

Timik Maligniteler (Sınıflama, Evreleme, Preoperatif Değerlendirme, Tanı Yöntemleri)

Thymic Malignancies (Classification, Staging, Preoperative Evaluation, Diagnostic Methods)

Dr. Yusuf KAHYA, Dr. Cabir YÜKSEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Timik tümörler sıklıkla timik epitelden kaynaklanmakla birlikte en sık görülen timik epitelyal tümör timomadır. Timoma aynı zamanda anterior mediasteninin en sık primer tümörüdür. Geleneksel olarak timoma için en sık kullanılan evreleme sistemi Masaoka-Koga'dır. Son yıllarda Uluslararası Timik Maligniteler İlgi Grubu "International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)" ve Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma Grubu "International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)" timik maligniteler için TNM evreleme sistemini önermişlerdir. Timomalar sağkalm beklentisi oldukça yüksek ve tedaviye yanıt açısından yüz güldürücü sonuçlar verebilen patolojilerdir.

Anahtar Kelimeler: Timik malignite, evreleme, preoperatif değerlendirme.

SUMMARY

Although thymic tumors often arise from the thymic epithelium, the most common thymic epithelial tumor is thymoma. Thymoma is also the most common primary tumor of the anterior mediastinum. Traditionally, Masaoka-Koga staging are the most commonly used staging system for thymoma. In recent years, The "International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)" and the "International Association for Lung Cancer Association (IASLC)" proposed the TNM classification as a recommendation for thymic malignancies. Survival expectation and response to the treatment are quite high in thymomas.

Keywords: Thymic malignancy, staging, preoperative assessment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Cabir YÜKSEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: yukselcabir@hotmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.039

GİRİŞ

Timus bezi, anterior mediasten yerleşimli hücresel bağışıklıktan sorumlu bir yapıdır. Timik tümörler en-der görülmesine karşın anterior mediasten tümörle-rinin %50 kadarını oluşturur. Temel olarak dört ana grupta incelenir. Bunlar; epitelyal hücreli tümörler (timomalar ve timik karsinomlar), nöroendokrin kö-kenli tümörler, timolipomalar ve diğerleridir (nörob-lastom, ganglionöroblastom, malign melanom, timik hemanjiom ve miyoid tümörler). Geniş bir hetero-jenite göstermelerine karşın timoma ve timik karsi-nomlar en sık görülen histolojik alt tiplerdir.

EPİTELYAL HÜCRELİ TİMİK TÜMÖRLER

Timik tümörler sıklıkla timik epitelden kaynaklan-makla birlikte en sık görülen timik epitelyal tümör timomadır. 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)] tarafından revize edil-miş haliyle yayımlanan timik tümör sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir⁽¹⁾.

TİMİK TÜMÖRLERDE PREOPERATİF DEĞERLENDİRME VE TANISAL YÖNTEMLER

Timik tümörler için preoperatif testler diğer torasik cerrahi prosedürler ile aynıdır. Pulmoner fonksiyon testleri, kardiyak risk sınıflamaları, fonksiyonel du-

Tablo 1. WHO’nun timik tümörler için histopatolojik sınıflaması.

Epitel kaynaklı tümörler	
Timoma	Tip A, Tip AB, Tip B1, Tip B2, TipB3
Timik Karsinom	Düşük gradeli timik karsinom İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom Bazaloid karsinom Mukoepidermoid karsinom Castleman hastalığı ile beraber olan büyük hücreli karsinom Papiller adenokarsinom Musinöz adenokarsinom Sarkomatoid karsinom Kötü diferansiye karsinom Hepatoid timik karsinom Anaplastik/andiferansiye karsinom Yüksek gradeli timik karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Kötü diferansiye yassı hücreli karsinom Adenoskuamöz hücreli karsinom Berrak hücreli karsinom
Timusun Nöroendokrin Tümörleri	Tipik karsinoid Atipik karsinoid Küçük hücreli karsinom Büyük hücreli karsinom
Adipöz doku kaynaklı tümörler	Timolipoma Timoliposarkom
Timusun diğer tümörleri	Timik hemanjiom Nöroblastom ve ganglionöroblastoma Malign melanom Miyoid tümörler Lenfoid tümörler

rumlar için fizyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Timomaların yaklaşık %50-70'i çeşitli sistemik/paraneoplastik hastalıklar ile beraberdir. Timomalar ile beraber en sık paraneoplastik sendrom myastenia gravis olup, timomaların %30-50'sinde bulunur. Hastalarda myastenia gravis tanısının olması halinde preoperatif medikal düzenlemenin yapılması için nöroloji konsültasyonu gereklidir. Peroperatif myastenik komplikasyonları asgaride tutmak içinse preoperatif intravenöz immnglobulin (IVIG) ve/veya plazmaferezis planlanmalıdır⁽¹⁾.

Mediasten hastalıklarında kullanılan invaziv ve noninvaziv tanısal yöntemlerden önceki bölümlerde detaylı bahsedildiği için bu bölümde genel bir değerlendirme yapılacaktır. Timomada preoperatif görüntülemelerden; IV kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans götüntüleme (MR), pozitron emisyon tomografisi (PET) sıklıkla kullanılmaktadır. BT'de timomalar genellikle homojen, iyi sınırlı, oval, yuvarlak ya da lobule konturlu solid yumuşak doku kitleleri şeklinde olurlar. Genellikle timusun şeklini bozarlar. Büyük timomalarda kistik dejenerasyon ve nekroz gelişebilir. Kapsülde ya da kitlenin içinde kalsifikasyon olabilir. Timoma ile komşu yapılar arasındaki yağ planının korunması lokal invazyon olmadığını düşündürse de görüntüleme ile minimal invazyon varlığı tespit edilemeyebilir. İnvazyonun kesin bulguları arasında mediastinal yapıların sarılması, yağ planlarının infiltrasyonu, kitle ile akciğer parankimi arasında irregüler sınır sayılabilir. Plevral kalınlaşma, nodülarite ve efüzyon da invazyon olduğunu gösterir. MR, rutin olarak kullanılmaz, özellikle vasküler ve toraks duvarı invazyonunu göstermek için kullanılmaktadır. MR'da timomalar T1 hipointens, T2 hiperintens sinyalli homojen ya da heterojen kitleler olarak görüntülenirler⁽²⁾.

Timomada evreleme ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından flor-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET-BT diğer toraks malignitelerinde olduğu gibi sıklıkla kullanılmaktadır. FDG PET-BT, timomanın metabolik aktivitesinin ortaya koymasının yanı sıra tüm vücut görüntülenmesiyle uzak organ metastaz taramasına olanak verir. FDG PET-BT, intratorasik ve ekstratorasik lenfojen ve hematogen metastazların belirlenmesinde, tek başına yapılan BT görüntülemenden daha doğru sonuç vermekte olup, neoadjuvan tedavi yanıtını belirlemek ve prognoz tayini yapmak konusunda da başarılıdır. Postoperatif dönemde yapılan takiplerde özellikle ileri i evre ve/veya inkomplet cerrahi yapılabilmiş timoma hastalarında nüksler daha sık görülmekte olup, FDG PET-BT, BT görüntü-

lemede gözden kaçabilecek küçük rezidü/lokal nüks kitlelerin saptanmasında ve bu esnada tekrar cerrahi düşünülen hasta grubunda intratorasik ve ekstratorasik metastazların gösterilmesi sayesinde cerrahi yöntem veya alternatif tedavi seçimi konusunda etkin rol oynamaktadır⁽³⁾. Timusun nöroendokrin tümörleri için oktreotid sintigrafisi (tümör dokusunda yer alan somatostatin reseptörlerinden dolayı) kullanımını preoperatif değerlendirme ve takip için değerlidir⁽⁴⁾. Anterior mediastinal yerleşimli lenfoma, germ hücreli tümörler ve timus hiperplazisi, radyolojik olarak timoma ile benzer görüntüyü verebilir. Bu patolojilerin tedavisi birbirinden farklı olduğu için cerrahi rezeksiyon kararı verilmeden önce tanısal yaklaşımlarla lezyondan uygun miktarda doku elde edilecek şekilde biyopsi yapılması en doğrusudur. Literatürde biyopsiye bağlı tümör yayılımını destekler nitelikte veri yoktur. Ancak radyolojik bulgular timoma ile uyumlu ise rezektabl ve operabl olgularda (neoadjuvan tedavi planı da yok ise) biyopsiye gerek olmadan cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Tanı için ince iğne aspirasyon biyopsisi/trucut biyopsi uygulanabileceği gibi daha invaziv yöntemler olan mediastinotomi, videotorakoskopik yaklaşımlar ve ileri mediastinoskopi yöntemleri de kullanılabilir⁽⁵⁾.

TİMOMA

Timoma, her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama görülme yaşı 53'tür. Görülme sıklığı yaşamın 5. ve 6. dekatında pik yapar. Genellikle erişkinlerde görülür; çocuklarda nadirdir. Görülme sıklığı açısından cinsiyet farklılığı gözlenmez. Timomalar erişkinlerdeki mediastinal kitlelerin %20'sini oluşturur. Timomaların %95'i anterior mediasten yerleşimlidir. Timomalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte vakaların yaklaşık %20-30'unda öksürük, göğüs ağrısı, disfaji, ses kısıklığı, süperior vena kava sendromu gibi baskıya bağlı semptomlar olur. Timomalara %30-40 oranında otoimmün hastalıklar eşlik eder. En sık görülen paraneoplastik sendrom Myastenia Gravis (MG)'tir. MG'ten sonra en sık eşlik eden diğer immün hastalıklar, kırmızı hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemidir⁽⁶⁻⁸⁾.

SİNİFLAMA VE EVRELEME

Timik tümörlerin histopatolojik sınıflandırması oldukça tartışmalı olup, tarihsel süreç içinde önemli ölçüde evrim geçirmiştir⁽⁹⁻¹⁴⁾. Günümüzde standart histolojik sınıflandırma sistemi WHO sınıflandırmasıdır. Dadmanesh ve ark. bu sınıflandırmayı tanımladığında: timomaların, neoplastik epitel hücrelerinin morfolojik görünimleri ile non-neoplastik lenfosit-

ler karşısında göreceli oranların sınıflaması olarak yorumlamışlardır. Buna göre; Tip A, yetişkin hayatının timik hücrelerini temsil eden “atrofik timus” teriminin baş harfi ile; B tipi, fetüsün ve bebeğin biyolojik olarak aktif timusunu temsil eden “biyoaktif” teriminin baş harfi ile Tip C ise karsinoma teriminin ilk harfi ile temsil edilir⁽¹²⁻¹⁴⁾.

WHO HİSTOLOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Tip A Timoma

Tip A, tüm timomaların %4-19’unu oluşturur ve ortalama yaş 61 olup, daha ileri yaşlarda görülürken cinsiyet farkı göstermezler. Olguların %24’ünde myastenia gravis (MG) vardır. Genellikle enkapsüle/kapsüllüdürler. Kesit yüzeyleri krem-beyaz, belli belirsiz nodülerdir. Tümör hücreler iğsi ya da oval görünümündedir. Eşlik eden lenfositler az miktardadır. Beş ve 10 yıllık sağkalım %100 olarak kabul edilmektedir^(7,8).

Tip AB Timoma

Tip AB, sık görülen timoma tiplerindendir (%15-43). Ortalama yaş 55 olup, erkeklerde biraz daha sık görülür. Olguların %14’üne MG eşlik eder. Lenfositlen fakir Tip A ile lenfositlen zengin Tip B’nin oluşturduğu kombine timomalardır. Bu komponentlerin oranları değişkendir. Tip B alanlarında küçük poligonal epitel hücreleri izlenir. Genellikle enkapsüle/kapsüllüdürler. Kesit yüzeylerinde multipl nodüller seçilir. Olguların büyük bir kısmı Masaoka evre I-II’dir ve 5-10 yıllık sağkalım %81-100 olarak bildirilmektedir^(15,16).

Tip B1 Timoma

Tip B1, tüm timomaların %6-17’sini oluşturur. Ortalama yaş 41-47 olarak bildirilmektedir. Cinsiyet ayrımı yoktur. Olguların %18-56’sında MG görülür. Normal timus dokularından güçlükle ayrılan bir histolojik yapıya sahiptir. Timik kortekse benzer alanlar ön plandadır. Lenfoid hücrelerden çok zengindir. Epitel hücreler dağılmış haldedir, gruplar oluşturmaz. Medüller diferansiasyon alanları da içerir, Hassal korpüskülleri izlenebilir. Lobüler bir gelişim paterni sergiler. Genellikle iyi sınırlı ve ince fibröz kapsüllü, kesiti gri beyaz renktedir; kistik yapılar, hemorajik ve nekrotik alanlar içerebilir. Olguların büyük çoğunluğu Masaoka evre I-II dir. İnvazyon sık görülmez, metastaz nadirdir. On yıllık sağkalım Masaoka evre I ve evre II’de %90’ın üzerindedir. Ayrıcı tanısında, normal timüs dokusu, tip B2 timoma ve lenfoblastik lenfoma önemlidir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Tip B2 Timoma

Tip B2, timomaların %18-42’sini oluşturur. Ortalama yaş 47-50 olup, 13-97 yaşları arasında izlenir. Cinsiyet ayrımı yoktur. MG %30-82 olguda vardır. Hasta genellikle lokal semptomlarla başvurur. Ender olarak vena cava superior sendromuna yol açar. Enkapsüle/kapsüllü ya da sınırları belirsiz olabilir. Diğer tiplere göre invazyon daha sıktır. Kesit yüzeyinde sarımsı kahve renkte sert kıvamlıdır; fibröz septumlarla bölünmüş nodüllü görünümündedir. Büyük, poligonal timik epitel hücrelerinin oluşturduğu timomalardır. Tümör hücreleri, normal timik korteksin büyük veziküler nükleuslu, nükleollü hücrelerine benzer; dağınık bir ağ oluşturan bu hücrelere lenfositler eşlik eder; lenfositler genellikle epitel hücrelerinden daha yoğun miktardadır. Masaoka evresi tip A, AB ve B1 timomalara göre daha ileri olabilir. Olguların %19-49’u Masaoka evre III’dedir. Orta derecede malignite potansiyeli olup, %11 olguda metastaz görülebilir. Histolojik olarak Tip B1 ve B3 timomadan, lenfoblastik lenfomadan ayrılmaları gerekir⁽⁸⁻¹¹⁾.

Tip B3 Timoma

Tip B3, tüm timomaların %7-25’ini oluşturur. Ortalama yaş 45-50’dir. Cinsiyet ayrımı yoktur. MG olguların %30-77’inde izlenir. Hastalarda lokal semptomlar ve nadiren vena cava superior sendromu görülebilir. Tip B3 timoma orta büyüklükte yuvarlak ya da poligonal hücrelerin oluşturduğu bir tümördür. Bu hücreler hafif derecede nükleer atipi gösterirler. Lenfositler yoğun değildir; minör komponenti oluştururlar. Tümör ince fibröz ve hyalinize septumlarla bölünen lobüllerden oluşur. Tümör hücreleri solid ya da epidermoid görünümde tabakalar oluşturur. Tip B2 timoma ve daha düşük oranda timik karsinom ile kombinasyonları görülebilir. Nadiren fokal anaplazi içerir ve “anaplazili B3 timoma” adını alırlar. Genellikle kapsülsüz olup, mediastinal ve çevre organ infiltrasyonu yaparlar. Kesit yüzeyi sert, gri-beyaz nodüllüdür; kistik yapılar, kalsifikasyon izlenebilir. İleri evre olgular, diğer timoma tiplerinden daha sık görülür. Olguların %38-66’sı Masaoka evre III, %6-26’sı evre IV’dedir. B3 timoma hemen daima invazivdir ve orta derecede malignite potansiyeli taşır. Uzak metastaz %20 oranında izlenir. On yıllık sağkalım %50-70’dir. Ayrıcı tanısında Tip B2 timoma, skuamöz hücreli karsinom yer alır. Tip B2’de lenfositler daha yoğun, epitel hücreleri daha dağınıktır. Hafif nükleer atipi B3 timomada varken skuamöz karsinomda bu atipi daha belirgindir ama intraepitelial immatür lenfositler skuamöz karsinomda bulunmaz⁽¹⁷⁻²¹⁾.

KLİNİKOPATOLOJİK EVRELEME SİSTEMLERİ

Timik tümörlerin evreleme sistemine ilişkin çok kez yenileme önerisi olsa da Masaoka-Koga sistemi geçmişten günümüze en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Bu evreleme sistemi klinikopatolojik bir sınıflandırmadır. Ancak orijinal Masaoka evreleme sistemi önerisi 96 olgu, Koga modifikasyonunun ise yalnız 79 olgunun gözden geçirilmesine dayandığını unutmamak gerekir^(22,23). Son yıllarda, IASLC ile işbirliği içinde olan ITMIG, dünyanın dört bir yanından toplanan 10.808 timik tümör olgusunu gözden geçirilmesine dayanan yeni bir TNM (Tümör, Node ve Metastaz) sınıflandırması önermiştir. Amerikan Kanseri Komitesi “American Joint Committee on Cancer (AJCC)” ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği “Union for International Cancer Control (UICC)”, bu teklifi kabul ederek güncel kullanıma sunmuşlardır. Nodal metastazın genel olarak timik tümörlerde ve özellikle timomalarda nadir görülen bir durum olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sistematik lenf nodu (LN) örnekleme, timik tümörlerin tedavisinde standart bir uygulama değildir. Ancak Japon Timus Araştırmaları Derneği “Japanese Association for Research of the Thymus (JART)” kayıtlarına göre LN tutulumu %2 oranında timoma, %27 oranında timik karsinom ve %28 oranında nöroendokrin tümörde saptanmıştır⁽²⁴⁾. Bu bilgiler ışığında, Masaoka Koga evreleme sisteminde yer verilmeyen N faktörü, IASLC evreleme sisteminde yer alır hale gelmiştir.

MASAOKA-KOGA EVRELEME SİSTEMİ

Masaoka-Koga evreleme esası, çevresel lokal invazyon durumunu göstermeye dayanmaktadır ve lenf nodu metastazının önemi ve evrelemedeki belirleyiciliği daha azdır. Temel ilkeleri basit olsa da mikroskobik ve makroskobik invazyon ile çevre yapıları bağlanma arasında ayırım yapmak özellikle zordur. Ayrıca, lokal tümör invazyonunun ve uzak yayılımın diğer sorunlarını da açıklayamamaktadır (Tablo 2).

Masaoka evre I tümörleri, tümörün kapsülü içinde sınırlıdır. Ek olarak, eğer kapsülün tamamen yok olduğu alanlar varsa, tümörün çevre yağ dokusunu invaze etmemiş olması gerekir. Masaoka IIA'da mikroskobik transkapsüler invazyon varken Masaoka IIB'de peritimidik yağlı dokulara makroskobik invazyon; mediastinal plevra veya perikarda invazyon olmadan gözle görülür yapışıklık söz konusudur. Plevra veya perikarda, mikroskobik olarak kanıtlanmış peritimidik invazyon ile rezeksiyon gerektiren yapışıklık olduğunda. (mediastinal plevra veya perikardın fibröz katmanına mikroskobik invazyon olmadan). Normal timusa veya timomayı saran çevre yağlı dokulara gözle görülür invazyon mevcuttur (mikroskobik olarak kanıtlanmış).

Masaoka III, primer tümörün aşağıdaki dokulardan herhangi birine invazyonu: Mediastinal plevranın mikroskobik tutulumu (kısmen tutulum veya elastin tabaka invazyonu); Perikardın mikroskobik tutulumu (kısmi fibröz tabaka tutulumu veya seröz tabaka invazyonu); Akciğer parankimine veya visseral plevranın dış elastin tabakasına, mikroskobik olarak gösterilmiş direkt invazyon; Frenik veya vagal sinir invazyonu (mikroskobik olarak gösterilmiş, yapışıklık yeterli değil); Büyük vasküler yapılara invazyon veya tutulum (mikroskobik olarak gösterilmiş); Akciğer veya komşu organlara yapışıklık (fibröz bant gibi) mediastinal plevra veya perikard invazyonu varsa (mikroskobik olarak gösterilmiş).

Masaoka IVA plevral veya perikardiyal metastaz. Mikroskobik olarak doğrulanmış, primer tümörden ayrı, visseral veya parietal plevrayla, perikardiyal veya epikardiyal yüzeylerle ilişkili nodüller.

Masaoka IVB Lenfojen veya hematojen metastaz. Herhangi bir düzeyde lenf nodu tutulumu (örneğin; ön mediastinal, intratorasik, aşağı/ön servikal lenf nodları, diğer ekstratorasik lenf nodları). Uzak metastaz (örneğin; ekstratorasik ve servikal peritimidik bölgenin dışı) veya pulmoner parankimal nodüller

Tablo 2. Masaoka-koga evrelemesi.

Evre	Tanımsal Kriterler
I	Enkapsüle tümör. Çevre yağ dokusunu invaze etmemiş
IIA	Mikroskobik transkapsüler invazyon
IIB	Peritimidik yağ dokusuna makroskobik invazyon. Plevra ve perikarda yapışıklık
IIIA	Büyük damarlara invaze olmadan komşu organ makroskobik invazyon (perikard, akciğer)
IIIB	Büyük damarlar ile birlikte frenik, akciğer, plevra, perikard invazyonu
IVA	Plevral veya perikardiyal metastazlar
IVB	Lenfojen veya hematojen metastazlar

(pleval implantlar olmadan) Masaoka sistemi, timoma çalışmalarına dayanarak önerildi; ancak ITMIG, timik karsinomlar için kullanımını da içine alarak sınırları genişletti. Masaoka evreleme sisteminin sınırlamalarından bazıları, patolojik değerlendirmeye büyük ölçüde bağımlı olmasından dolayı klinik evrelemede faydalanılması zayıf kalmıştır. Pratik makroskopik görünümle sınıflama yetersizdir, patolojik sonuçlar ile değerlendirmeye dayalıdır. Diğer eksiklikler arasında, kolayca rezeke edilebilecek plevra ve perikard invazyonları ile unrezektable olan aort ve ana pulmoner arter invazyonlarını aynı havuzda, evre III olarak birlikte kabul etmesi sayılabilir.

ITMIG/IASLC TNM EVRELEME SİSTEMİ

Tek tip bir evreleme sistemindeki eksiklik sadece klinik bakımından farklılıklara yol açmaz, aynı zamanda araştırma standartları ve sonuçlarında da önemli değişkenliklere yol açabilir. Bu zorlukların üstesinden gelmek için, daha sağlam ve yaygın olarak uygulanabilir bir evreleme sistemine ihtiyaç olduğu açıkta. 2009 yılında, ITMIG ve IASLC bu konuyu ele almak için bir ortaklık kurdu. Bunun için ITMIG üyesi olan klinisyenlerin katılımını sağlayarak, retrospektif veritabanı doğru bir prognostik sistem oluşturmak için gerekli olan geniş uluslararası veri kaynağını sağladı. Timus araştırmalarında aktif olan diğer uluslararası kuruluşlarla birlikte, ITMIG ve IASLC, 105 kurum ve 10808 hastayı kapsayan dünya çapında ortak bir veritabanı oluşturdu. 2663 (tüm hastaların %25'i) hasta eksik veri nedeni ile dışlandı. Bu hastaların çoğu ilk olarak 2000-2010 arasında tedavi gören göreceli olarak güncel hasta grubu idi. Veriler de 8084 hasta patolojik evre, 5232 hasta da klinik evre ile değerlendirilen, 8145 hasta da sağkalım ve 4732 hasta da nüks görülen hastalar ile oluşturuldu. Bir TNM evreleme sistemi geliştirildi ve sekizinci TNM evreleme kitapçığına dahil edilmesi için AJCC ve UICC'ye önerildi⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Önerilen IASLC/ITMIG evreleme sistemi ilk 2014 yayınlandı. En büyük önemi T tanımlayıcısı, lokal tümör invazyonunu değerlendirirken, nodal veya uzak metastazlar timik tümörler için nadirdi. N ve M tanımlayıcıları ise hasta verileri sadece JART gelen hastalar ile oluşturulduğundan yetersiz bir gruptu⁽²⁸⁻³⁰⁾.

T TANIMLAYICILARI

T1 Tanımlayıcısı

Tümör kapsül içerisinde veya kapsül dışında ise anterior peritimidik yağ dokusuna çıkmış tümör olarak tanımlanır. Hem nüks olma olasılığı hem de sağkalım oranlarında tutarlı bir fark olmadığından Masaoka-

Koga sınıflamasında karşılığı evre 1 ve evre 2 (2a ve 2b)'yi kapsamaktadır (Resim 2)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

T2 Tanımlayıcısı

T2 seviyesine dahil edilen tek anatomik yapı olan perikardın direkt parsiyel veya tam kat invazyonu ile ilişkilidir (Resim 3). Perikard mediastinal plevradan sonra en sık tutulan mediastinal yapıdır. Perikardiyal tutulumun doğrulanması için patolojik evrelemede mikroskopik inceleme gerektirir. Klinik evrelemede perikard tutulumunu tam olarak doğru gösterecek radyolojik inceleme yoktur. Veritabanının analiz sonuçlarına göre sağkalım beklentisi mediastinal plevra tutulumuna göre kötü, ancak vasküler tutulum, akciğer, göğüs duvarı ve firenik sinir tutulumuna göre daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽²⁸⁻³⁰⁾.

T3 Tanımlayıcısı

Akciğer, göğüs duvarı, firenik sinir, brakiosefalik ven, süperior vena cava, ve ekstraparikardiyal pulmoner vasküler yapılara invazyon göstermesi T3 olarak tanımlanmıştır (Resim 4). Masaoka-Koga evrelemede karşılığı evre 3 olarak olmaktadır⁽²⁸⁻³⁰⁾.

T4 Tanımlayıcısı

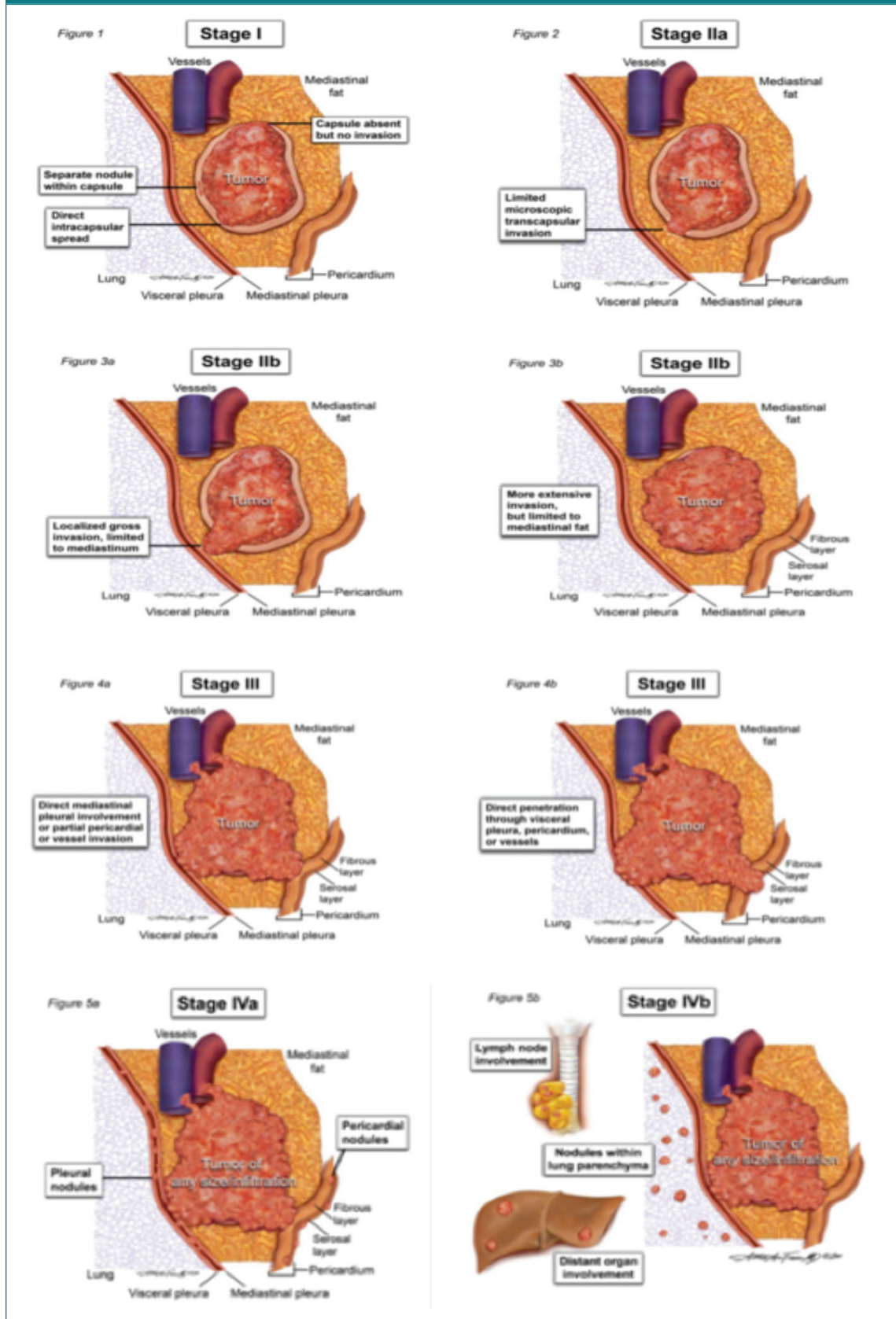
Torasik aortaya ve dallarına, ana pulmoner artere, trakeaya, özofagusa ve miyokardiyuma invazyon göstermesi T4 grubuna dahil edilmiştir (Resim 5). Bu grubun içerisinde sağkalım ve nüks oranları benzerdir. Yine Masaoka-Koga karşılığı evre IV'dür (Tablo 3)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

N TANIMLAYICISI

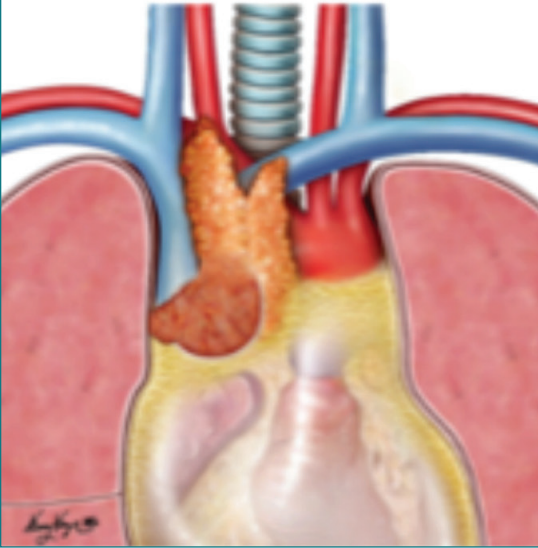
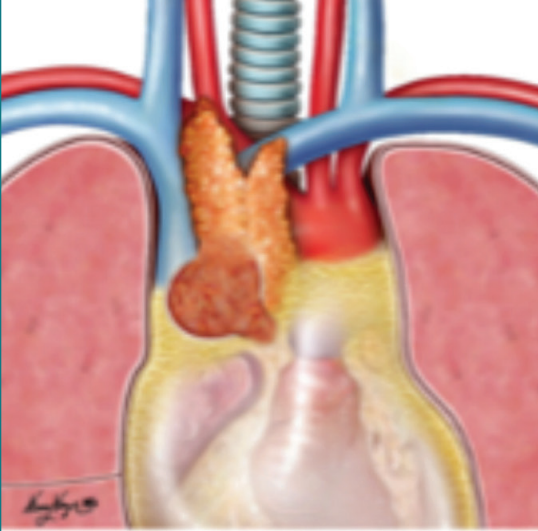
Lenf nodu (N) tanımlayıcısı üç bileşenden oluşur. N0 lenf nodu metastaz yokluğunu gösterirken, N1 ve N2 içinde bulunan ilgili lenf nodlarını temsil eder. N1 komşu peritimidik lenf nodları metastazlarını, N2 ise derin intratorasik, servikal metastatik lenf bezlerini ifade eder. Veritabanının analizi sonucunda, herhangi bir R rezeksiyon durumunda N1 durumunun beş yıllık sağkalımının %69, N2 durumunun %47 olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca, N durumunun daha objektif değerlendirmek için ekstended rezeksiyon sırasında en az 10 lenf bezi diseksiyonu önerilmektedir (Tablo 4)⁽³⁰⁻³³⁾.

M TANIMLAYICI

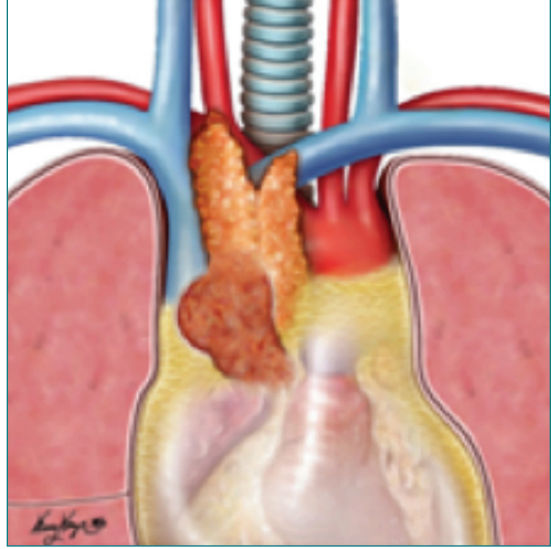
M0 hastalık metastaz yokluğunu gösterirken, M1 iki gruba ayrılır. M1a, plevral ve perikardiyal metastazları içerir. M1b ise pulmoner intraparakankimal tümör nodüllerini ve ekstraparikardiyal uzak metastazları gösterir. Hasta veri tabanı retrospektif olup hasta sayısı oldukça az idi. M1a ve M1b hastalığına ait va-

Resim 1. Timik tümörler ITMIG TNM evreleme şeması⁽¹⁹⁾.

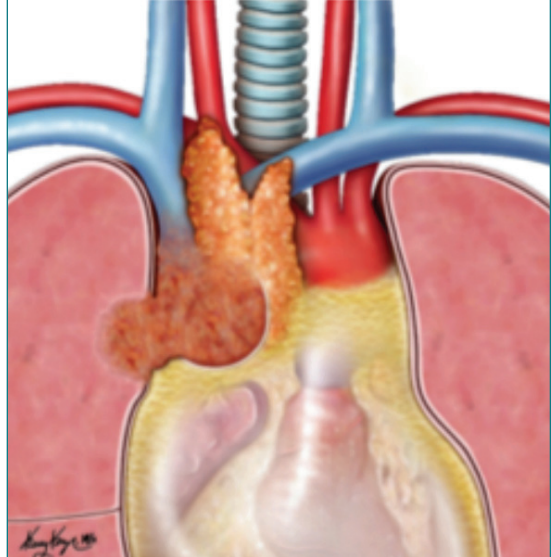
Resim 2. T1a tümör enkapsüle ve kapsül invazyonu sonrası anterior peritimidik yağ dokusuna invaze T1b: Mediastinal plevraya invaze (Carter BW. Benveniste MF, Madan R, et al. IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms. RG 2017; 37: 758-76).



Resim 3. T2 tanımlayıcısı perikard invazyonu. (Carter BW. Benveniste MF, Madan R, et al. IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms. RG 2017; 37: 758-76).



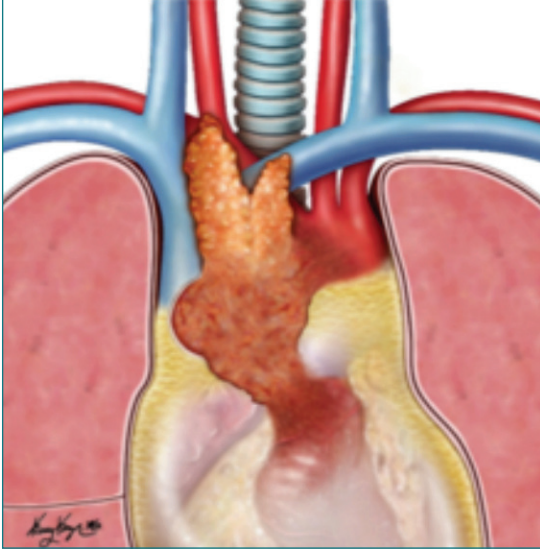
Resim 4. Büyük vasküler yapılar, firenik sinir, toraks duvarı ve akciğer invazyonu T3 havuzunda toplanır. (Carter BW. Benveniste MF, Madan R, et al. IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms. RG 2017; 37: 758-76).



kaların cerrahi dışı hastalar olduğu düşünülüyordu. Herhangi bir R rezeksiyon ve lenf nodu metastazı olmayan hastalar arasında M1a hastalığı ve M1b hastalığı karşılaştırıldığında, beş yıllık sağkalım tahminleri sırasıyla %71 ve %56; saptanmıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ek olarak, M1b'li hastalar için genel ölüm oranı M1a hastalığı olan hastalara göre daha kötüydü %45 ve %31 (Tablo 5)⁽³¹⁾.

Tüm bu kanıtların ışığında IASLC ve ITMIG grupları, AJCC ve UICC'nin hazırladığı 8. evreleme sistemini önermiştir (Tablo 6).

Resim 5. T4 miyokard, aort, ana pulmoner arter yapılarına invazyon. (Carter BW, Benveniste MF, Madan R, et al. IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms. RG 2017; 37: 758-76).



TİMOMA TEDAVİSİ

Timik tümörlerin tedavisine ilişkin ayrıntılı anlamıdan diğer bölümlerde bahsedilmiştir. Timoma da evreye göre tedavi yöntemlerini özetleyecek olursak;

Evre I: Neoadjuvan veya adjuvan tedaviye gereksizsiniz komplet rezeksiyonu,

Evre II: Yüksek riskli timoma gruplarında adjuvan radyoterapi seçeneği akılda tutularak komplet rezeksiyon,

Evre IIIA: Direk cerrahi veya neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi, bu periyodu takiben adjuvan tedavi,

Evre IIIB: Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi kombinasyonunu içerir. Teknik olarak mümkünse cerrahi sonrasında cisplatin bazlı kemoterapi ve radyoterapi. Bulky tümörler için ardışık kemoradyoterapi tedavi öngörülmelidir,

Evre IVA: Evre III gibi tedavi edilir ancak cerrahi uygulanacak ise metastazlarının rezeksiyonunun yapılması esastır,

Evre IVB: Aslında kesin, belirlenmiş bir tedavi şeması yok. Hasta bazlı düşünülerek yaklaşılmalıdır. Nüks olgularda cerrahi ve kemoradyoterapi, medikal inoperabl veya unrezekektabl hastalarda cerrahi dışı tedavi düşünülmelidir⁽³⁴⁻³⁸⁾.

TİMİK KARSİNOMLAR

Timik karsinomlar, nadir tümörlerdir ve kötü bir prognoza sahiptirler, hemen her zaman agresif bir gidiş sergilerler. İnsidansı yaklaşık olarak on milyonda 1-3'tür. On yıllık sağkalımı %45 ile %65 arasında değişmektedir. Timus tümörlerinin %10'dan azını oluşturlar. Timomalara eşlik eden paraneoplastik sendromlar timik karsinomlarda sık görülmez. Timik karsinomlar, WHO; Timik Epitelyal Tümörler Çalışma Grubu'nun ilk önerisinde Timoma Tip C olarak adlandırılmış; ancak 2004 yılında kitap halinde yayınlanan sınıflamada bu terim yerini timik karsinomlara bırakmıştır. Timik karsinomların morfolojileri timusa özgü değildir; diğer organların karsinomlarına benzerler. Timomalara eşlik eden immatür T lenfositler timik karsinomlarda gözlenmez. En sık görülen tip skuamöz hücreli karsinomdur. Diğer organların skuamöz hücreli karsinomları ile ortak özellikler sergiler; keratinize ya da non-keratinize olabilir. Sıklığı Asya'da daha yüksektir. Lokal semptomlar ve vena cava superior sendromuna yol açar. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da görülür. Makroskopik olarak kapsüllü değildirler, timomaların karakteri olan internal fibröz septalar ve nodülasyon timik karsinomlarda görülmez. Sert invaziv kitleler oluşturlar, sıklıkla nekroz ve kanama içerirler. Akciğer karsinomu metastazı en önemli ayırıcı tanıyı oluşturur. Timik karsinomlar invaziv timomalara göre daha fazla metastaz yapma eğilimindedirler. İnvazif timomaların sadece %5'i uzak metastaz yaparken timik karsinomların %50-65'i tanı anında metastatik bulunmuştur. Uzak metastaz veya lenfadenopati var-

Tablo 3. T tanımlayıcısı.

Tümör (T) Tanımlayıcısı	
T1a	Enkapsüle veya kapsülü geçen tümör. Anterior peritimidik yağ dokusuna taşmış
T1b	Mediastinal plevra invazyonu
T2	Perikard invazyonu
T3	Akciğer, frenik sinir, göğüs duvarı, brakiosefalik ven, vena cava superior, ekstraparikardiyal pulmoner vasküler yapılara invazyon
T4	Torasik aorta ve dalları, ana pulmoner arter, trakea, özofagus ve miyokard invazyonu

Tablo 4. N tanımlayıcısı.

Lenf Nodu (N) Tanımlayıcısı	
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Anterior (peritimik) lenf nodu metastazı
N2	Derin intratorasik veya servikal lenf nodu metastazı

Tablo 5. M tanımlayıcısı.

Metastaz (M) Tanımlayıcısı	
M0	Metastaz yok
M1a	Plevral veya perikardiyal metastatik nodüller
M1b	Pulmoner intraparankimal metastatik nodüller, ekstratorasik uzak organ metastazları

Tablo 6. Timomalarda 8. evreleme.

Evreleme Grupları	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Herhangi T	N1	M0
	Herhangi T	N0, N1	M1a
IVB	Herhangi T	N2	M0, M1a
	Herhangi T	Herhangi N	M1b

İlgili timomadan ziyade timik karsinomu düşündürür. Timik karsinomların çoğu tanı aşamasında, ileri evrededir. Standart bir tedavi şekli yoktur. Ancak multimodalite tedavi tercih edilir. Genellikle neoadjuvan tedaviden sonra cerrahi ve sonrasında adjuvan tedavi önerilir⁽³⁹⁾.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Timusun primer nöroendokrin tümörleri nadir olup, 0.01/100.000 oranında görülür. Anterior mediasten tümörlerinin %2-4'nü oluşturur. Erkeklerde kadınlara göre üç kat daha sık görülür. Görülme yaşı ortalama 54'tür. Olguların %30'un asemptomatikdir. Beraberinde endokrinopatiler görülebilir. Nöroendokrin tümörlerde cerrahi tedavi uygulanmakla birlikte cerrahi sonrası lokal nüks sıktır, sağkalım kötüdür. Bu nedenle multimodal tedavi yaklaşımı önerilmektedir⁽⁴⁰⁾.

TİMUSUN DİĞER TÜMÖRLERİ

Timolipomalar nadir, benign, enkapsüle lezyonlardır. Timik neoplazmların %5'ini oluştururlar. Her yaşta cinsiyet ayrımı olmadan görülebilirler; ortalama yaş 21'dir. Genellikle asemptomatik olsalar da basıya bağlı semptom verebilirler. Timolipomalar yumuşak olduklarından ve çevre dokulara uyum sağladıklarından kardiyofrenik ve kostofrenik açılara kadar uzanabilirler ve hatta tüm mediasteni dolduracak kadar büyük olabilirler. Karakteristik olarak, büyük, lobule kontürlü anterior mediastinal kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. BT'de ise ağırlıklı olarak yağ dansitesindedirler. Normal timik doku içinde serpiştirilmiş fibroz septumlar ve yağ dansiteleri olarak izlenirler. Cerrahi rezeksiyon temel tedavidir. Maligniteye dönüşüm bildirilmemiştir ve prognozu çok iyidir. Timoliposarkom daha nadir görülmekle birlikte malign davranışlıdır. Cerrahi tedavi primer tedavi seçeneğidir^(41,42).

Timik nöroblastoma ve ganglionöroblastom, timik epitelyal hücrelerin nöral diferansiyasyonu sonucu oluşur. Yaşlı hastalarda anterior mediastende (51-80 yaş) görülür. Agresif malign davranışlı tümörlerdir. Cerrahi rezeksiyon gerektirir. Timusun miyoid tümörü, timik kas hücrelerinden köken alır ve oldukça ender görülür. Timusun düşük gradeli B hücreli lenfoması, mukozal ilişkili lenfoid dokudan köken alır ve ender görülür.

KAYNAKLAR

1. Ahmad U, Huang J. Tumors of the Thymus, Section 166. Locicero J, Feins RH, Colson Y, Rocco G edit. Eighth Edition, Shields General Thoracic Surgery, Wolters Kluwer. 2018; 2: 4224-28.
2. Sadohara J, Fujimoto K, Muller NL, et al. Thymic epithelial tumors: comparison of CT and MR imaging findings of low-risk thymomas, high-risk thymomas, and thymic carcinomas. Eur J Radiol 2006; 60: 70-9.
3. Fukumoto K, Fukui T, Okasaka T, Kawaguchi K, Nakamura S, Hakiri S, et al. The Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for predicting pathologic response after induction therapy for thymic epithelial tumors. World J Surg 2017; 41: 1828-33.
4. Cardillo G, Treggiari S, Paul MA. Primary neuroendocrine tumors of the thymus: A clinicopathologic and prognostic study in 19 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 37: 814-8.
5. Ried M, Marx A, Gotz A, Hamer O, Schalke B, Hofman HS. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. Eur J Cardio-thorac Surg 2016; 49: 1545-52.
6. Siegel MJ, Coley B. The core curriculum: pediatric imaging. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 34-40. 48.
7. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997: 49.

8. Osserman KE, Jenkins G. *Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients.* Mt Sinai J Med 1971; 38: 497-537.
9. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. *Thymoma: A clinicopathologic review.* Cancer 1987; 60: 2727-43.
10. Shimamoto Y. *Controversies Surrounding the subclassification of thymoma.* Cancer 1994; 74: 542-4.
11. Hishima T, Fukayama M, Fujisawa M, et al. *CD expression in thymic carcinoma.* Am J Pathol 1994; 15: 268-75.
12. *Tumours of the thymus. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC Press; 2004:148-51.
13. *World Health Organization Histological Classification of Tumours: Histological Typing of Tumours of the Thymus.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
14. Dadmanesh F, Sekihara T, Rosai J. *Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization Classification.* Chest Surg Clin N Am 2001; 11: 407-20.
15. Kuo TT, Mukai K, Eimoto T, et al. *Type A thymoma and Type AB Thymoma.* In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 154-58.*
16. Fırat P, Ağan M. *Timik epitelyal tümörlerin patolojisi. Toraks Cerrahi Bülteni.* 7-16. <https://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/442012114132-715.pdf>
17. Ventuna F, Anile M, Diso D, et al. *Thymoma and thymic carcinoma.* European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2010;37:13-25.
18. Palestro G, Chiarle R, Marx A, et al. *Type B1 thymoma.* In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 159-60.*
19. Müller-Hermelink HK, Sng I, Palestro G, et al. *Type B2 thymoma.* In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 161-3.*
20. Müller-Hermelink HK, Mukai K, Sng I, et al. *Type B3 thymoma.* In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 164-6.*
21. Fukayama M, Hishima T, Fujii T, et al. *Squamous cell carcinoma.* In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 172-74.*
22. Filosso PL, Matsuno Y, Noguchi M, et al. *Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system.* Lung Cancer 2014;83: 126-32.
23. Koga K, Monden Y, Noguchi M, et al. *A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma.* Pathol Int 1994; 44: 359-67.
24. Kondo K, Monden Y. *Lymphogenous and Hematogenous Metastasis of Thymic Epithelial Tumors.* Ann Thorac Surg. 2003; 76: 1859-64.
25. Carter BW, Benveniste MF, Madan R et al. *IASLC/ITMIG Staging System and Lymph Node Map for Thymic Epithelial Neoplasms.* RG 2017; 37: 758-76.
26. Ried M, Eicher MM, Neu R et al. *Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival.* Ried et al. World Journal of Surgical Oncology 2017; 15: 214.
27. Detterbeck FC. *Clinical implication of the new TNM classification of thymic malignancies.* J Thorac Dis 2018; 10 (Suppl 22): 2692-5.
28. Huang J. *A new staging system for thymoma-will it improve outcomes?* J Thorac Cardiovasc Surg. 2016; 151: 20-2.
29. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, et al. *Staging and prognostic factors committee; members of the advisory boards; participating institutions of the Thymic domain. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors.* J Thorac Oncol 2014; 9 (9 Suppl 2): 73-80.
30. Bhora F, Chen D, Detterbeck F. *The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for malignant tumors.* J Thorac Oncol 2014;9 (9 Suppl 2): 88-96.
31. Kondo K, Monden Y. *Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors.* Ann Thorac Surg 2003; 76: 1859-64; discussion 1864-5.
32. Kondo K. *Tumor-node metastasis staging system for thymic epithelial tumors.* J Thorac Oncol 2010; 5 (10 Suppl 4): 352-6.
33. Park IK, Kim YT, Jeon JH, et al. *Importance of lymph node dissection in thymic carcinoma.* Ann Thorac Surg 2013; 96: 1025-32; discussion 1032.
34. Nakagawa K, Yokoi K, Nakajima J, et al. *Is thymectomy alone appropriate for stage I(T1N0M0) thymoma? Result of a propensity score analysis.* J Thorac Oncol 2016; 101: 520-6.
35. Gu Z, Fu J, Shen Y, et al. *Members of the Chinese Alliance for Research in Thymomas. Thymectomy versus tumor resection for early stage thymic malignancies: A Chinese Alliance for Research in Thymomas retrospective database analysis.* J Thorac Dis 2016; 8: 680-6.
36. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, et al. *Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: Systemic review and meta-analysis.* J Thorac Oncol 2016; 11: 30-8.
37. *The International Thymic Malignancy Interest Group.* <https://www.itmig.org>
38. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. *The Management of Thymoma: A Systematic Review and Practice Guideline.* Journal of Thoracic Oncology 2009; 4: 911-9.
39. Webb RW. *The mediastinum: mediastinal masses.* In: Webb RW, Higgins C, editors. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 212-70.
40. Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, Duarte IG, Miller JJ, Mansour KA. *Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study.* Ann Thorac Surg 2001; 72: 1179-82.
41. Yamamura M, Miyamoto T, Yao H. *Thymolipoma with myasthenia gravis in Japan (letter).* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 220.
42. Roseff I, Levine B, Filbert L. *Lipothymoma simulating cardiomegaly: case report.* Am Heart J 1958; 56: 119.