulduğunu bildirmişlerdir (13). Çok küçük bir grup timomali olguyu izlediğimiz bu çalışmada ailevi insidansı saptayamadık.

Timomalar radyolojik olarak küçük, iyi sınırlı kitleden, bütün mediasteni tutan lobüle görünümü kitleye kadar değişen görüntü verebilir (2). Hastalar başlangıçta genellikle asemptomatiktir. İlk semptomlar sıklıkla tümörün lokal basısı sonucu ortaya çıkar (2,7). Vakalarımızda ilk olarak öksürük, nefes darlığı gibi nonspesifik bası semptomlarıyla polikliniklere başvurmuşlardır. Timomalara immünolojik mekanizmaların neden olduğu sistemik semptomlar eşlik edebilir. Bunlar arasında en sık gözlenenleri; myastenia gravis, hematopoietik anomaliler, dermatomyozitis, Sistemik Lupus Eritomatozis (SLE), Romatoid Artrit (RA) gibi immünolojik hastalıklar, myokarditler ve myopatiler, mucocutanoz candidiazis, büllöz dermatitler ile histiositozis X sayılabilir (1-6,8,12,14,15). Myastenia gravis'in yaklaşık %10 ile 50 hastada timoma ile birlikte olduğu bildirilmektedir (1,2). Myastenia Gravis'in belirtileri iskelet kasında güçsüzlük ile karşımıza çıkar, ilk belirtiler özellikle kranial sinirlerle innerve edilen ekstraoküler kaslarda gözlenir. Elektromyografik tetkiklerle ve tensilon testiyle kolaylıkla teşhis edilebilir (2). izlenen timoma vakalarının beşinde halsizlik, yutma ve konuşma güçsüzlüğü, kas güçsüzlüğü ile karakterize Myastenia Gravis bulgularının varlığı tesbit edildi. Uygulanan elektromyografik tetkiklerde proksimal kaslarda seyrek ve tetanik stimuluslarla Myastenik cevap elde edildi.

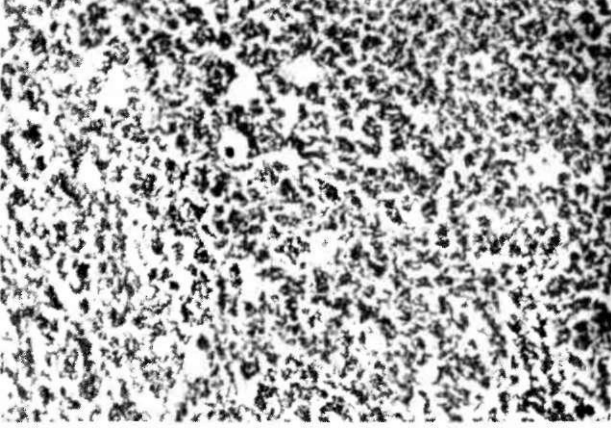
Timomalar makroskopik olarak iyi sınırlı, sert, koyu pembe neoplazmlar olarak tesbit edilir. Olgularımızda da izlediğimiz gibi ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir ve lobüllere ayrılmıştır (Şekil 1) (3,4,5,6,12). invaziv timomalarda çevre dokulara da yapışıklıklar tesbit edilir. Kesit yüzü fibröz trabeküllerle ayrılmış lobüle şekildedir, ancak bazen sıvı veya hücreli artıklarla dolu kistik boşluklar da gösterir (Şekil 2). Sık olmamakla birlikte



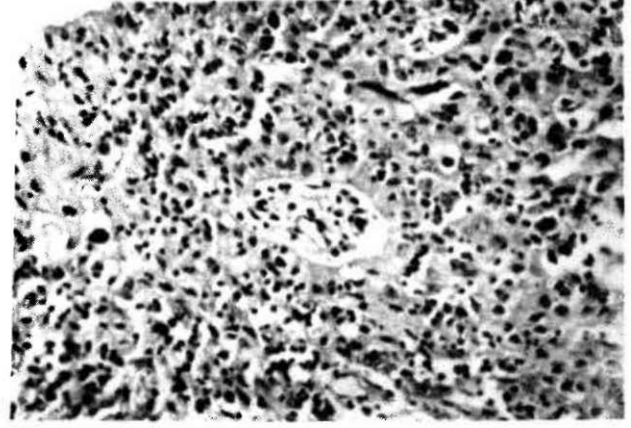
Şekil 1. ince fibröz septalarla ayrılmış alanlarda timik epitel hücreleri ve lenfositler görülmekte. Fibröz septalarla ayrılmış lenfoepitelyal alanlar makroskopik düzeydeki lobüler görünümün mikroskopik yansımasıdır (HEx40).



Şekil 2. Malign epitelyal timoma olgumuzda, epitel hücrelerinin yer yer glandüler dizelerim göstererek, büyüklü küçüklü kistik yapılar oluşturdukları izlenmekte (HEx40).



Şekil 3. Lenfoid timoma olgumuzda, geniş alanlarda yoğun lenfoid hücreler içerisinde, az miktarda soluk eozinolitik boyanmış epitel hücreleri görülmekte. Ayrıca timomalarda nadir olarak tanımlanan "Stary Sky" benzeri alanların varlığı da seçilmekte (HEx100).



Şekil 4. Tip II malign timoma olgumuzda, hiperkromatik, pleomorfik, yer yer de mitoz bulandıran epitel hücrelerinin damar çevresindeki tek sıralı dizilenimi görülmekte (HEx200).

küçük nekrotik odaklarla internal veya periferik kalsifikasyonlar bulundurulabilir. Bir olgumuzda kalsifikasyon odakları, diğer olgularımızda da kanama ve kistik boşalma alanları tesbit edildi. Tümör çapı 1.7 cm'den 20 cm'ye kadar değişebilir (3,4). Timoma olgularının yarıdan fazlası 5-10 cm arasında çap gösterir (12). Vakalarımızın ortalama çapları bu sınırlar içerisinde, 6.3 cm olarak belirlendi. Makroskopik görünümüne göre timomalar invaziv veya non-invaziv olarak ikiye ayrılabilir. Non-invaziv olanları daha sık olarak gözlenir (1).

Timomaların mikroskopik özellikleri timusu oluşturan değişik elemanlarla yakından ilişkilidir (10). Neoplastik epitel hücreleri ile değişik miktardaki non neoplastik lenfositlerden oluşmuştur (3,4,5,6,12). Timomalardaki histolojik tanı genellikle histolojik olarak egemen elemana ve epitel elemanlarının şekline göre konulur (6,8,10,12). Buna göre;

1. Lenfoid timoma: En sık görülen histolojik tiptir. Fibröz septalarla ayrılmış alanlarda follikül ve germinal merkez oluşturmeyen lenfoid hücrelerin arasında az sayıda saydam, bol stoplazmalı, bazen iğ şeklinde epitel hücreler görülür (Şekil 3).

2. Spindle (iğsi) hücreli timoma: iğsi hücrelerin epitelial olduğu görülmektedir, iğ hücreleri girdaplar oluşturabilir, bazı alanlarda kribriform yapıdadır veya mikrokistikdir. En fazla kalsifikasyon gösteren histolojik tiptir.

3. Epitelial timoma: Yassı veya kübik karakterdeki epitel hücreleri lobülün periferik kısmında veya damarlar çevresinde şeritler ve kordonlar tarzında dizilir. Stoplazmaları saydamdır ve çok az mitoz gösterirler. Bazı otörlere göre bu epitel hücreleri Myastenia Gravis'ten sorumludur. Epitelial sahada Hassal Korpuskülleri de görülebilir (Şekil 2).

4. Yalancı rozet yapan tip: En az rastlanılan gruba oluşturur. Herhangibir lümen olmaksızın merkezi bir alan etrafında yerleşen epitelial hücrelerden oluşur. Nöroepiteliallarla karışır.

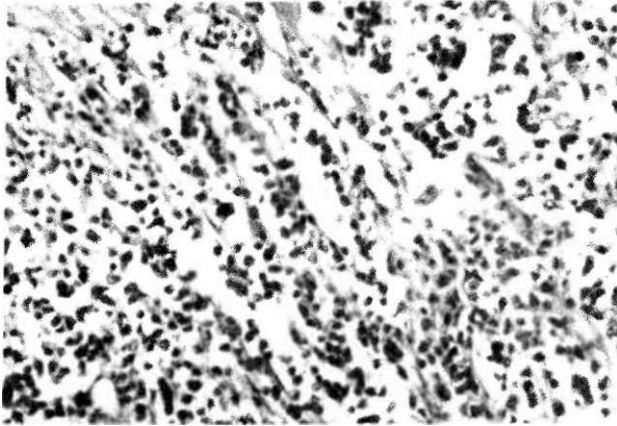
5. Lenfoepitelial timoma: Lenfositik ve epitelial hücreleri yaklaşık eşit miktarda bulundurulur. Epitelial hücreler yuvarlak-oval, veziküler nükleusludur (6,10).

Daha önceleri granümatöz tip timoma ve seminomatöz tip timomanın da tarifleri yapılmış (10) ancak, granümatöz timomaların aslında timusun Hodgkin Hastalığı (5,6,11), seminomatöz timomanın da timusa yakın bir yerde yerleşen embrioner artıklardan gelişen mediastinal seminoma olguları olduğu anlaşılmıştır (1,5,7,16,17). Bu nedenle bu çalışmaya timusun Hodgkin Hastalığı ve seminorna olguları dahil edilmemiştir.

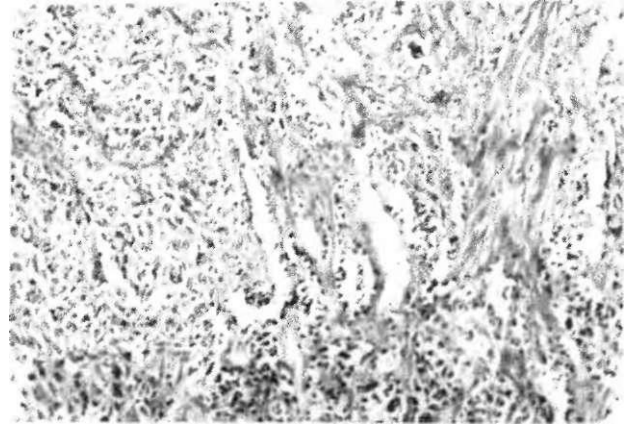
Timomaların yaklaşık %20-30'unu malign timomalar oluşturur ve bunlar da Tip I ve Tip II olmak üzere ikiye ayrılır. Serimizde vakaların %54'ünü malign timomaların oluşturduğunu belirledik.

Tip I malign timoma: Klinik, morfolojik ve sitolojik özellikleri diğer timomalara benzer ancak, agresiv davranırlar ve lokal invazyon, plevral veya perikardial invazyon ile uzak metastaz gösterir.

Tip II malign timoma: Hüresel özellikleri ile invaziv görünümünden dolayı bazı otörlerce timik karsinoma olarak adlandırılmıştır (Şekil 4,5,6). Myastenia gravis ve diğer paratınik sendromları asla göstermezler. Yassı hücreli karsinoma, lenfoepitelial benzeri karsinoma, sarkomatoid karsinoma, şeffaf hücreli karsinoma, bazaloid karsinoma, mukoeptidermoid karsinoma, küçük hücreli karsinoma ve küçük hücreli-yassı hücreli karsinoma olarak tiplere ayrılabilir. Lenfoepitel-



Şekil 5. Başka bir malign timoma tip II, lenfositler ve plazma hücreleri gibi kordonlar şeklinde üzelenimi izlenmekle (HEx200).



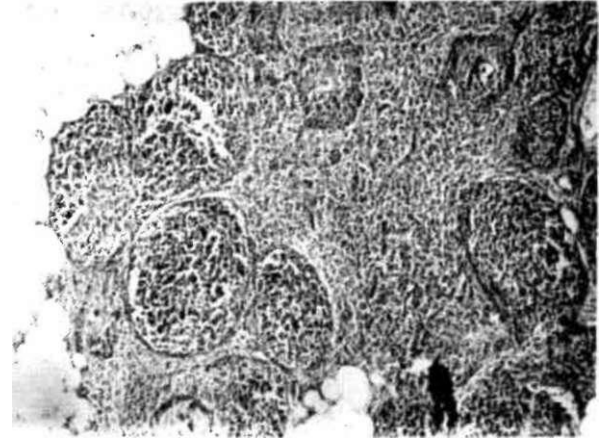
Şekil 6. Atp.K, hiperplaziyolu, malign epitelium hücreleri ile lenfosit hücrelerle birlikte çevre dokulara invazyonu görülmekte (HEx40).

yoma benzen formu diğerlerine göre daha kötü prognozudur (5,18).

Seride 14 adet Tip II malign timoma izlenmesine karşın hiç Tip I malign timoma belirlenmemiştir. Tip II olarak kabul edilen olgularda operasyon sırasında %42.8 oranında izlenen invazyon bulgularına ek olarak histolojik görünümü de tipik karsinom özellikleri görülmekteydi. Bu grupta dikkati çeken bir özellik Myastenia Gravis bulgularının hiçbir vakada izlenmemesiydi. Diğer timoma vakalarımızda agresif davranış, lokal metastaz ve invazyon saptanılmadığından Tip I malign timoma olamayacaklarına karar verildi.

Kapsüllü benign timomalarda prognoz cerrahi eksizeyonu takiben epitelial hücreler ve lenfositlere bağlıdır. Nüks %2'yi geçmez. Tip I malign timomada prognoz cerrahi eksizeyonun tam yapıp yapılmadığına ve invazyonun derecesine bağlıdır. Minimal invazyon gösteren tümörlerde prognoz ensapsüle timomalar gibi iyi iken, gross invazyon ve implantasyon gösteren vakalarda prognoz kötüleşir. Tip II malign timomalarda prognoz oldukça kötüdür (5). Myastenik semptomların bulunmasının prognozda etkili olmadığı tesbit edilmiştir (4,5).

Serimizde iki adet timik hiperplazi olgusu izledik. Bilindiği gibi timik hiperplazi iki morfolojik formda karşımıza çıkar. Birincisinde vakalarımızda gözlediğimiz gibi glandin hücresel elemanlarında tümüyle bir artış mevcuttur. Gland genişlemiş ve ağırlığı artmıştır, ikinci formda ise glandin çap ve ağırlıkça artmasıyla birlikte germinal merkezleri aktif lenfoid folliküller belirgin hale gelmiştir. Germinal merkezlerin belirgin olarak izlendiği ikinci formdaki bir olgumuzda da (Şekil 7) tesbit ettiğimiz gibi Myastenia Gravis bulguları hiperplaziye eşlik edebilir (12).



Şekil 7. Timik hiperplazi olgumuzda, timik üsta germinal merkezleri belirgin reaktif folliküller görülmekte (HEx40).

Timik karsinoid daha önceleri timoma olarak düşünülen ancak farklı bir klinikopatolojik antitedir. Ön barsak derivativesi olan timik nöroendokrin hücrelerden oluşmuştur (19). Timik karsinoid vücudun diğer bölgelerindeki karsinoid tümörlere eşlik edebilir. MEA Tip I ve HA'nın bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir (5,12). Timik karsinoidde endokrin hücreler gözlenmezken, bazı vakalarda Cushing sendromunun eşlik ettiği gözlenilmiş ve bunlarda da oldukça agresif klinik gidiş saptanmıştır (6,12,19-21). Timik karsinoidin morfolojik özellikleri akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer (5,12). Cerrahi eksizeyonla tedavi edilir (12).

Makroskopik olarak matür yağ dokusu ve belli belirsiz timus dokusunun seçilebildiği timolipoma ile bunun malign varyantı timoliposarkoma olguları da bildirilmektedir (5,6,12,22). Bir literatürde de ektopik hamartromatöz timus glandında ekstraskelateal osteosarkoma bildirilmiştir (23).

KAYNAKLAR

1. Hardy JD, Eving HP. Mediastinum. In: Glenn W, ed. Thoracic and Cardiovascular Surg, 1983:407-37.
2. Davis RD, Oldham HN, Sablston DC. The Mediastinum. In: Sablston DC, Spencer FC, eds. Surgery of the Chest. WB Saunders Comp, 1990:495-535.
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease: WB Saunders Comp, 1989:1268-71.
4. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW. Thymoma: a clinicopathologic review. Cancer 1987; 60:2727-43.
5. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. CV Mosby Comp 1989:350-6.
6. Rosai J. Tumors of Thymus. Atlas of Tumor Pathology: Armed Forces Institutes of Pathology, 1975.
7. Shields TW. Primary Tumors and Cysts of the Mediastinum. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery, Philadelphia: Lea&Febiger, 1989:10986-123.
8. Verley JM and Hollman K. Thymoma. Cancer 1985; 1:1074-86.
9. Whittaker LD and Lynn HB. Mediastinal tumors and cysts in the pediatric patient (symposium on surgery of the chest). Surg Clin North Am 1973; 53(4):893-904.
10. Bulay OM, Yilmaz H. Timomalar. Ankara Univ Tıp Fak Mec 1975; 18:831-52.
11. Kejler AR and Castleman B. Hodgkin's disease of the thymus gland. Cancer 1973; 33:1615-23.
12. Klssane JM, Anderson WAD. Anderson's Pathology: The Mosby Comp 1985:1352-71.
13. Wick MR, Scheithauer BW, Dines DE. Thymic neoplasia in two male sblings. Mayo Clin Proc 1982; 57:653-6.
14. Bramwell HN and Burns BF. Histiocytosis X of the thymus in association with myastenia gravis. Am J Clin Pathol 1986; 86:224-7.
15. Kirkpatrick CH, Windhorst DB. Mukocutaneous candidiasis and thymoma. Am J Med 1979; 66:939-45.
16. Bush S, Martinez A, Bagshaw MA. Primary Mediastinal Seminoma. Cancer 1981; 48:887-92.
17. Teifke A, Heintz A. The extragonadal seminoma: a differential diagnosis for mediastinal growth. Rontgen-biatter 1989; 42(11):462-4.
18. Hartman CA, Poth C, Minck C, et al. Thymic carcinoma; Report of five cases and review of literature. J Cancer Res Clin Oncol 1990; 116(1):69-82. '
19. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE. Primary mediastinal carcinoid tumors. Am J Surg Pathol 1982; 6:195-205.
20. Gerl H, Knappe G, Rohdew et al. Cushing's syndrome in CRF producing mediastinal carcinoid. Dtsch Med Wochenschr 1990; 115:332-6.
21. Rosai J, Higa E, Davie JM. Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. Cancer 1972; 29:1075-83.
22. Havliek F, Rosai J, A sarcoma of thymic stroma with features of liposarcoma. Am J Clin Pathol 1984; 82:217-24.
23. Valderrama E, Kahn LB, Wind E. Extraskelatal osteosarcoma arising in an ectopic hamartomatous thymus. Cancer 1983;51:1132-7.