

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİMİK TÜMÖRLERDE C-ERB-B2, CD117 VE EGFR
EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK YAKLAŞIM

UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLEM PINAR ESER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEYLA MEMİŞ

ANKARA
MART 2012

TC
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TİMİK TÜMÖRLERDE C-ERB-B2, CD117 VE EGFR
EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK YAKLAŞIM

UZMANLIK TEZİ
Dr. EYLEM PINAR ESER

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEYLA MEMİŞ

ANKARA
MART 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında ilgi ve destekleri ile yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Leyla Memiş'e,

Tüm eğitim sürecimde emeği olan anabilim dalı hocalarım Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Ayşe Dursun, Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Aylar Poyraz, Doç. Dr. Nalan Akyürek, Doç. Dr. Özlem Erdem, Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz ve Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün'e; birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarım Esra, Erdem, Gülşah, Pınar, Yeşim, Ayşe, Nesibe, Onur, Gamze, Emel, Betül ve Emre'ye; tüm laboratuvar personeli ve Patoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına; sevgi ve destekleriyle beni her zaman yüreklendiren, bana güç veren, beni sabırla bekleyen sevgili eşim Zafer ve oğlum Ozan Eser'e sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	ii
İçindekiler	iii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Timus Anatomisi, Embriyolojisi & Histolojisi ve Fizyolojisi	3
2.1.1. Anatomisi	3
2.1.2. Embriyoloji & Histoloji.....	5
2.1.3. Fizyolojisi	6
2.2. Timik Lezyonlar	7
2.2.1. Timik Kistler	7
2.2.2. Timik Hiperplazi	8
2.2.3. Timik Neoplaziler.....	9
2.3. Timomalar.....	11
2.3.1. Tanım.....	11
2.3.2. Makroskopik Özellikler.....	11
2.3.3. Mikroskopik Özellikler	12
2.3.4. İmmünohistokimyasal Özellikler	20
2.3.5. Ayırıcı Tanı	21
2.3.6. Epidemiyolojisi, Eşlik Eden Hastalıklar ve Etyolojileri	22
2.3.7. Lokalizasyonları	23

2.3.8. Timomalarda Prognostik Faktörler	24
2.3.9. Timomaların Sınıflaması	25
2.4. Timik Karsinomlar	31
2.5. Timomaların Evrelemesi	38
2.6. Timoma ve Timik Karsinomların Tedavisi.....	42
2.7. Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler	44
2.7.1. C-erb-B2	44
2.7.2. CD117 (kit).....	45
2.7.3. EGFR.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Olguların Seçilmesi	50
3.2. Morfolojik Parametreler	50
3.3. Doku Mikroarray Aleti Kullanılarak Olguların Hazırlanması	53
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi	53
3.4.1. İmmünohistokimyasal Boyamanın Değerlendirilmesi.....	56
3.5. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	57
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri	57
4.2. İmmünohistokimyasal bulgular	69
4.2.1. C-erb-B2 ekspresyon patterni	69
4.2.2. CD 117 Ekspresyon Patterni	71
4.2.3. EGFR Ekspresyon Patterni	73
5. TARTIŞMA	78

6. SONUÇ	92
7. ÖZET	97
8. SUMMARY	99
9. KAYNAKLAR.....	101

1. GİRİŞ

Her 2 akciğer arasında ve sternum arkasında yer alan mediastinal bölge, ön-orta ve arka olmak üzere 3 ana kompartmana ayrılır. Erişkinlerde mediastinal primer lezyonlar en fazla ön mediastende (% 49-58) gelişir. Timoma, ön mediasteninin en sık görülen lezyonudur.

Dünya sağlık örgütü (WHO) timomaları, neoplastik epitelyal hücrelerin şekline göre sınıflamaktadır. Oval veya spindle şekilli olanlar tip A, yuvarlak veya poligonal şekilli olanlar tip B olarak ayrılır. Bu sınıflamada iki görünümü birlikte içerenler tip AB olarak tanımlanır. Dördüncü tip olan timoma tip C (timik karsinom) ise belirgin sitolojik malignite ile karakterize olup, hücre şekli kriter olarak alınmaz. Tip B timoma, epitelyal hücrelerin lenfositlere oranına bakılarak B1, B2, B3 olmak üzere 3 alt tipe ayrılır. (1-4)

Timomalar benign histolojik görünümüne rağmen çevre yapılara invazyon ya da metastaz yapabilirler. Timomalar ‘Masaoka klinik evreleme sistemi’ kullanılarak evrelendirilmektedir. Timomalarda Masaoka klinik evresi sağkalımı belirleyen en önemli prognostik faktör olarak kabul görmüştür (5). Bu çalışmada timomalarda prognostik faktörler olan Masaoka evresi ve WHO histolojik sınıflamasının birbirleriyle, yaş, cinsiyet, sigara içimi, tümör boyutu ile nekroz gibi klinik-histopatolojik faktörlerle ilişkileri literatür eşliğinde değerlendirilecektir.

Timik epitelyal tümörleri geniş anterior mediastinal tutulum gösteren

primer akciğer kanserlerinden ayırt etmek çok zordur. Bu amaçla çeşitli immünohistokimyasal çalışmalar yapılmaktadır. Bizim çalışmamızda C-Erb-B2, CD117 ve EGFR'nin timik tümörlerdeki ekspresyonları ve ayırıcı tanı ile tedavideki rolleri literatür eşliğinde araştırılacaktır.

Timik tümörlerde C-Erb-B2 hakkındaki bilginin anti C-Erb-B2 tedavisine uygun hastaların tanımlanmasındaki yararı dikkate alınmak üzere araştırılacaktır (6, 7).

CD117, timik karsinom tanısı için yararlı bir immünohistokimyasal belirteçtir. Yapılan çalışmalarda CD117'nin timik karsinomlarda büyük oranda pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da CD117 ekspresyonu, timik epitelyal tümörleri primer akciğer kanserlerinden ayırt etmek ve tedavideki rollerini araştırmak amacıyla değerlendirilecektir (6, 7).

EGFR'nin önceki literatür çalışmalarında invaziv timomalarda eksprese edilebildiği gösterildiğinden ileri evre timomaların terapötik hedeflerinin belirlenmesindeki katkısı incelenecektir (7).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Timus Anatomisi, Embriyolojisi & Histolojisi ve Fizyolojisi

2.1.1. Anatomisi

Yetişkinlerde timus üst mediasten lokalizasyonludur. Puberte sonrası involüsyona uğradığından timusun biloblu yapısını ayırt etmek mümkün olmaz, bunun yerine yağlı düzensiz, pembe veya kahverengi alanlar gözlenir.

Timusun ağırlığı yaşa göre değişiklik gösterir. Steinmann yeni doğanda timusun ağırlığını 16,4-27,3 gr arasında, Kendal ve arkadaşları ise erken neonatal dönemde timusun ortalama ağırlığını 15 gr olarak belirlemişlerdir (8).

Timus bezi puberteye kadar büyümeye devam ederek ortalama 30-40 gr ağırlığa ulaşır. Adölesan dönemde bez involüsyona uğrar ve ağırlığı 5-25 gr arasında değişir (8).

Timus en büyük haliyle, orta hatla yakın ilişkide bulunan sağ ve sol 2 lateral lobdan oluşur; bir kısmı toraksta, bir kısmı boyundadır. Lobüller genel olarak simetriktir. Gros olarak bez H şeklinde bir konfigürasyona sahiptir. İki lob genellikle boyut olarak farklıdır, zaman zaman bu loblar birleşir ya da bazen intermediat lob ile birbirlerinden ayrılır. Altta ve üstte 4. kostal kartilaj ile tiroid bezinin alt sınırı arasında olup, üst kutbu boyun tabanına ve tirotimik ligament ile tiroide uzanır. Alt kutbu ise perikarda kadar devam eder. Timus önden sternum kemiği ve sternohiyoid ile sternotiroid kaslarının başlangıç noktalarıyla örtülüdür.

Tipik olarak timusun üst bölümü sol innominate veninin anterior yüzünde uzanır. Büyümüş timus bezi sağda vena kava superior ve solda pulmoner artere yakın bir yerleşim gösterir. Bir veya iki lob sol innominate venin arkasında yerleşebilir ve çıkarılması zor olabilir. Diğer nadir anomaliler timik lobların bir tanesinin veya tamamının anatomik göçündeki yetersizlik ile boyundan diaframa kadar herhangi bir yerde, ya da akciğer parankimde bulunmasıdır. Nadiren paratiroid doku timik kapsül içerisinde yer alabilir (8, 9). Timik doku %44,4 oranında anterior mediastinal yağlı dokuda, %7,4 oranında retrokarinal yağlı dokuda saptanır. Preaortik yağlı dokuda gözlenmez (10). Timik dokunun yerleşim varyasyonları Jaretzki ve Wolft tarafından yayımlanmıştır (11).

Timusun klasik olarak gözleendiği servikomediastinal loblar %98 oranında saptanır. Ekstrakapsüler mediastinal loblara ise %90 oranında rastlanır. Sıklık sırasına göre gözlenen diğer lokalizasyonlar ise frenik sinir lateralinde %72, mediastinal yağ dokusu içinde %22, aortikopulmoner pencerede %24, aksesuar servikal lob olarak %8, retrotiroid lokalizasyonunda %6 ve innominate ven posteriorunda %3 oranında bulunur. Bu lokalizasyonlarda timik epitelyal tümörler, timik hiperplazi ve timik kistler de gelişebilir. Masaoka ve arkadaşları anterior mediastinal yağ dokusu içinde ektopik timusun %72 oranında görülebileceğini söylemişlerdir (12, 13).

2.1.2 Embriyoloji & Histoloji

Timus embriyolojik olarak üçüncü, bazen dördüncü faringeal poş çiftlerinden köken alan bir organdır. Tam gelişmiş bir timusta birbiriyle birleşmiş, belirgin bir kapsülle sarılı iki lob bulunur.

Koyu boyanan korteks ve açık boyanan medullaya sahip dallanan lobüllerden oluşur. Kapsülden loblar içerisine infiltre olan fibröz bantlar lobları daha küçük lobüllere ayırır; her lobülde santral bir medulla ve bunu çepeçevre saran korteks bulunur. Lenfositlerin yoğun olarak bulunması nedeniyle korteks koyu renk görünür. Lenfositler tarafından gizlenen epitelyal hücreler; araya serpiştirilmiş veziküler kromatin ve göze çarpmayan nükleoluslara sahip çıplak oval nükleuslar olarak görünürler. Yapısal olarak, birbiriyle bağlantılı epitelyal hücre ağı lenfositlerin barındığı ortamı oluşturur. Aralarda immünohistokimyasal boyama olmadan fark etmesi zor olan perivasküler alanlar vardır Timus içerisinde baskın olan gruplar epitelyal hücreler ve immatür T-hücreleridir. Kortikal yani periferik epitelyal hücreler poligonal şekilli olup bol miktarda sitoplazma ve komşu hücrelerle temas eden dendritik çıkıntılara sahiptir. Bunun aksine, medulladaki epitelyal hücreler sıkı bir şekilde paketlenmiş, sıklıkla iğsi şekillidir ve az miktarda sitoplazmaya sahiptir, hücreler arası bağlantı sağlayan çıkıntıları yoktur. Medüller epitelyal hücreler bir sarmal şeklinde Hassal Korpüsküllerini oluştururlar, bu cisimciklerde karakteristik keratinize korlar bulunur.

Kemik iliği kaynaklı progenitör hücreler timusa gelerek T hücrelerine

olgunlaşırlar ve perifere tekrar gönderilirler; yetişkinlik döneminde organ atrofiye olduğundan T hücrelerinin timik üretimi de azalır.

Timusta bulunan diğer hücreler makrofajlar, dendritik hücreler, az miktarda B lenfositler, nadiren nötrofil ve eozinofiller ile dağınık halde myoid (kas benzeri) hücrelerdir. Myoid hücreler özellikle ilgi çekicidir çünkü bunların myastenia gravisin gelişiminde rol oynadığı düşünülür (14).

2.1.3. Fizyolojisi:

Timus sürekli kemik iliği kaynaklı hücrelerin akımına uğrar. T Hücrelerini oluşturacak olan kök hücreler, kemik iliğinden köken alarak, hem fetal hem de yetişkin hayatta timusa göç ederler. Timusa girdikten sonra, gelişen T hücreleri ya da diğer adıyla timositler, önce kortekste yerleşirler. Timus T hücrelerinin son farklılaşma ve seçilme yeridir. Bu işlem esnasında timus lenfositleri pek çok mitoz bölünme geçirirler. Buna karşın bu hücrelerin %95'inden fazlası apoptozis ile ortadan kaldırılırlar. Ortadan kaldırılanlar, antijenlere yanıt vermedikleri için işe yaramayanlar ve organizmanın kendi antijenleri ile tepkime veren lenfositlerdir. Bu lenfositler ortadan kaldırılmazlarsa otoimmün hastalıklara neden olurlar.

Sonuçta timusta üretilen lenfositler, yabancı antijenlere karşı yanıt geliştiren edinilmiş bağışıklık için temel öneme sahip T hücrelerdir.

Memelilerde başlıca timus bağımlı alanlar (T hücrelerinden zengin bölgeler); lenf düğümlerinin parakorteksi, peyer plaklarının bazı bölümleri ve

dalağın periarterial lenfatik kılıfı (PALK)'dır.

Timus, T lenfositlerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyaran birkaç protein faktör salgılar. Bunların timusta etkili olan parakrin salgılar olduğu düşünülmektedir. Timozin-alfa, timopoetin, timolin ve timus hümmoral faktörler bunlardandır (15).

2.2. Timik Lezyonlar

2.2.1. Timik Kistler

Timik kistler nadiren görülen ve genellikle konjenital olan, 3. faringeal poş anomalilerinden ve hassal korpüsküllerinin kistik dejenerasyonundan gelişen lezyonlardır. Timik kistler hem çocuk hem de erişkinde gözlenebilmekte, her iki cinsiyette de gelişebilmekte ve çoğu zaman asemptomatik olabilmektedir. Tüm mediastinal kitlelerin yaklaşık %1'ini meydana getirmektedir. Semptomatik olduğunda kistin boyutlarına bağlı olarak, göğüste dolgunluk hissi, ağrı, disfaji ve dispne görülebilmektedir (16).

Çapları nadiren 4 cm'i aşan timik kistler küresel veya dallanan, çok katlıdan, kolumnar epitele kadar değişen epitel tabaka ile döşeli olabilirler. Sıvı içeriği seröz veya müsinöz olabilir (14).

Radyolojik olarak büyük boyutlara ulaştığında anterior mediastende düzgün sınırlı lezyon olarak görülmekte, bilgisayarlı tomografi (BT) ile kistik olduğu gösterilmektedir. Timusun diğer patolojileri ve servikal yerleşimli olması

nedeniyle de tiroid patolojileri ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tedavisi cerrahi olup, prognozu çok iyidir ve nüksü nadirdir (14).

İzole kistler klinik olarak belirti vermezken, neoplastik timik kitleler muhtemelen distorsiyon ve komşu normal timusun basısı nedeniyle gelişen kistler ile birlikte dir. Bu nedenle semptomatik bir hastada, kistik timik lezyonun varlığı özellikle lenfoma ve timoma olmak üzere bir neoplazinin araştırılmasını akla getirmelidir (14).

2.2.2. Timik Hiperplazi

Timik hiperplazi; histopatolojik ve morfolojik olarak ikiye ayrılmaktadır:

1) Germinal merkezli lenfoid folliküllerinin varlığı ile karakterize olan lenfoid veya foliküler hiperplazi:

Timus içinde lenfoid folliküllerin bulunmasını tanımlamak amacıyla kullanılan terimdir. Lenfoid folliküller reaktif germinal merkezlere benzerler ve normalde timusta çok az sayıda bulunan B lenfositlerini içerirler. Lenfoid ya da foliküler hiperplazi genel olarak otoimmün hastalıklarla birlikte gözlenir. Timoması olmayan miyastenik hastaların %65-75'inde histolojik olarak lenfoid hiperplazi görülmüştür (8, 14).

2) Timus bezinin boyut ve ağırlığındaki artış ile karakterize gerçek hiperplazi:

Gerçek timik hiperplazi ise yaşa göre timus ağırlığının normalin üstünde

olmasıdır. Timus normal yapısını korumaktadır. Klinikte iki tipi mevcuttur;

i. Timik rebound hiperplazi: Yanık sonrasında, primer hipotiroidi durumlarında veya hodgkin hastalığının (boyun lokalizasyonlu) tedavisi sırasında timik rebound hiperplazi görülebilir. Beckwith-Wiedemann Sendromu (ekzoftalmus, makroglossi, gigantizm, neonatal hipoglisemi) Myastenia Gravis (MG) ve nonhodgkin lenfoma ile birlikteliği olabilir. Rebound timik hiperplazide spesifik tedavi yoktur. Nadiren cerrahi eksizyon gerektirir (8).

ii. İdiyopatik gerçek (masif) timik hiperplazi: Gerçek timik hiperplazi nadir bir durumdur. Bunların bir kısmı rebound hiperplazi de olabilir. 1-15 yaş arasında görülmekte olup, en sık 1 yaş veya daha küçüklerde rastlanmaktadır. Erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sıktır. Hastaların %85'i semptomatiktir. En sık öksürük, dispne, göğüs ağrısı, solunum yetmezliği ve pulmoner enfeksiyon görülür. Periferik kanda lenfositoz gözlenebilir. Radyolojide her iki hemitoraksa uzanan büyük anterior mediastinal kitle şeklindedir. Cerrahi olarak timik kitlenin çıkarılması şeklinde tedavi edilebilir (17).

2.2.3. Timik Neoplaziler

Timus tümörleri, timusu oluşturan hücresel elemanlardan köken alırlar;

1. Timik epitelyal tümörler

A. Timomalar

- Tip A
- Tip AB
- Tip B1

- Tip B2

- Tip B3

B. Timik karsinom

- Skuamöz hücreli karsinom

- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom

- Sarkomatoid karsinom, iğsi hücreli karsinom ve karsinosarkom

- Şeffaf hücreli karsinom

- Bazaloid karsinom

- Mukoepidermoid karsinom

- Papiller adenokarsinom

- Adenokarsinom

- Andiferansiye karsinom

- Rabdoid karsinom

- Hepatoid karsinom

C. Timoma ve timik karsinom arasındaki borderline özellikli timik epitelyal tümör

2. Nöroendokrin tümörler

3. Germ hücreli tümörler,

4. Lenfoid histiyositik ve dendritik hücre tümörleri

5. Mezenşimal tümörler

6. Tümör benzeri lezyonlar

7. Metastatik tümörler

8. Anklasifiye tümörler olarak gruplara ayrılabilirler (18).

Bu çalışmada daha çok timusun epitelyal hücre kaynaklı neoplazilerine odaklanılmıştır.

2.3. Timomalar

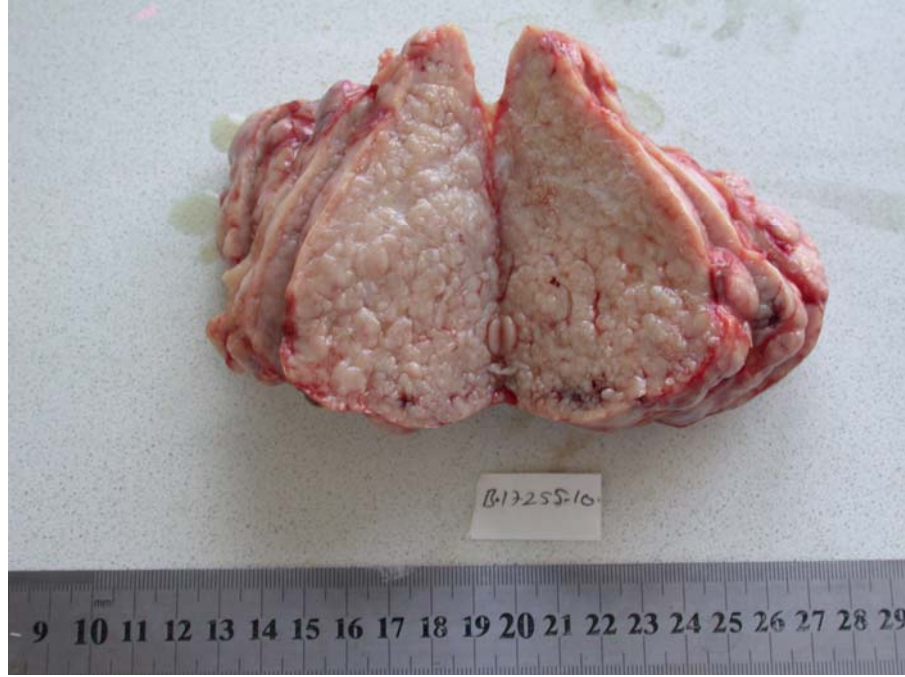
2.3.1. Tanım

Timoma, değişken sayıda reaktif lenfoid hücrenin eşlik ettiği, bazı organotipik özellikler gösteren bir timik epitelyal neoplazidir. Lobülasyon, medüller diferansiasyon, perivasküler aralıklar ve immatür T lenfositlerin varlığı organotipik özelliklere örnek olarak gösterilebilir. Timik neoplaziler bazı klinik tablolarla da birliktelik gösterebilirler; örneğin timomalar sıklıkla MG ile birliktedir (19).

2.3.2. Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak timomalar mikroskopik boyutlarda olabileceği gibi birkaç kilogram ağırlıkta da olabilirler. Yuvarlak ya da oval şekilli gözlenebilir. Kesit yüzeyinde tipik olarak fibröz septalarla ayrılmış kirli-beyaz renkte şişkin lobüller görülür (resim 1), ama nadiren timomalar lobülasyon göstermeyebilir. Çevresinde normal timus dokusu mevcuttur. Bezin tamamı tümör ise bu birliktelik görülmeyebilir. Kesit yüzünde dikkat edilmesi gereken noktalar kapsüllü olup olmaması, fiksasyon varlığı ve çevre yapılara invazyon olup olmadığıdır (19, 20).

Timik tümörlerde dejeneratif değişiklikler, kanama, kalsifikasyon ve kistik değişikliklerin görülme oranı oldukça yüksektir. Kistik değişikliklerin tümörün invaziv veya noninvaziv olması ile ya da sistemik bir sendrom ile birlikteliği ile ilişkisi bulunmaz (20).



Resim 1: Kesit Yüzü Fibröz Septalarla Lobüllere Ayrılmış, Kirli-Beyaz Renkte Timoma.

2.3.3. Mikroskopik Özellikler

Mikroskopik olarak küçük büyütmede en göze çarpan özellik ince ya da kalın aselüler fibröz bantlarla ayrılmış yapboz benzeri lobüllerin varlığıdır. Lobüller değişken boyutlarda, coğrafik ana hatlara sahip ve genelde sivri açılar gösterir. Fibröz septa fokal olarak kalsifiye olabilir. Hücresel kompozisyon ve büyüme paterni olgudan olguya ve hatta aynı tümör içinde lobülden lobüle büyük oranda değişkenlik gösterebilir. Esas olarak, proliferen epitelial elemanlar bulunmalıdır. Lenfositler sıklıkla bolca görülebilmelerine rağmen seyrek olabilir ya da hiç görülmeyebilir (19).

Timomaların hepsinin timik epitel hücrelerinden geliştiği, sadece %4'ünde epitelial hücre bulunduğu bildirilmiştir. %96'sı mikst epitelial ve lenfosit

hücrelerden oluşur (20).

Epitelyal hücreler genelde büyüktür ve sinsityal, ovoid ya da poligonal görünümündedir. Genelde koyu boyanan lenfositler arasında açık boyanan elemanlar olarak görünürler. Lobüllerin kenarında ya da perivasküler aralıklarda bulunmadıkça epitelyal yapıları fark etmek zordur. Belirgin olmayan nükleoluslara sahip, regüler yuvarlak-oval veziküler nükleusları bulunan hücrelerdir. Kısmen nükleer atipi ya da pleomorfizm gösterebilirler ama mitotik figürler çok seyrek. Epitelyal hücreler bazı tip timomalarda içsi olup, ince uzun nükleusa, nispeten yoğun kromatin ve belirgin olmayan nükleoluslara sahip olabilirler (19).

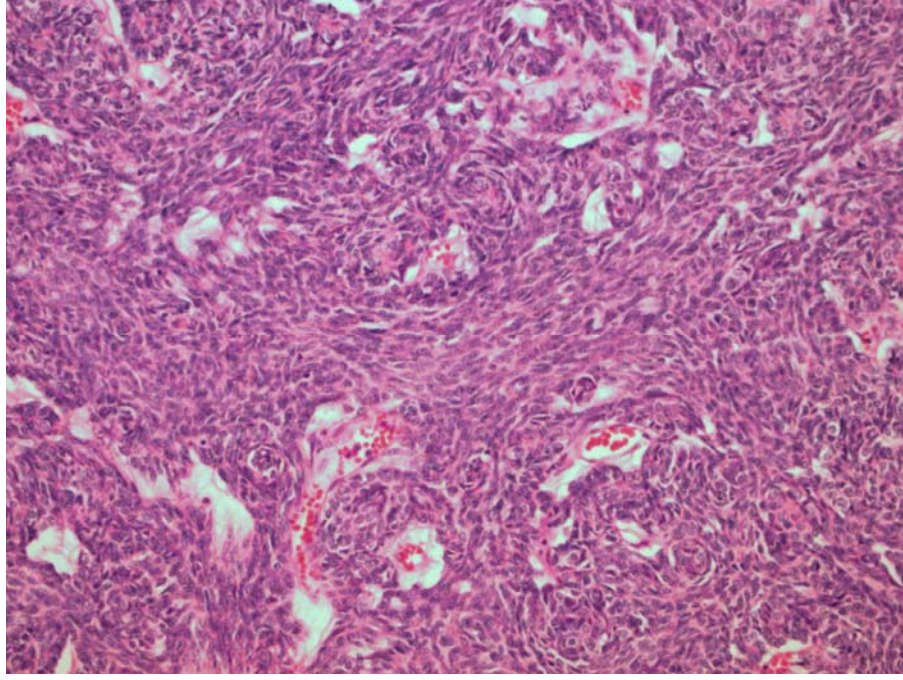
Lenfoid hücreler genelde küçüktür, küçük nükleus ve dens kromatine sahiptir. Ancak, bazıları daha büyük nükleuslu ve aktive görünümde olabilir. Mitotik figürler sıkça saptanabilir. Lenfositler genelde epitelyal hücrelerle iç içedir ama ayrı da izlenebilir. Aralara serpiştirilmiş tingible-body makrofajlar yıldızlı gökyüzü görüntüsü ortaya çıkarabilir. Germinal merkezler bazen bulunabilir. Lenfositlerin yoğun olarak bulunduğu timomalarda; lenfositlerin daha az yoğun olduğu gözlenir ve Hassal Korpüskülü benzeri yapıların bulunduğu ‘medüller diferansiasyon’ gösteren multipl, sınırlı, yayılmayan açık renkli alanlar bulunabilir (19).

Neoplastik hücreler tarafından çevrelenen ve içinde lenfosit ile eritrositlerin yüzdüğü protein benzeri bir sıvıyla dolu, normal timustakine benzer değişken boyutta perivasküler aralıkların varlığı tanı için yardımcı bir özelliktir.

Bu aralıklarda hyalin fibrozis gelişebilir. Nadiren, ‘peliozis timomis’ denilen multipl, büyük, kanla dolu kistik aralıklar görülebilir (19).

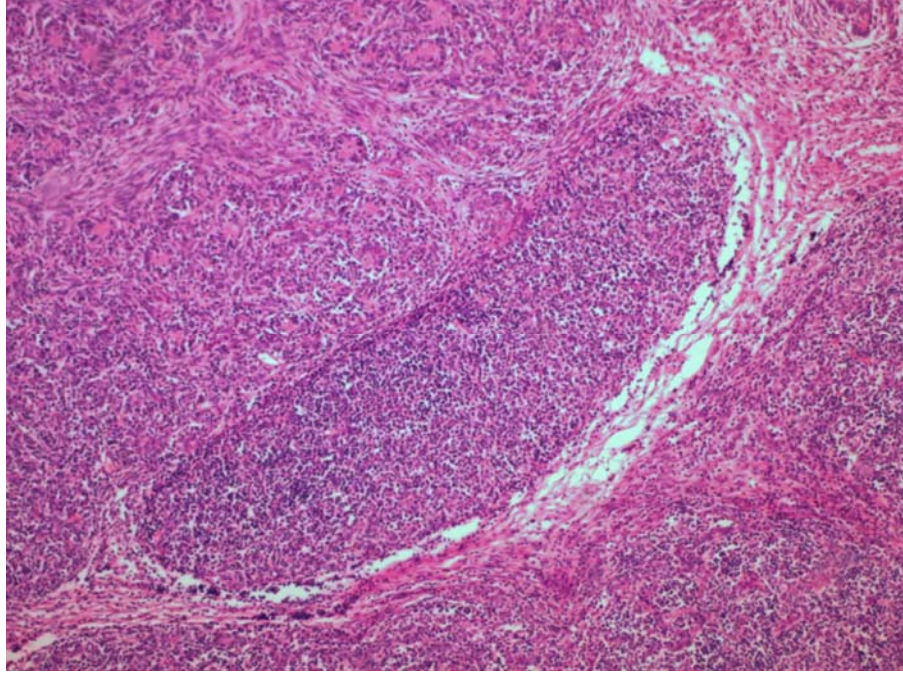
2004 WHO sınıflamasına göre timomaların mikroskopik özellikleri şu şekildedir:

Tip A Timoma: Epitelyal hücreler genellikle iğsidir ve fasiküler, storiform ya da peristomatöz paternde dizilmişlerdir (resim 2). Oldukça yoğun kromatin ve belirgin olmayan nükleollere sahip hücrelerdir. Mitotik figür yoktur ya da çok seyrek. Hemen hemen bütün olgularda, özellikle lobüllerin periferinde, fokal glandüler diferansiasyon gösterir. Bazen psödorozetler oluşabilir. Perivasküler aralıklara pek rastlanmaz ya da az gelişmiştir. Hassal Korpüskülleri ya da epidermoid diferansiasyon odaklarına hiç rastlanmaz. Lenfositler tipik olarak seyrek ve çoğu TdT için negatiftir, yani medüller timosit ya da matür evredeki T hücreleri şeklindedir (19).

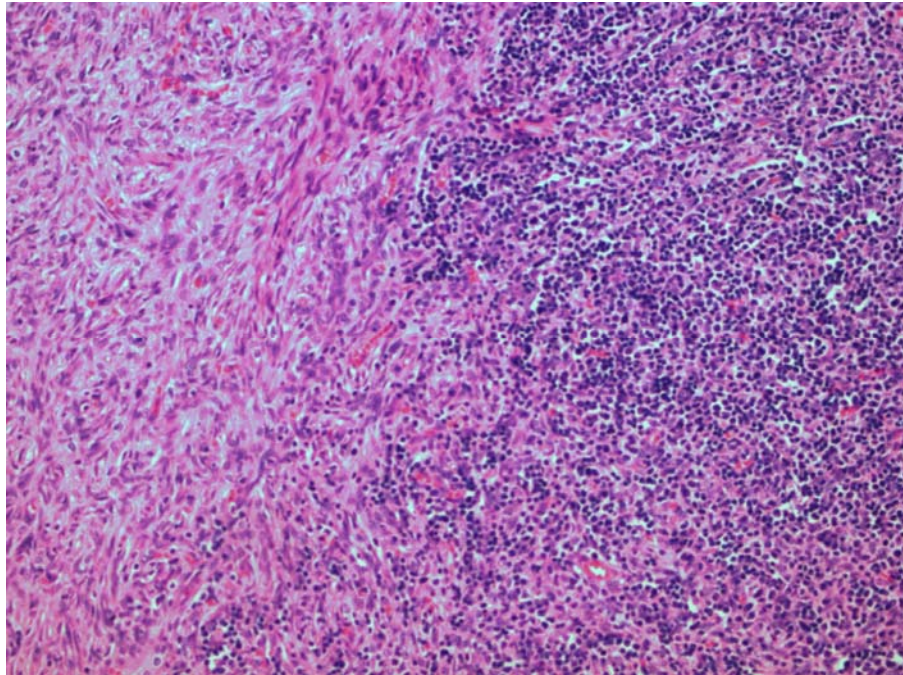


Resim 2: İğsi, Fasiküler Ve Yer Yer Peristomatöz Paternde Dizilen Epitelyal Hücrelerden Oluşmuş Tip A Timoma (H-E, x200)

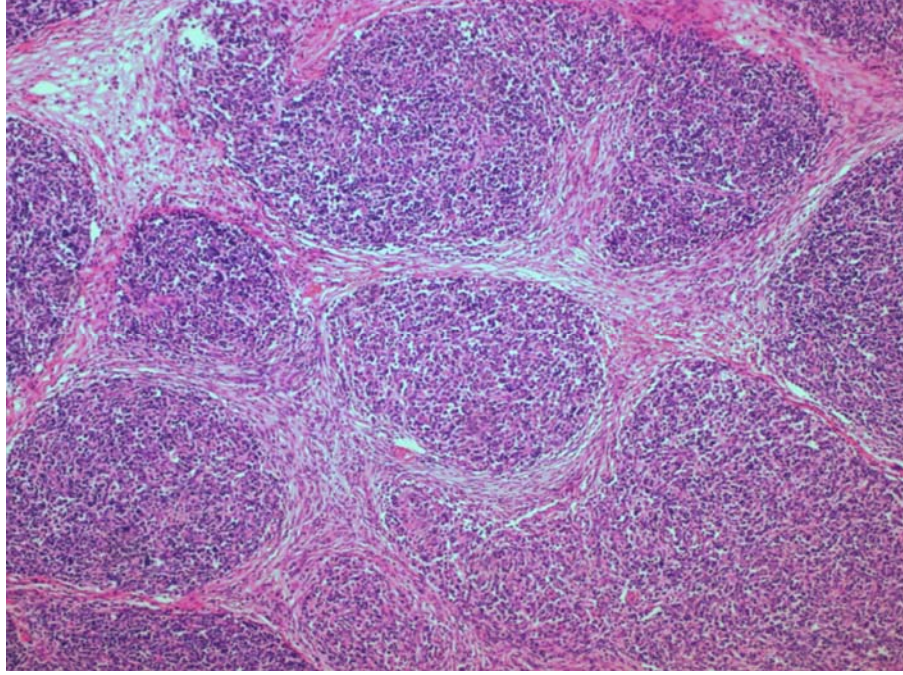
Tip AB Timoma: Lobüller genelde iyi biçimlidir. Lenfositten fakir tip A timoma komponenti lenfositten zengin tip B komponentiyle karışmıştır. Bu iki komponentin oranları oldukça değişkendir. Bazı alanlarda bir tip oradaki baskın ya da tek komponent olabilir. İki komponent ayrı lobüller oluşturabilir ya da birbirine karışmış olabilirler (resim 3-4). Bazen tip A komponenti tip B lobülleri arasında belirgin ‘selüler septa’ oluşturabilir (resim 5). Tip B komponentindeki neoplastik epitelyal hücreler genelde tip B1 ya da B2 timomadakilere göre daha küçük belirgin olmayan nükleollere sahiptir. Tip B komponentinde bulunan lenfositler çoğunlukla immatür T hücrelerdir (TdT pozitif), bunun yanında tip A komponentinde bulunanlar ise matür T hücrelerdir (TdT negatif). Yer yer perivasküler aralıklar bulunur (19).



Resim 3: Farkli Lobüller Oluşturan Lenfositten Fakir Tip A İle Lenfositten Zengin Tip B Komponentinin İzlendiği Tip AB Timoma. Tip A ve Tip B Alanları Keskin Sınırla Ayrılmış Görülüyor. (H-E, x100)

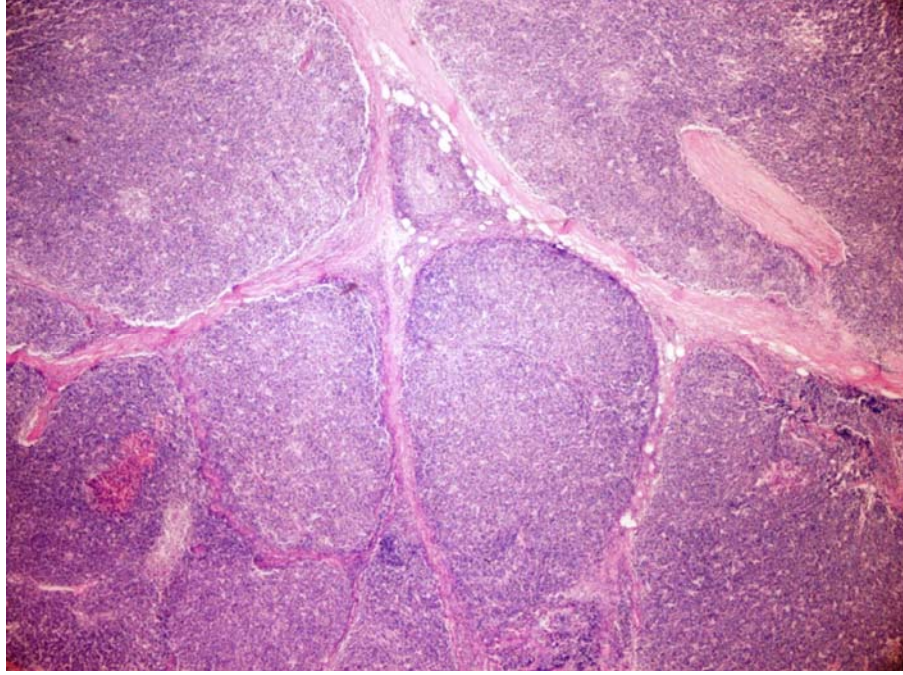


Resim 4: Tip A ve Tip B Komponentinin Keskin Sınırla Ayrılmayıp, Arada Birbiri İçine Geçmiş Gibi Alanları Olan Tip AB Timoma (H-E, x200)



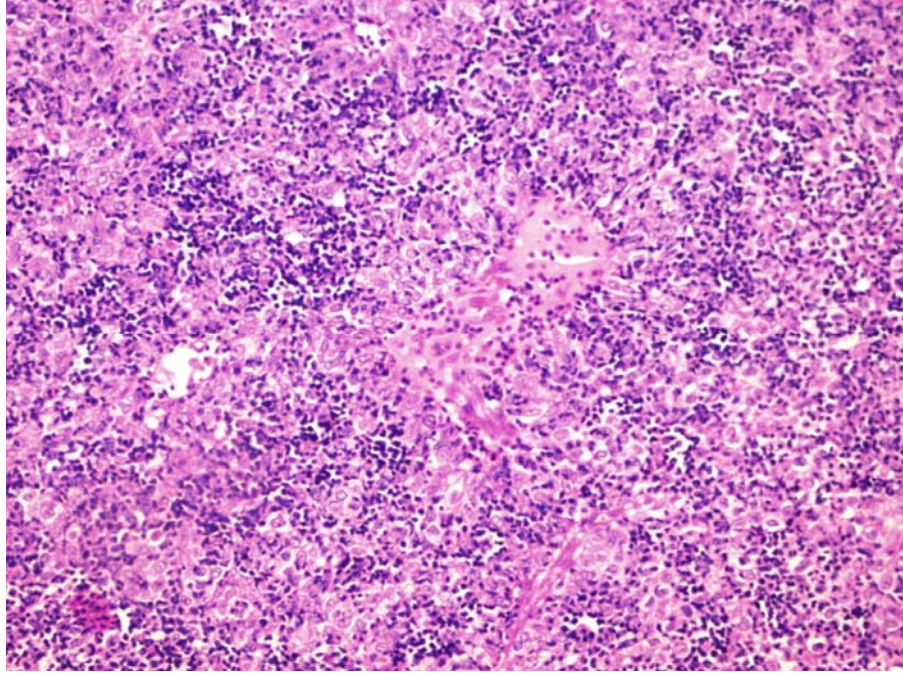
Resim 5: Tip A Komponentinin Tip B Lobülleri Arasında ‘Selüler Septa’ Oluşturduğu Tip AB Timoma (H-E, x100)

Tip B1 Timoma: Hücresel yapısı normal timusa en çok benzerlik gösteren timoma tipidir ve bu nedenle ‘organoid timoma’ da denir. Karakteristik olarak sklerotik septalarla ayrılan iyi biçimli lobüller bulundurur (resim 6). Küçük nükleoller içeren soluk yuvarlak nükleuslu, aralara serpiştirilmiş ovoid hücreler olarak görünen epitelyal komponent nispeten belirsizdir; ancak bazı hücrelerin nükleolleri daha belirgin olup, daha iri nükleuslu olabilir. Epitelyal hücreler selüler agregatlar ya da tabakalar oluşturmaz. Bu tümör diğer timoma tipleri arasında en zengin lenfosit komponentine sahip olanıdır. Lenfositler çoğunlukla immatür T hücrelerdir (TdT pozitif). Az ya da iyi gelişmiş Hassal Korpüskülleri serpiştirilmiş olabilir. Perivasküler aralıklar genelde mevcuttur, ama sayıları tip B2 ya da B3 timomadaki gibi çok değildir. Dilate ve lenfoid hücrelerde dolu olabilirler (19).



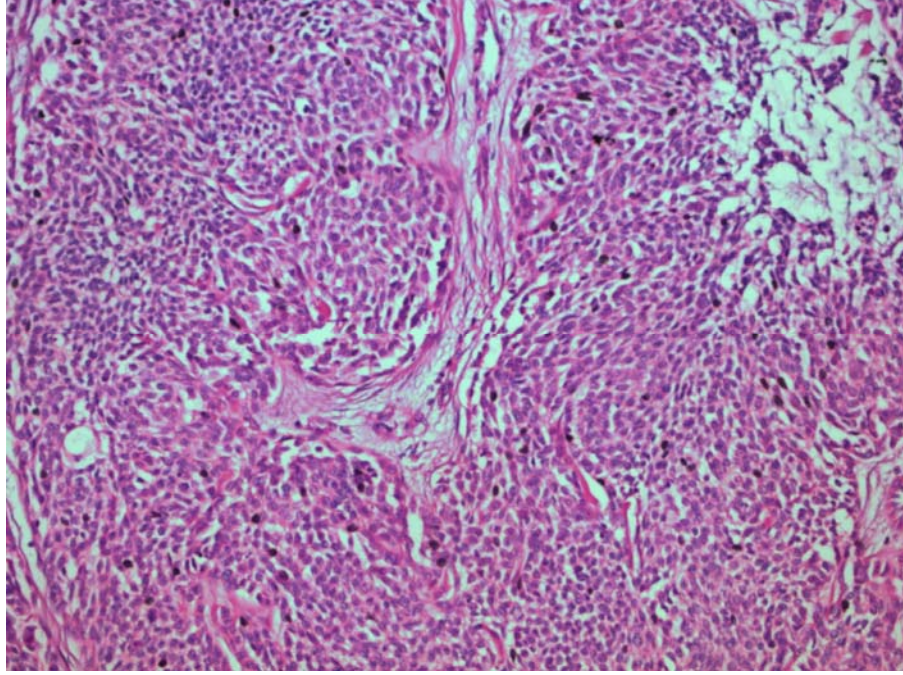
Resim 6: Sklerotik Septalarla Ayrılan İyi Biçimli Lobüller İzlenen, Lenfositten Oldukça Zengin Tip B1 Timoma (H-E, x40)

Tip B2 Timoma: Lobülasyon genellikle belirgindir. Neoplastik hücreler; belirgin nükleollü veziküler nükleuslu izole ya da kümelenmiş büyük ovoid hücreler formundadır (resim 7). Perivasküler aralıklar yaygındır ve genelde dardır. Lenfositler tip B1 timomadaki kadar olmasa da bol bulunur. Lenfositlerin çoğu immatür T hücrelerdir. Medüller diferansiasyon odakları göze çarpmaz ya da yoktur. Germinal merkezli lenfoid foliküller bulunabilir. Olguların yaklaşık %20'sinde B3 timoma ile uyumlu fokal epitelden zengin alanlar bulunur. Böyle olgular kombine B2/B3 timoma olarak adlandırılmalıdır (19).



Resim 7: Orta Derecede Yoğun Lenfosit Toplulukları Arasında Veziküler Nükleuslu İzole ya da Kümelenmiş Büyük Ovoid Epitelyal Hücrelerden Oluşan Tip B2 Timoma (H-E, x100)

Tip B3 Timoma: Bu tümör kalın sklerotik septalarla ayrılmış ve poligonal epitelyal hücrelerden oluşmuş lobüllere sahiptir. Bu epitelyal hücreler genelde skuamoid özellik gösterirler ama interselüler köprüleri yoktur. Çoğu zaman tabakalanma gösteren hücreler belirgin olmayan nükleollü olup, eozinofilik-şeffaf arası sitoplazmaya sahiptir (resim 8). Ancak, bazı olgularda ise hücreler tip B2 timomada olduğu gibi belirgin nükleollü büyük veziküler nükleusludur. Genel olarak hafif-orta nükleer atipi vardır ve birkaç mitotik figüre rastlanır. Fokal keratinizasyon izlenebilir. Bazı olgularda tümör hücreleri içsidir ve fasiküller oluşturur, ama tip A timomadakilerden nükleuslarının atipik oluşuyla ayrılırlar. Az sayıda lenfosit bulunur ve bunlar immatür T hücrelerdir. Perivasküler aralıklar sıklıkla dardır. B2 timoma komponenti bulunması nadir değildir (19).



Resim 8: Çoğu Zaman Tabakalanma Gösteren Nükleolleri Belirsiz, Eozinofilik-Şeffaf Arası Sitoplazmaya Sahip Neoplastik Epitelyal Hücrelerin Oluşturduğu Tip B3 Timoma (H-E, x200)

2.3.4. İmmünohistokimyasal Özellikler

Timomanın epitelyal komponenti sitokeratin, epitelyal membran antijeni ve değişken derecede CD57 ile boyanır. Sitokeratin immün ile boyanan epitelyal hücreler birbiri içine geçmiş hücre uzantılarından oluşan kompleks bir ağ (B1 timoma, B2 timoma ve AB timomanın B komponenti), belirgin poligonal hücreler (B3 timoma) ya da iğsi hücreler (A timoma) şeklinde görünebilirler. Tip A timomada aralara serpiştirilmiş glandüler yapılar tipik olarak iğsi tümör hücrelerine göre sitokeratinle daha güçlü bir boyanma gösterirler.

Şaşırtıcı bir bulgu ise bazı timomaların neoplastik hücrelerinin bir B hücre markerı olan CD20 ile boyanmasıdır; bu sadece tip A timomalar ya da AB

timomalarda görülür. Timik karsinomdan farklı olarak timomaların epitelyal hücreleri CD5 ya da CD117 ile immünoreaktivite göstermez.

Lenfoid komponent ağırlıklı olarak immatür T lenfositlerden oluşur; bunların non-klonal oldukları genotipik çalışmalarla gösterilmiştir. T lenfositler genelde TdT+, CD1a+, CD99a+ bir kortikal timosit fenotipi gösterirler. Ki-67 ile yüksek proliferasyon indeksi saptanır. B hücreleri genelde az sayıda bulunur ve özellikle medüller diferansiasyon gösteren alanlarda ve lenfoid foliküllerde bulunur (19).

2.3.5. Ayırıcı Tanı

Timomalar için karsinoid tümör, Hodgkin lenfoma, lenfoblastik lenfoma ve timik karsinom ana ayırıcı tanılardır. Epitelyal hücreler tabakalar, kümeler, psödorozetler, anastomoz yapan ağlar ya da şeritler halinde dizilebilirler. İğsi hücreler genelde fasiküler, storiform, ya da hemanjioperisitoma benzeri büyüme paterni gösterir ve hemanjioperistoma ile karışabilirler. Spindle epitel hücreli timoma, malign fibröz histiyositom ile karışabilir. Tümörde mikrokistik aralıklar, küçük yuvarlak bezler, dar yarık-benzeri glandüler aralıklar, müsinöz bezler, psödopapiller formasyonlar ve abortif Hassal Korpüskülleri bazen bulunabilir. Nadir olarak tümör hücreleri arasında amiloid birikimi olabilir (19, 20).

2.3.6. Epidemiyolojisi, Eşlik Eden Hastalıklar ve Etyolojileri

Timus tümörleri tüm neoplazilerin %1'inden azını oluşturur, etiyolojileri bilinmediği gibi biyolojileri de komplekstir.

Timomalar her yaş grubunda görülebilir ama ortalama yaş 49,5 olmak üzere özellikle beşinci ve altıncı dekada görülür. Her iki cinsiyette insidansı eşittir ya da kadınlarda biraz daha fazla görülebilir.

Hastaların yaklaşık üçte biri-yarısı akciğer grafisinde asemptomatik ön mediastinal kitle ile prezante olur. Üçte biri öksürük, dispne, göğüs ağrısı, disfaji, ses kısıklığı ve tekrarlayan göğüs enfeksiyonu gibi mediastinal kitleye bağlı semptomlarla başvurur. Üçte biri ise MG, cushing sendromu, kırmızı hücre aplazisi, kazanılmış hipogamaglobulinemi, agamaglobulinemi, trombositopeni, lökopeni, tiroidit ve sistemik lupus eritematozus gibi paraneoplastik tablolarla kliniğe yansır (19-21). MG belirtileriyle birlikte bulunan ön mediastende lokalize bir tümör genellikle timomadır. MG, timomalılara sıkça eşlik eder. Timektomi yapılan olguların bir kısmında MG belirtileri azalabilir, hatta kaybolabilir. Ancak bazılarında cerrahi müdahaleden sonra MG belirtileri değişmez. Bu nedenle timoma veya timus beziyle MG arasında ilişki vardır denilemez.

MG başlıca halsizlik, kas zayıflığı ile belirti verir. Kas zayıflığı nedeniyle göz kapaklarında düşme, uyuklama, çiğneme ve yutkunma güçlüğü, öksürük, dispne, ses kısıklığı gibi semptomlar gözlenir (20).

Histolojik tip ve klinik görünüm arasında kısmen (mutlak değil)

korelasyon vardır. MG ile hem tip A hem de tip B timoma ilişkilidir (yaklaşık tip A ya da AB timoma için %15, tip B1 timoma için %40, tip B2 ve B3 timoma için de %50), ama saf kırmızı hücre aplazisi ve hipogamaglobulinemi daha çok tip A timomada görülür (19).

Timomalar çocuklarda çok nadir görülür. MG ile birlikte olma ihtimalleri çok düşüktür ve prognoz iyidir. Bazı pediatrik timomalar lobüllerin içinde ve etrafında hücresel fibröz stroma ile eozinofil, histiyosit ve mast hücre infiltrasyonu gibi alışılmadık stromal değişiklikler gösterir (19).

İnsanlarda timoma gelişiminin net gösterilmiş bir etiyolojik faktörü yoktur. Ender olgular timik kistten köken alabilirler. Geçmişte böyle bir hipotez ortaya atılmasına rağmen Epstein Barr virüsüyle (EBV) bir ilişki de yoktur (19).

2.3.7. Lokalizasyonları

Timomalar sternumun arkasında ön mediastende kardiyovasküler gölgeler arasında lokalizedir. Yan ve oblik radyografilerde daha iyi görünürler. Timomalar standart radyografide üst mediasteninin sağ veya sol sınırının genişlemesiyle belirti verir. Ayrıntılı radyolojik görünüm için BT'den yararlanılır (20).

Timomaların %95'i anterior mediasten yerleşimlidir. Boyunda, akciğer parankiminde ve visseral kompartmanda da nadir lokalizasyonları olabilir (20). İnfradiyafragmatik timoma da %31,5 oranında saptanabilir (22). Karaciğer, posterior pararenal boşluk, paraaortik alan, perigastrik doku ve spinal kanalda yerleşebilir (20).

2.3.8. Timomalarda Prognostik Faktörler

Timomalar benign ya da malign olabilir. Tümörün benign ya da malign olduğunu gösteren klinik veya radyolojik bir belirti yoktur. Timomaların uzak metastazları nadirdir. Benign timomalar asemptomatiktir, genellikle yavaş büyürler. Bunlar radyolojide anlaşılır. Malign timomalar ise giderek büyüyerek trakea, süperior vena kava, perikard ve diğer komşu yapılara infiltrasyonla öldürücü komplikasyonlara neden olabilirler. Kapsüllü olarak görülen lezyonlarda kapsül invazyonu mikroskopik olarak saptanabilir. Kapsül invazyonu gözlenen olgularda postoperatif nüks olasılığı bulunur (22). Timoma nüksettiğinde histolojik görünüm aynı kalabilir ya da tip B1'den B2 ya da B3'e, veya B2'den B3'e progresyon olabilir (19). Lokal invazyon dışında timomaların benign histolojik görünümleri olmasına rağmen %3-4 oranında uzak organ metastazı görülebilir. Plevral ve perikardiyal tutulum, akciğer ve mediastinal lenf nodları tutulumu, kemik, karaciğer, santral sinir sistemi, aksiller ve supraklavikuler lenf nodu tutulumu olabilir (23, 24).

- Tümör evresi en önemli prognostik faktördür. 10 yıllık sağkalım invaziv olmayan tümörlerde %80 iken, invaziv olanlarda %35'e düşer.
- Tam ekzizyon. 10 yıllık sağkalım tamamen çıkarılmış tümörlerde %76 iken tamamen rezeke edilememiş ya da biyopsi alınmış tümörlerde %28'dir.
- Histolojik tip. Birçok çalışma WHO/Muller-Hermelink sınıflamasının prognostik önemi olduğunu göstermiştir.
- Boyut. Çok değişkenli analizler tümör boyutu >11cm oluşunun kötü

prognostik faktör olduğu göstermiştir.

- Performans durumu. Kötü performans durumunun sağkalım için kötü prognostik faktör olduğunu çok değişkenli analizlerde gösterilmiştir (19).

2.3.9. Timomaların Sınıflaması

Timik epitelyal neoplazilerin tanısı yıllardır tartışmalı bir konudur. Bunun nedeni

- Morfoloji ile ilişkili olarak bu tümörlerde prediktif değerin yokluğu
- Bu tümörlerin çok sayıda sınıflama ve terminolojiye sahip olmasıdır (1,2).

1) Bernatz, Lewis ve arkadaşlarının sınıflaması

Tarihte timomalarda ilk sınıflama 1961 yılında Bernatz ve arkadaşları tarafından tümördeki lenfosit ve epitelyal hücrelerin oranına dayanılarak yapılmıştır.

Bernatz, Lewis ve arkadaşları timomaları histolojik olarak 4 alt grupta toplamışlardır (25, 26):

I. Predominant lenfositik timoma (tümörün %66'dan fazlası lenfositlerden oluşur)

II. Predominant epitelyal timoma (Tümörün %66'dan fazlası epitelyal hücrelerden meydana gelir)

III. Mikst lenfoepitelyal timoma

IV. Spindle hücreli tümör (Epitelyal varyasyonun alt grubudur).

Timik karsinom bu sınıflama içine alınmamıştır. Bu sınıflamada kapsül invazyonu parametre olarak alınmamış, spindle hücreli timoma ile lenfositten zengin timomanın klinik olarak daha benign olduğu gösterilmiştir. Aslında şimdiye kadar en çok kullanılan sınıflama olmasına rağmen tümör biyolojisi ile morfoloji arasında paralellik olmadığı gözlenmiştir (24, 27, 28).

2) Levine ve Rosai sınıflaması

1978 yılında Levine ve Rosai timomaları kapsül invazyonuna göre benign, malign şeklinde sınıflandırmış, epitelyal hücrelerdeki sitolojik atipiyi de göz önüne alarak malign tümörleri 2 alt gruba ayırmışlardır (29):

I. Tip 1 malign timoma: kapsül invazyonu gösteren, sitolojik atipinin olmadığı

II. Tip 2 malign timoma: sitolojik atipinin olduğu gerçek timik karsinom olarak ayrılmıştır.

Bu sınıflamada, Tip 1 kategoriye göre timomalar invaziv ise malign timoma olarak adlandırılırken, gerçek timik karsinomların nadir görülmesi nedeniyle, Tip 1 timomaların karsinom olarak algılanmasına yol açmıştır (29).

3) Müler-Hermelink ve arkadaşlarının sınıflaması

1985 yılında Müler-Hermelink ve arkadaşları ise timomaları epitelyal hücrelerin orijinlerine ve immunhistokimyasal çalışma sonuçlarına göre

sınıflandırmışlardır (30):

- Medüller timoma
- Mikst timoma
- Organoid timoma
- Kortikal timoma
- İyi diferansiye timik karsinom

Bu araştırmacılar, timomaların kortikal (nükleolü belirgin poligonal hücreler) veya medüller yönde (nükleolü belirsiz, spindle hücre) diferansiye olduğunu öne sürmüşlerdir. Buna göre medüller timoma, spindle hücrelerden oluşan timoma, kortikal timoma ise iri veziküler nükleuslu poligonal hücrelerden oluşan timomaları göstermektedir. Kortikal timomaların lenfositten zengin alanların eşlik ettiği organoid tümör, mikst timomaların da medüller ve kortikal timoma komponentini içerdiği tanımlanmıştır (31-33). Aynı araştırmacılar 1992’de bazı benign timomaların ekstratorasik metastazlarını göstermişler, bunlara iyi diferansiye timik karsinom demişlerdir. Bunun dışında gerçek timik karsinom diye bir kategorileri de vardır (34). Buna göre Muler-Hermelink timik tümörleri 2 ana gruba ayırmıştır (35).

I. Organotipik epitelyal tümör: Benign medüller, mikst timoma, organoid timoma, kortikal timoma ve iyi diferansiye timik karsinomu içermektedir.

II. Non organotipik timik epitelyal tümör: Timik karsinomu içermektedir.

4) Suster-Moran sınıflaması

Suster-Moran 1999 yılında timomaların, farklı diferansiasyonları olan tek bir tümör olduğunu belirterek yeni bir sınıflandırma yapmıştır. Timomalardan timusa benzeyen tüm histolojik tipler (spindle hücreli tip) iyi diferansiye bir tümörü gösterirler. Diferansiasyonun kaybı ile diğer tüm tümörlerde olduğu gibi orta ve az diferansiye tipler ortaya çıkmaktadır. Buna göre histolojileri ve kapsül invazyon durumlarına bakılmaksızın tüm timomaların başlangıçtan beri malign potansiyele sahip tümörler olduğu düşünülmektedir (36-37). Buna göre sitolojik atipi ve organotipik farklılaşmanın derecelerini temel alarak timik epitelyal neoplazileri üç ana gruba ayırmışlardır (Tablo-1)

Tablo 1: Suster-Moran Sınıflamasına Göre Sitolojik Atipi ve Organotipik Farklılaşmanın Dereceleri Temel Alınarak Timik Epitelyal Neoplaziler Üç Ana Gruba Ayrılmıştır

Tümör Tipi	Derece(Grade)	Histolojik Kriterler
Timoma	İyi Diferansiye	Timik farklılaşmanın organotipik özellikleri korunmuş, atipi için sitolojik bir bulgu yok
Atipik Timoma	Orta derecede diferansiye	Farklılaşmanın organotipik özellikleri kısmen korunmuş, hafif-orta derecede sitolojik atipi
Timik Karsinom	Az diferansiye	Organotipik farklılaşma yok, malignitenin belirgin sitolojik bulguları mevcut

Bu sınıflamada, diğer organlarda da olduğu gibi, lezyonlar iyi diferansiasyondan az diferansiasyona kadar ilerleyen bir sürece sahiptir. Organotipik farklılaşmanın tüm özelliklerini gösteren lezyonlar (lobulasyon, timik epitelyal hücreler ve immatür T hücrelerinden oluşmuş ikili hücre grupları, perivasküler boşluklar, medüller farklılaşma alanları vs.) iyi diferansiye-yani Timoma; bu özelliklerin bazılarını bulunduran ancak hafif-orta derecede atipik bulunduran hücreler orta derecede diferansiye-yani Atipik Timoma; ve organotipik hiçbir özelliğin bulunmadığı, aşikar malignite gösteren az diferansiye-yani Timik karsinomlar olarak adlandırılır (18).

5) WHO 1999 sınıflaması

Dünya sağlık örgütü, 1999 yılında timik epitelyal neoplazi hakkındaki isimlendirmeyi standardize etmek ve primer timik epitelyal neoplazilerin tanısını kolaylaştırmak amacıyla timik epitelyal tümörleri histolojik olarak yeniden sınıflandırmıştır. Dadmanesh ve arkadaşlarının tanımladığı bu sınıflama günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (30, 38):

Tip A Timoma: Homojen spindle/oval şekilli, neoplastik epitelyal hücreli ve eşlik eden ya da etmeyen az miktarda nonneoplastik lenfosit içeren tiptir (medüller).

Tip AB Timoma: Lenfosit açısından zengin tip A timomadır (mikst).

Tip B1 Timoma: Normal timus yapısına benzeyen, timik korteks ve timik

medulla gibi gözlenen az sayıda neoplastik epitelyal hücre içeren tiptir (organoid).

Tip B2 Timoma: Perivasküler alana yayılmış, soluk ve poligonal, veziküler nukleuslu, neoplastik epitelyal hücre ve bol miktarda lenfosit içeren, azalmış medüller diferansiyasyon içeren tiptir (kortikal).

Tip B3 Timoma: Perivasküler alana yayılmış, skuamöz metaplazi ve yuvarlak veya poligonal şekilli epitelyal hücre ve atipi gösteren epitelyal hücre ve az miktarda lenfosit içeren tiptir (epitelyal).

Tip C Timoma: İleri atipi, mitoz, sitolojik malignite izlenir (timik karsinom) (30, 38).

Bu sınıflama sisteminde anatomik, fonksiyonel, histogenetik bir temel bulunmamakta, esas olarak neoplastik hücrenin şekline-morfolojisine göre yapılmaktadır. WHO sınıflamasının daha sonraki yıllarda güncellenen versiyonlarında yukarıdaki kategorilere uymayan bazı morfolojik tipler de tanımlanmıştır. 2004 yılında WHO'nun güncellemesinde tip C tanımlaması terk edilmiş, yerine ayrı bir kategori olarak Timik karsinomlar yer almıştır. Suster'e göre, WHO sınıflaması Bernartz ve arkadaşlarının yaptığı geleneksel sınıflama ile Kirschner-Müller Hermelink'in histogenetik sınıflamaları gibi çeşitli sınıflamaların kullandığı farklı terminolojilerin "ortak bir dile" çevrilmesi amacını taşır (25, 39). Ayrıca, WHO sınıflaması bazı ana problemlere sahiptir, bunlar:

- Bazı histolojik subtipleri ile klinik arasında ilişki bulunmaması, (40, 43)

- Morfolojik alt tiplerinden pek çoğunda birbirleriyle örtüşme olması ve haliyle kesin tanının zorlaşması
- Genel açıdan bakıldığında şemanın net bir mantığa sahip olmamasıdır (1)

Tablo 2: Timoma Sınıflamalarında Temel Özelliklerin Karşılaştırılması

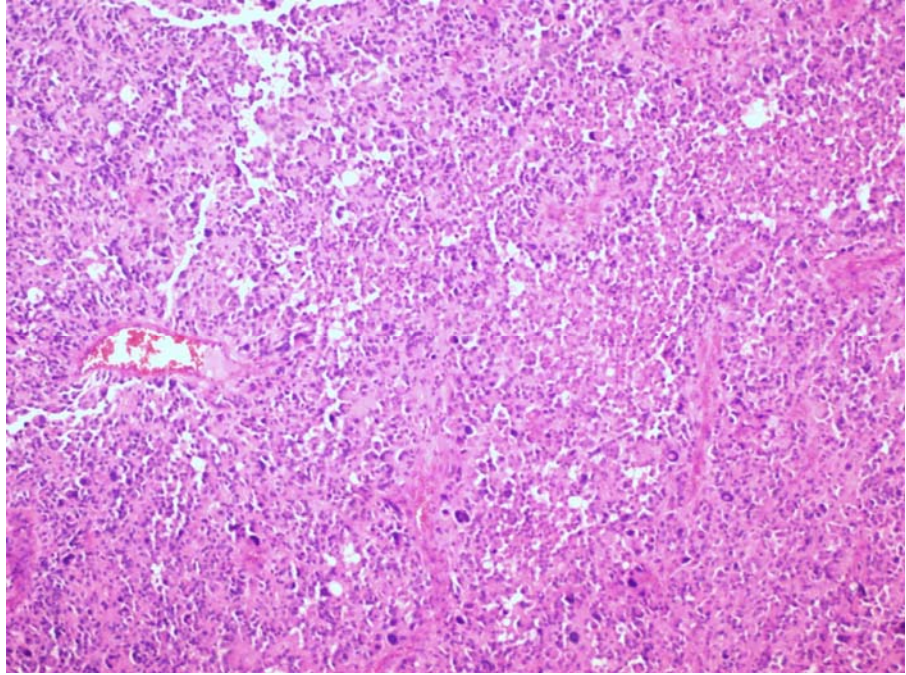
Bernatz, 1961	Marino ve Müler-hermelink, 1985	Suster ve Moran, 1999	WHO, 1999
Epitelyal hücreden zengin	Kortikal	Timoma	Tip B1
Lenfositten zengin	Kortikal ağırlıklı (organoid)	Timoma	Tip B2
Mikst tip	Mikst	Timoma	Tip AB
Spindle hücreli	Medüller	Timoma	Tip A
--	İyi diferansiye timik karsinom	Atipik timoma	Tip B3
Gerçek timik karsinom	Gerçek timik karsinom	Gerçek timik karsinom	Tip C

2.4. Timik Karsinomlar

Timik karsinomlar nadir görülen, kötü prognozlu neoplazilerdir. Tek başlarına ortaya çıktıkları gibi, timoma ile birlikte görülme olasılıkları %10-20'dir. Tip A ve B timomalardan farklı olarak, yapılarında immatür T lenfositler bulunmaz. En sık skuamöz hücreli karsinom tipi gözlenir (18).

Timik karsinoma tip C timoma da denilir. Timusun en tehlikeli kanser

türüdür. Hücresel düzeyde belirgin olarak atipiktir. Timik karsinomlarda yüksek derecede histolojik anaplazi, aşık selüler atipi ve artmış proliferatif aktivite gözlenir (resim 9). İnfiltr eden lenfositler çoğunlukla olgundur (20, 44). Histomorfolojik olarak timusa çok benzememekle birlikte diğer organlarda görülen karsinoma benzerler (20, 44).



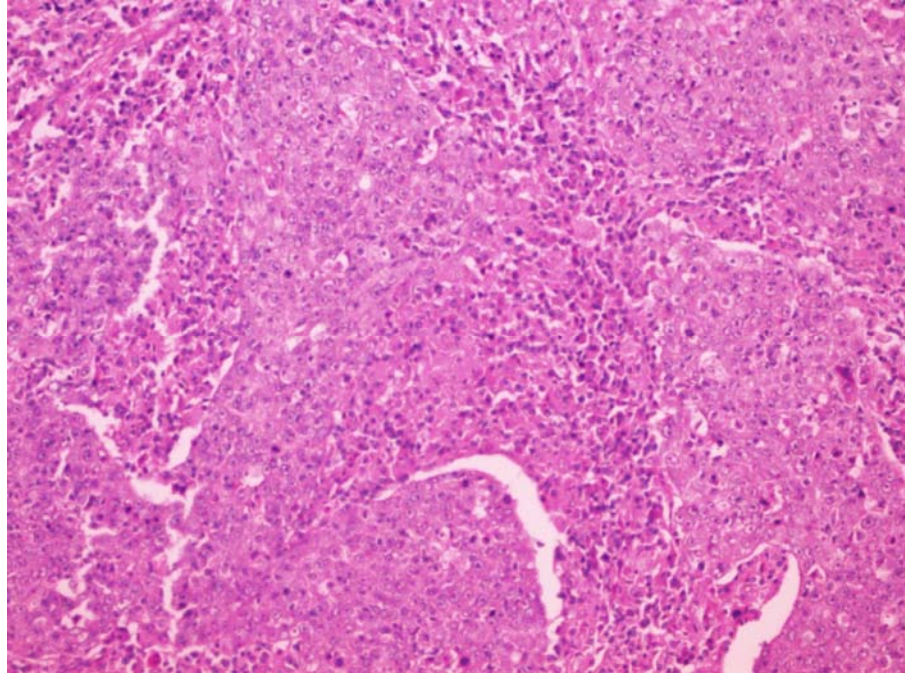
Resim 9: Yüksek Derecede Histolojik Anaplazi, Belirgin Selüler Atipi Gösteren Neoplastik Epitelyal Hücrelerden Oluşan Timik Karsinom (Tip C timoma) (H-E, x100)

Timik karsinomlar timomalar gibi timik epitelyal hücre orjinlidir ve sıklıkla timomalarla birlikte anılır. Aslında timik karsinomlar timoma değildir, histolojik olarak malign özellikleriyle ve klinikte daha malign davranışlarıyla ele alınırlar (20, 44).

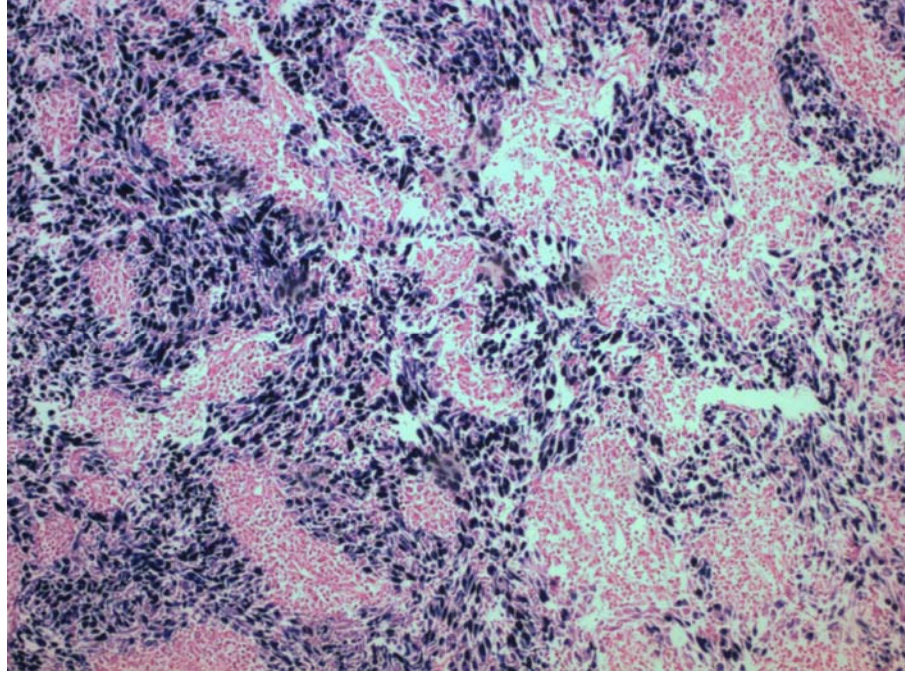
Timik karsinom histolojik olarak:

- Skuamöz hücreli karsinom

- Lenfoepitelyoma benzeri karsinom (EBV pozitif olabilir) (resim 10-11)
- Sarkomatoid karsinom, iğsi hücreli karsinom ve karsinosarkom
- Şeffaf hücreli karsinom
- Bazaloid karsinom
- Mukoepidermoid karsinom
- Papiller adenokarsinom
- Adenokarsinom
- Andiferansiye karsinom
- Rabdoid karsinom
- Hepatoid karsinom gibi gruplara ayrılmaktadır (18).



Resim 10: Tip C Timoma (Timik, Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom) (H-E, x100)



Resim 11: Tip C Timoma Hücrelerinde (Timik, Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom) Hücreleri EBER Pozitifliği. (İnsitu Hibridzasyon, x100)

Bazaloid hücreli karsinomlar ve skuamöz hücreli karsinomlar nispeten iyi prognozludur, ancak bazaloid hücreli karsinomda tanı anında %30 oranında karaciğer ve akciğer metastazları bulunmaktadır (18).

Timik karsinomlar pansitokeratin eksprese eder. Buna ek olarak başka karsinomlar tarafından nadiren eksprese edilen markerlar olan CD5 ve CD117'yi sıklıkla eksprese ederler. CD5 tüm timik karsinomların % 62-80'inde eksprese edilir, ama neredeyse bütün timomalarda negatiftir. CD117 ise bütün timik karsinomların %80-86'sında ve timomaların sadece %0-4'ünde eksprese edilir (19).

Nöroendokrin marker eksprese eden dağınık tümör hücreleri ya da hücre

grupları timik karsinomların yaklaşık %60'ında bulunur. Timomalarda ise son derece nadirdir. Bu gözlem, olasılıkla, diğer alanlardaki klasik karsinomlarda nöroendokrin hücrelerin bulunmasıyla benzerdir ve bu tümörün çok yönlü diferansiasyonunu yansıttığı düşünülür. Timomadan farklı olarak timik karsinomu infiltrate eden lenfositler matür T ve B hücrelerdir, ve TdT+ immatür T lenfositler bulunmaz (19).

Bazı çalışmalar; timik karsinomların sıklıkla p53 proteini için immünoreaktivite gösterirken (%74) timomaların nadiren gösterdiğini (%6) ortaya koysa da, diğer çalışmalar timomalarda da yaygın p53 ekspresyonu göstermiştir. Timik karsinomların %11-22'sinde p53 gen mutasyonu tanımlanmıştır (19).

Timik karsinomun prognostik faktörleri:

- Histolojik tip ve sınıf
- Mitotik aktivite. 10 büyük büyütme alanında 10'un üzerinde mitotik sayı kötü prognoz ile koreledir ve mortalite oranı %84'tür; bunun altındaki mitotik sayının mortalite oranı ise %21'dir.
- Makroskopik invazyon. İnvaziv, kötü sınırlı tümörler iyi sınırlı neoplazilere göre daha agresiftir (%88'ye karşı %16.6 mortalite). Büyük damarların invazyonu kötü prognozla birliktelik gösterir (19).

Masaoka evrelemesinin timik karsinom için prognostik önemi olmasa da; lokal invazyonu, lenf nodu tutulumunu ve uzak metastazları dikkate alan TNM

evreleme sistemi değişik seyirli hastaları tabakalara ayırır (19).

Timik Karsinomlarda TNM evrelemesi-WHO/1999

Primer tümör:T

TX: tümör saptanamadı

T0: primer tümör yok

T1: tümör kapsüllü

T2: tümör perikapsüler bağ dokusunu invaze etmiş (resim 12).

T3: tümör perikard, mediastinal plevra, toraks duvarı, büyük damarlar, akciğer gibi komşu organları invaze etmiş.

T4: plevral ve perikardial yayılım var

Bölgesel lenf nodları-N

NX: Bölgesel lenf nodları saptanamadı

N0: lenf nodu metastazı yok

N1: anterior lenf nodlarında metastaz var

N2: anterior lenf nodları dışında intratorasik lenf nodları tutulmuş

N3: skalen ve/veya supraklavikuler lenf nodu tutulmuş

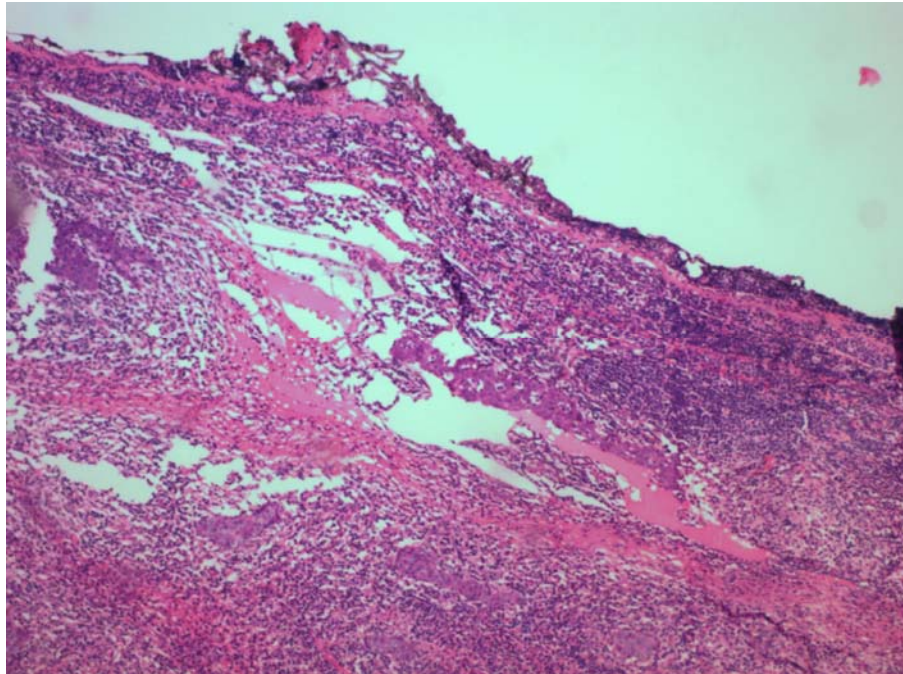
Uzak Metastaz-M

MX: uzak metastaz saptanamadı

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz

EVRE I:	T1	N0	M0
EVRE II:	T2	N0	M0
EVRE III:	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
EVRE IV:	T4	(herhangi bir) N	M0
	(herhangi bir) T	N2, N3	M0
	(herhangi bir) T	(herhangi bir) N	M1



Resim 12: Tip C Timoma (Timik, Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom) Perikapsüler Bağ Dokusunda İnvazyon (H-E, x100)

Timik karsinomun ayırıcı tanısı:

- Metastatik karsinom. Timoma komponenti bulunan durumlar hariç, timik karsinom metastatik karsinomdan morfolojiye dayanarak güvenilir bir şekilde ayırlamayacağı için, primer timik karsinom tanısını koyarken detaylı klinik ve radyolojik değerlendirme yapmak gerekir. CD5 ve CD117 immünoreaktivitesi timik karsinomun lehinedir.

- Timoma
- Büyük hücreli lenfoma
- Germ hücreli tümör.

2.5. Timomaların Evrelemesi

Timusun epitelial hücreli tümörleri sitolojik olarak benign olup, biyolojik davranışları ise değişkendir. Bu nedenle tümörün invaziv ve metastatik karakterini içeren tedavi yöntemleri ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile çeşitli evreleme sistemleri kullanılmıştır (20).

Haniuda ve arkadaşları, mediastinal plevra invazyonu olan timomalarda lokal nüks oranının daha çok olduğunu göstermiş ve bir çalışmalarında bunun evrelemeye eklenmesini önermişlerdir (45).

P0: Fiksasyon veya invazyon yok,

P1: Fiksasyon var ama invazyon yok,

P2: Mediastinal plevrada mikroskopik invazyon var (45).

Bergh-Masaoka ve arkadaşları da timomaları evrelendirmişlerdir (46).

Günümüzde 1994 Modifiye Masaoka evreleme sistemi yaygın olarak

kullanılmaktadır.

Evre I: Mikroskopik ve makroskopik olarak tamamen kapsüllü tümör (kapsülü invaze eden ancak tam kat geçmeyen tümörler dahil)

Evre IIA: Kapsülün tam kat mikroskopik invazyonu (resim 13)

Evre IIB: Çevre yağ dokuya makroskopik invazyon (resim 13) veya mediastinal plevra ya da perikarda gross yapışıklık (invazyon olmadan).

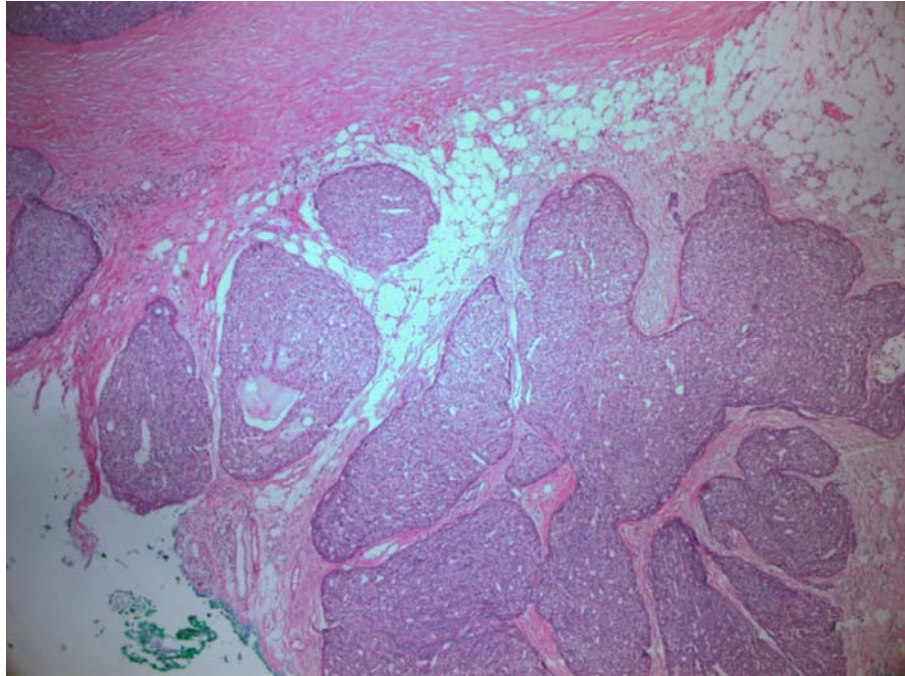
Evre III: Çevre organlara mikroskopik invazyon (perikard, büyük damar veya akciğer) (resim 14)

a. Büyük damar invazyonu olmaksızın

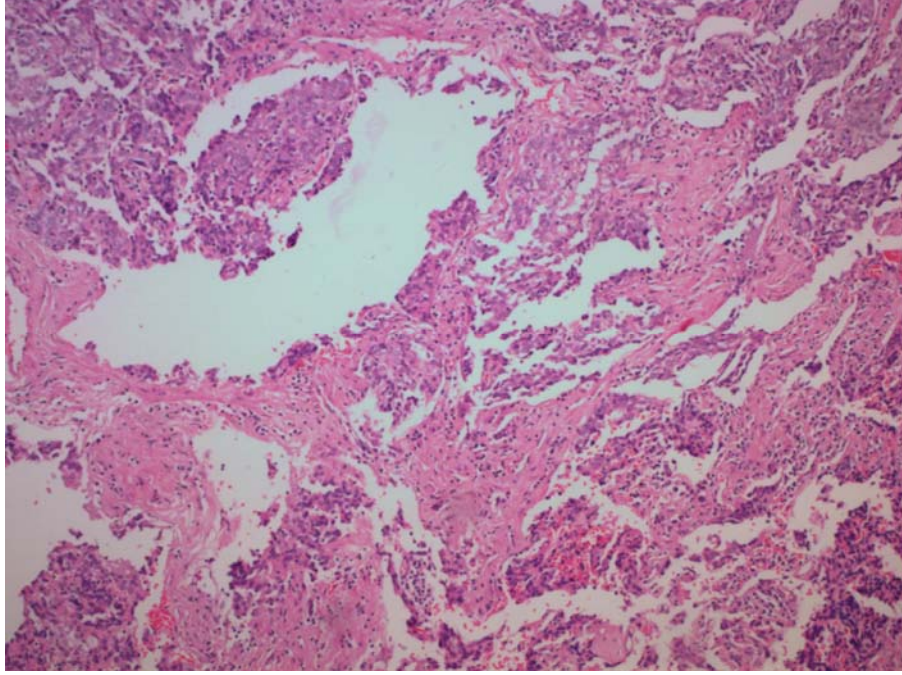
b. Büyük damar invazyonu mevcut.

Evre IVA: Plevral veya perikardiyal yayılım (resim 15)

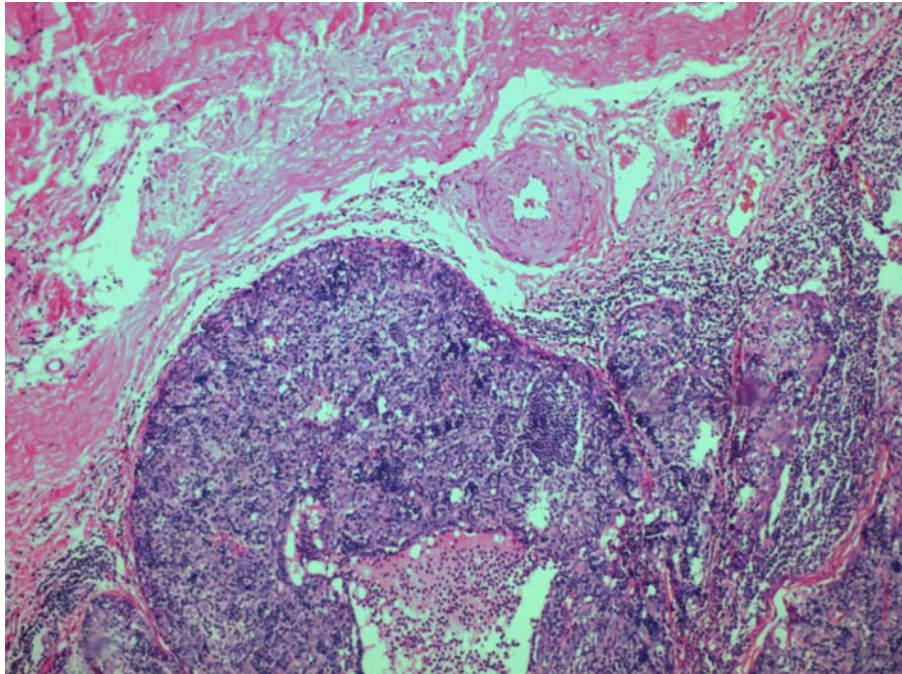
Evre IVB: Hematojen veya lenfojen metastaz.



Resim 13: Kapsülü Tam Kat Geçip, Yağ Dokuya İnvazyon Gösteren Tip A Timoma (H-E, x100)



Resim 14: Tip B3 Timomanın Akciğere İnvazyonu (H-E, x100)



Resim 15: Tip B2 Timomanın Perikarda İnvazyonu (H-E, x100)

Timomalar için tek ve en önemli prognostik faktör evredir. En yaygın olarak kullanılan modifiye Masaoka evreleme sistemidir. 307 olguluk bir serideki evre dağılımı şöyledir: I %44, II %23, III %27, IV %6. Bu evrelerin 5 yıllık sağkalım oranları sırayla: %90, %88, %67, %50. 10 yıllık sağkalım oranları: %80, %78, %47, %30'dur (19).

Regnard ve arkadaşları evre III olgularda sağ kalımın azalması nedeniyle evrelemeye rezeksiyon tipinin de eklenmesini önermişlerdir (47).

Evre IA: Kapsüllü, noninvaziv. Total eksizyon.

Evre IB: Mediastinal dokulara lokal invazyon. Total eksizyon.

Evre II: Çevre organlara invazyon. Total eksizyon.

Evre IIIA: Çevre organlara invazyon. İnkomplet eksizyon.

Evre IIIB: Çevre organlara invazyon. Tümörden biyopsi.

Evre IVA: Supraklavikuler lenf nodu, plevral veya pulmoner dokulara hücre implantasyonu

Evre IVB: Hematojen metastaz (47).

Hematojen metastaz genellikle 5. ve 6. dekatlarda sık rastlanmakta, çocuk ve genç erişkinlerde nadir olarak gözlenmektedir. Cinsiyet açısından fark yoktur (20).

2.6. Timoma ve Timik Karsinomların Tedavisi

Timomada en çok kullanılan tedavi yöntemi timektomidir. Cerrahi rezeksiyondan sonra timomalarda lokal ve bölgesel rekürrens eğilimi olabilmektedir. Timomaya eşlik eden MG belirtileri bazı olgularda timektomi sonrası azalır veya kaybolur. Kan anormallikleri ve diğer anormalliklerin genellikle kaybolduğu gözlenir (44).

Timik karsinomların tedavisinde multimodal tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir (48, 49); cerrahi rezeksiyon tüm timoma tipleri ve timik karsinomlar için tercih edilen tedavi biçimidir, hatta bazı otörler için timik karsinomlarda ‘en anlamlı prognostik faktör’ lezyonun cerrahi olarak rezeke edilebilirliğidir (48, 50).

Timik karsinomlar genellikle invaziv olup, hem cerrahi hem de medikal tedaviye dirençlidir (44). Birçok olguda tanı anında sistemik tutulum (46, 48, 51) disseminasyon ve lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemik gibi uzak organ metastazları bulunmaktadır (50). Bu nedenle sistemik tedaviye de gereksinim duyulmaktadır. Farklı kemoterapi rejimlerine yanıt oranı %10-90 arasında değişebilir (48, 52); üstelik bu tümörler oldukça nadir olduklarından standart bir sistemik kemoterapi rejimi henüz yapılamamıştır (50). Dolayısıyla, timomaların ve timik karsinomların tedavisi için yeni terapötik hedeflere gereksinim vardır (48).

Timik karsinomların prognozları kötüdür, ortalama yaşam süresi 20 ay olup, uzun dönem yaşam %40’dan azdır. Timik karsinomlarda sıklıkla cerrahi

sonrası radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) veya her ikisi verilir. Ancak, çoğu tümör rezektabl değildir ve tam rezeksiyon yapılsa bile, hastanın yaşam süresine cerrahinin etkisi netleşmemiştir. Radyasyon tedavisinin %80'e yakın bir yanıt oranı vardır, buna karşın KT'nin başarısı kısıtlıdır. Timik karsinom nadir olduğundan, tedaviyi objektif olarak değerlendirme sınırlıdır. Çünkü yayınlanmış sonuçlara göre bütün raporlar retrospektiftir ve çoğu küçük olgu serileridir. Genel olarak timik karsinomun tedavisi timomadan edinilen deneyimlere dayanmaktadır. Timomalarda hem lokalize hem de yayılmış hastalığın rezeksiyonu tedavinin esas noktasıdır. Bu yaklaşımın timik karsinomlu hastaların çoğunda yetersiz olduğu kanıtlanmış ve bu yüzden RT ve KT'nin daha çok önemli olduğu varsayılmaktadır.

Timik karsinomu olan hastalarda rezeksiyon primer tedavi yöntemi olsa da, cerrahinin değeri timomada olduğu kadar açık değildir. Kapsüllü tümörü olan hastalarda tam rezeksiyon faydalı olabilir ve tümörün çıkarıldığını gösterebilir (44).

Bilindiği üzere, kanser oluşumu onkogen aktivasyonu ve tümör supresör gen inaktivasyonlarını da içeren çok sayıda moleküler alterasyonların birikimiyle meydana gelmektedir. Büyük ve uzun süreli genomik analizler sonucunda, evrelemelerin ve histolojilerin ötesinde, kanserler belli başlı genomik, mutasyonel ve proteomik verilerin ekspresyonlarına göre de sınıflandırılabilir, üstelik bu ekspresyonlar progresyon ve sağkalım üzerinde prediktif ve prognostik bir değere

sahip olabilirler (48).

Diğer organların neoplazilerinde de yapıldığı gibi, timik malignitelerin karsinogenez sürecine etki eden yolakların anlaşılması için pek çok araştırma yapılmıştır (48, 53). Programlı hücre ölümünün majör regülatörü olan p53 tümör süpresör gen ürünü ve BCl ailesi (6), EGF yolağı, KIT (48, 50), IGF-1 R yolağı, VEGF (48) ve Her2/Neu (6) timik epitelyal neoplazilerde çalışılan grupların bazılarıdır.

2.7. Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler

2.7.1. C-ERB-B2

17. kromozomun üzerinde q21 pozisyonunda bulunan bir protoonkogendir (54). EGFR'ye oldukça benzer, EGF ailesinin ikinci üyesi olan, ancak ondan farklı olarak 185 kilodaltonluk bir transmembran reseptörü ve tirozin kinaz aktivitesi olan glikoproteini kodlar (55, 57). C-erb B2, tip 1 reseptör ailesinin 2. üyesidir. Üç bölümden oluşur:

- I. Ekstrasellüler ligand bağlayan kısım,
- II. Transmembran bölümü,
- III. İntrasitoplazmik tirozin kinaz kısmı (bu alan ligand bağlandığında aktive olur.).

Bu reseptör tirozin kinazın, transmembran kısmındaki nokta mutasyonu, transforme edici aktiviteye neden olur (54-56). Başta meme kanseri olmak üzere,

genin amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonu pek çok tümörde gösterilmiştir (55, 57). C-erb-B2 proteini EGFR'ne benzer yapısal özellik gösterir. Tirozin kinaz aktivitesine sahip olup bir büyüme faktör reseptörü olarak görev yaparak, hücre büyümesini uyarma yeteneği olduğu varsayılır. EGFR'ne benzer şekilde epidermal growth faktör veya transforming growth faktör- α gibi spesifik ligandların bağlanması ile sitoplazmik tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkar (55).

Yapısal olarak tirozin kinaz ile ilişkili Tip 1 reseptör ailesi; EGFR, C-erb-B2 (HER-2), C-erb-B3 (HER-3), C-erbB-4 (HER4)'ü içerir. Tip 1 reseptör ailesi, normal hücrelerin diferansiasyon ve proliferasyonları için önemlidir. Ayrıca bu reseptörler onkogenik sürece aracılık edebilirler (56).

Bu proteinin aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu sadece prognostik açıdan değil, terapötik açıdan da önemlidir; zira spesifik bir tedavi ajanı olan Transtuzumab (Hercepin) ile aşırı ekspresyon olan lezyonlarda hastalar tedaviden fayda görebilir. Öte yandan, Tayvan'da yapılan çalışmada timik karsinomlarda anlamlı bir C-erb-B2 amplifikasyonu bulunamamış ve hastalar anti-C-erb-B2 tedavisinden fayda göremeyebilirler sonucuna varılmıştır (6).

2.7.2. CD117 (KİT)

CD117, bir tür transmembran tirozin kinaz reseptörüdür ve ekstraselüler kısmı kök-hücre faktörü (SCF) (diğer adı Steel faktör), olarak bilinen liganda bağlanırken, intraselüler kısmı enzimatik kinaz içerir (58). SCF ve CD117 arasındaki reseptör ligand interaksyonu, internal tirozin kinazı, ardından

intraselüler proteinleri fosforile eder, sonuçta da hücresel sinyal yolları aktive olur. Bu olaylar zinciri interstisyel kaja hücresinin de içinde bulunduğu bir çok hücre tipinde proliferasyon, apoptozis ve diferansiasyonun regülasyonunda önemlidir (59).

CD117 geni, 4. kromozomun uzun kolunda (4q12) lokalize olup 21 ekzondan meydana gelir ve tip III tirozin kinaz ailesinin bir üyesini kodlar. Özellikle; ekzon 9, 11, 13 ve 17 bölgelerinde meydana gelen mutasyonların CD117 geninin tirozin kinaz aktivitesini artırarak Gastrointestinal Stromal Tümör (GIST) gelişimine neden olduğu bilinmektedir. Bu dört ekzon sırasıyla ekstraselüler cevap, jukstamembranöz, tirozin kinaz 1 ve 2 domainlerine karşılık gelmektedirler. CD117 geninde en sık 11. ekzonda mutasyonlar saptanmış olup (tüm GIS kanserlerinin %67'si) bu olgular tedaviye çok iyi yanıt vermektedir. Mutasyonların sıklıkla gözlendiği 2. bölge ise 9. ekzondur (%10). Bu bölgede mutasyon gözlenen olguların standart doz (400mg/gün) yerine yüksek doz (800mg/gün) ilaç kullanımına daha iyi yanıt verdikleri konusunda bilimsel veriler ortaya konmuştur. Daha nadir olmakla birlikte tedaviye yanıt açısından klinik önemi ortaya konduğu için ekzon 13 ve 17 mutasyonları da dikkat çekmektedir.

Ligandan bağımsız CD117 reseptör aktivasyonuna ve CD117 otofosforilasyonuna neden olan c-kit proto-onkogenindeki mutasyon, GİST patogenezinde yer alır. CD117 üzerinden olan bu sinyal yolu, hücre büyümesine ve/veya apoptozis inhibisyonuna yol açar. CD117 genindeki exon-11'deki (4 nolu kromozomun uzun kolu) mutasyon, birçok malign GİST'de gösterilmiştir ve

exon-11 CD117 gen mutasyonu ile kötü prognoz arasındaki korelasyon, bir çok araştırmada ortaya konmuştur. Bu hastalarda daha büyük çaplı, daha agresif, nekrozu ve hemorajik alanları daha geniş tümörler izlenmiştir (59).

İnsanlarda görülen neoplazilerde yaygın bir şekilde ekspresyonu gösterilen bu protein, GIST (olguların %95'inde bulunmaktadır), akut myeloid lösemi (AML), mast hücreli tümörler, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC), nöroblastom ve meme karsinomunda bulunmaktadır (60-62). CD117 proteininde yer alan mutasyonlar özellikle GIST'lerin tedavisinde çığır açmış, Imatinib mesilat (Gleevec) sayesinde hızlı ve sürdürülebilir yanıtlar alınmıştır (63).

Literatürde timik neoplazilerle ilgili çalışmaların verileri havuzlanarak analiz edildiğinde, CD117 aşırı ekspresyonu timomalarda %0 iken, timik karsinomlarda %86 olarak gösterilmiştir ($p<0,001$) (64, 65). Bu nedenle, bazı yazarlar mediastinal tümör varlığında timoma ve timik karsinom ayırımının CD117 ile yapılabileceğini öne sürmüşlerdir. Timik epitelyal tümörlerde CD117 ekspresyonu, ayırıcı tanıyı destekleyecek bir marker olarak ve tedavi seçimi açısından yararlılığını değerlendirmek amacıyla araştırılmıştır. CD117, özellikle CD5 ile birlikte kombine olarak kullanıldığında primer timik karsinomun pulmoner skuamöz hücreli karsinomdan ayırımında oldukça yardımcı olduğu belirtilmektedir (63).

2.7.3. EGFR

EGFR 170 kDa ağırlığında transmembran glukoproteini olup tirozin kinaz domain'ine sahiptir (7). EGFR ailesi yapısal olarak benzer 4 reseptör tirozin kinaz proteininden oluşmaktadır: ErbB-1 (EGFR), ErbB-2 (HER-2), ErbB-3 (HER-3), ErbB-4 (HER-4). Bu dört molekülün hepsinin hücre içi ve dışı ve transmembran kısımları mevcuttur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü (TGF)- α gibi ligandlar bu reseptörlere bağlanarak normal ve malign epitelyal hücrelerin büyümesine, diferansiyasyonuna ve sağkalımına olumlu katkıda bulunurlar (66).

Epitelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR) malign hastalıklara karşı yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir stratejik hedeftir (67). Epitelyal büyüme faktör reseptörü (EGFR), epitelyal neoplazilerde en çok çalışılan biyomarkarlardan biridir (68). EGFR, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), baş-boyun, böbrek, meme, pankreas, kolon ve mesane kanserlerinde eksprese olmaktadır. Beyin tümörlerinde ise EGFR geni amplifiye ve deregüle olmaktadır (67).

Bu biyomarker da pek çok malignitede görülmekte olup, özellikle akciğer adenokarsinomlarında çalışılmıştır. KHDAK'inde, EGFR aktivasyonunun varlığı spesifik inhibitörler olan gefitinib (Iressa) ve erlotinib (Tarceva) tedavisinin etkinliği için güçlü bir prediktör olarak saptanmış, üstelik standart platinyum tabanlı kemoterapilere göre hastalıksız sağkalım belirgin bir biçimde artmıştır

(69).

EGFR ekspresyon düzeylerine timik neoplaziler içerisinde bakılan bir çalışmada, EGFR timomaların %70'inde, timik karsinomların ise %53'ünde aşırı eksprese edilmiştir. Ayrıca, EGFR amplifikasyonu evre II-IV tümörlerde evre I tümörlerine oranla daha fazladır ($p=0,005$) (48).

EGFR'nin tirozin kinaz domaini mutasyonunun timoma için terapötik bir hedef olma olasılığı çok düşük olsa da EGFR ekspresyonu hakkındaki veriler ileri evre timomaların terapötik hedeflerinin belirlenmesine katkıda bulunacaktır (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların seçilmesi

Çalışmamızda 2004-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Timoma ve Timik karsinom tanısı almış olgulara ait rezeksiyon, iğne biyopsileri ve dış merkezden gönderilen hazır parafin blok ve boyalı preparatlar incelenmiştir. Toplam 34 olgu çalışmaya alınmıştır. Olgulara ait klinik bilgiler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin (H-E) boyalı preparatlarındaki histopatolojik özellikleri değerlendirilerek 2004-WHO kriterlerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Timoma olguları 1994 Modifiye Masaoka sistemine göre, Timik karsinom olguları da 1999 WHO/TNM sınıflamasına göre evrelendirilmiştir.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 15 Haziran 2011 tarihli 230 nolu karar ile yerel etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda patoloji laboratuvarında daha önce yapılmış olan araştırmalardan kalan immünohistokimyasal boyalar kullanılmış olup, finansal kaynağa gereksinim duyulmamıştır.

3.2. Morfolojik Parametreler

Olgulara ait tüm H-E boyalı preparatlar aşağıdaki morfolojik parametreler açısından tekrar değerlendirilmiştir.

- **Histopatolojik değerlendirme:** Tümörlerin histolojik değerlendirilmesi WHO-2004 Timus epitelyal tümörleri alt tiplendirmesine göre yapılmıştır.

Tip A Timoma: İğsi özellikteki neoplastik epitelyal hücreler fasiküler, storiform ya da peristomat z paternde dizilmişlerdir. Belirgin olmayan nükleollere sahip hücrelerde mitotik figürler yoktur ya da çok seyrektr. Lenfositler tipik olarak seyrektr ve matür evredeki T hücrelerini (TdT negatif) içerebilir. Perivasküler aralıklara pek rastlanmaz ya da az gelişmiştir (19).

Tip AB Timoma: Oranları değişken olmakla birlikte lenfositten fakir tip A timoma komponenti lenfositten zengin tip B komponentiyle karışmıştır. İki komponent ayrı ya da birbirine karışmış olabilir. Tip B komponentinde bulunan lenfositler çoğunlukla immatür T hücreleridir (TdT pozitif), bunun yanında tip A komponentinde bulunanlar ise matür T hücrelerdir (TdT negatif). Yer yer perivasküler aralıklar bulunur (19).

Tip B1 Timoma: Yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollü neoplastik epitelyal komponent nispeten belirsizdir; ancak bazı hücrelerin nükleolleri daha belirgin nükleusları daha iri olabilir. Diğer timoma tiplerine göre en zengin lenfosit komponentine sahip olanıdır. Lenfositler çoğunlukla immatür T hücreleridir (TdT pozitif). Perivasküler aralıklar, çok olmamakla birlikte mevcuttur (19).

Tip B2 Timoma: Belirgin nükleollü veziküler nükleuslu izole ya da kümelenmiş büyük ovoid epitelyal hücreler mevcuttur. Perivasküler aralıklar

yaygın ve genelde dardır. Lenfositler tip B1 timomadaki kadar olmasa da bol bulunur. Çoğu immatür T hücreleridir (19).

Tip B3 Timoma: Neoplastik epitelyal hücreler belirgin olmayan nükleollü olup, eozinofilik-şeffaf arası sitoplazmaya sahip hücreler olabildiği gibi, hafif-orta nükleer atipi gösteren, belirgin nükleollü büyük veziküler nükleuslu, bazen skuamoid özellik de izlenebilen hücreler de olabilirler. Mitotik figüre az rastlanır. Az sayıda lenfosit bulunur ve bunlar immatür T hücrelerdir. Perivasküler aralıklar sıklıkla dardır (19).

Timik karsinom (Tip C timoma): Neoplastik epitelyal hücreler belirgin olarak atipiktir. Timik karsinomlarda yüksek derecede histolojik anaplazi, belirgin selüler atipi ve artmış proliferatif aktivite gözlenir. İnfiltrate eden lenfositler çoğunlukla olgundur (20,44).

- Evreleme sistemleri:

Çalışmadaki bütün timoma olguları (evre verilemeyecek kadar küçük kor biyopsilerin dışında) günümüzde de en yaygın olarak kullanılan 1994 Modifiye Masaoka evreleme sistemine göre evrelendirilmişlerdir. Timomalar için tek ve en önemli prognostik faktör evredir.

Çalışmadaki timik karsinomlar ise TNM evrelemesi-WHO/1999'a göre evrelendirilmişlerdir.

3.3. Doku Mikroarray Aleti Kullanılarak Olguların Hazırlanması

Biyopsilerin incelenmesi sırasında lezyonu en iyi örnekleyen üç ya da dört mikroskopik alan işaretlenmiştir. Tümörlü dokuların alınacağı işaretli bloklar verici blok, bu dokuların toplanacağı boş parafin blok alıcı blok olarak adlandırılmıştır.

Alıcı bloklarda, doku mikroarray aleti kullanılarak satır ve sütunlar şeklinde 0,1cm çapta delikler açılmış, bu deliklere verici bloklarda işaretlenmiş lezyonlu alanlardan çıkarılan 0,1cm çaptaki dokular yerleştirilmiştir. Satır ve sütunların hangi biyopsi numarasına ait tümörler olduğunu gösteren haritalar hazırlanarak olguların karışması önlenmiştir.

Bu şekilde ilkinde 11, ikincisinde 13 olgu bulunduran 2 adet parafin blok elde edilmiştir. Kalan olgulardan 3 tanesi dış merkezden gönderilen hazır preparatlardır. 7 olguda doğrudan parafin bloklardan hazırlanan kesitler kullanılmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

Timoma ve timik karsinomlu olgularda CD117, EGFR ve C-ERB-B2 ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapılmıştır.

Kullanılan CD117 (Genemed Rabbit Polyclonal anti-c-kit, Lot: 10415272), EGFR (Neomarkers Mouse monoclonal, Clone: 111.6, Lot:

378R312C), C-ERB-B2 / HER-2/Neu Ab-17, Thermo scientific Mouse, clone: e2-4001+3B5, LOT: 730R709A) antikorları kullanılmıştır. Biotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve kromojen olarak kullanılan 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorid (DAB) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklindedir.

CD117 antikorunun pozitif kontrolü olarak GİST, EGFR ve C-ERB-B2 antikorlarının pozitif kontrolü olarak memenin invaziv duktal karsinomu kullanılmıştır.

Doku mikroarray aleti ile hazırlanan bloklar ve diğer bloklardan elde edilen kesitler CD117, EGFR ve C-ERB-B2 antikorları ile aşağıdaki prosedüre göre boyanmıştır.

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 37 °C'de etüvde gece boyunca deparafinize edilmiştir.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletilmiştir.
3. Fiksasyon için %96'lık alkolde 15 dakika tutulmuştur.
4. Kesitler önce çeşme suyuyla, ardından distile su ile yıkanmıştır.
5. Antijen retrivel işlemi CD117, EGFR ve C-ERB-B2 antikorları ile boyama için Tris-EDTA buffer (Ph 9.0) içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 20 dakika bekletilmiştir.
6. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük

hidrojen peroksitte 10 dakika bekletilmiştir.

7. Kesitler önce distile su ile, ardından PBS ile yıkanmıştır

8. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 20 dakika tutulmuş ve ardından kurulanmıştır.

9. Primer antikor olan CD117, EGFR ve C-ERB-B2 lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatılmıştır. Oda sıcaklığında 1 saat bekletilmişlerdir.

10. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.

11. Bağlayıcı (sekonder) antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.

12. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.

13. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 20 dakika bekletilmiştir.

14. Kesitler PBS ile yıkanmıştır.

15. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacı ile DAB ile 5 dakika süre ile inkübasyon yapılmıştır.

16. Kesitler distile su ile yıkanmıştır.

17. Harris hematoxilen ile zemin boyası yapılmış ve musluk suyunda 3-5 dakika yıkanmıştır

18. Dehidratasyon için kesitler sırasıyla %90, %95 ve %100'lük alkollerde 5'er dakika tutulmuş, ksilolde şeffaflaştırılmıştır.

19. Doku kesitleri Bio Optica marka biomount ile kapatılmıştır.

3.4.1. İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesinde CD117, EGFR ve C-ERB-B2 için membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmiş, boyanma değerlendirilirken boyanma yaygınlığı $>10\%$ ise pozitif, $<10\%$ ise negatif kabul edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS Statistic for Windows 17.0 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum-maksimum ve varyans değerleri olarak, nominal ve ordinal olarak tanımladığımız kategorik değişkenler ise olgu sayısı, frekans dağılımları (%) biçiminde ifade edilmişlerdir.

Sürekli değişkenler ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerde nonparametrik testin grup sayıları iki olanlar için Mann-Whitney-U testi ile grup sayıları ikiden fazla olanları ise Kruskal-Wallis Testi ile test edilmiştir.

Kategorik değişkenler olarak tanımladığımız değişkenlerde kullanılan kendi aralarındaki testlerde Ki-Kare testlerinden Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-kare, Pearson Ki-Kare veya Likelihood Ratio testleri ve Spearman Korelasyon testi ile test edilmiştir.

$P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

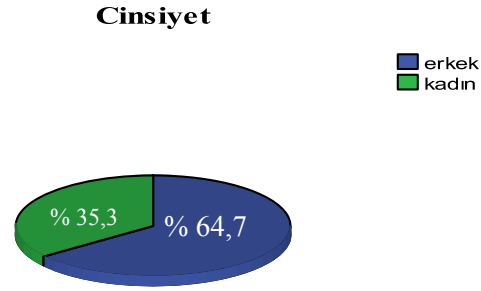
4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Tümör Karakteristikleri

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Timoma ve Timik karsinom tanısı almış 34 olgu değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $52,03 \pm 16,329$ olarak belirlenmiştir.

Hastaların 22'si (%64,7) erkek, 12'si (%35,3) kadındır (şekil 1)



Şekil 1: Hastaların kadın-erkek oranları

Çalışmamızda değerlendirilen olguların biyopsilerinin rezeksiyon, iğne biyopsisi ya da hazır preparat olup olmadığı tablo 3'te gösterilmiştir.

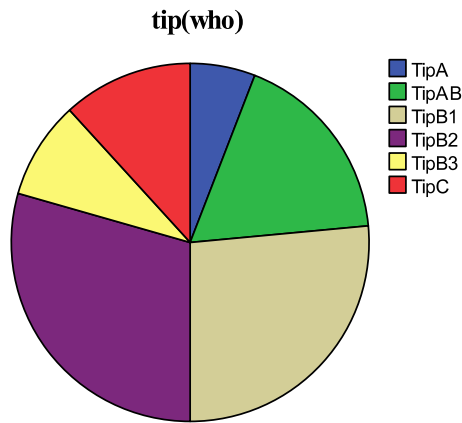
Tablo 3: Biyopsilerin Rezeksiyon/Biyopsi/Hazır Preparat Olarak Dağılımı

		Olgu sayısı	Yüzde (%)
Rezeksiyon/Biyopsi/Hazır Preparat	biyopsi	4	11,8
	rezeksiyon	26	76,5
	hazır preparat	4	11,8
	Toplam	34	100,0

Çalışmaya alınan hastalardan 2 tanesi WHO sınıflamasına göre tip A, 6 tanesi tip AB, 9 tanesi tip B1, 10 tanesi tip B2, 3 tanesi tip B3 ve 4 tanesi tip C olarak belirlenmiştir (tablo 4-şekil 2).

Tablo 4: Hastaların WHO Sınıflamasına Göre Dağılımı

		Olgu Sayısı	Yüzde (%)
WHO sınıflaması	TipA	2	5,9
	TipAB	6	17,6
	TipB1	9	26,5
	TipB2	10	29,4
	TipB3	3	8,8
	TipC	4	11,8
	Total	34	100,0



Şekil 2: Hastaların WHO Sınıflamasına Göre Oranları

Hastaların cinsiyeti ile WHO tiplerinin karşılaştırması yapılmış ve tablo 5'te gösterilmiştir. Tabloya göre erkek hastaların büyük bir kısmı (n=7) tip B2 kategorisinde yer alırken, kadınlardan 5 tanesi tip B1 grubunda yer almaktadır. Bununla birlikte erkeklerden yalnızca 1 kişi tip A kategorisinde yer alırken, kadın hastalardan 1 tanesinin tip A, 1 tanesinin tip C grubunda olduğu belirlenmiştir. Tip B3 grubunda hiç kadın hastaya rastlanmamıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda bir anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo 5).

Tablo 5: Cinsiyete Göre WHO Sınıflamasının Karşılaştırılması

		WHO sınıflaması						P
		TipA	TipAB	TipB1	TipB2	TipB3	TipC	
Cinsiyet	Erkek	1	4	4	7	3	3	0,584
	Kadın	1	2	5	3	0	1	
		0,7	2,1	3,2	3,5	1,1	1,4	
Toplam		2	6	9	10	3	4	

31 Timoma ve Timik karsinom olgusunun tümör boyutu ortalama 7.56 ± 3.29 olup, boyutları (3 cm-14 cm) aralığındadır. 3 olgusun tümör boyutu bilinmemektedir.

Biyopsilerin 5 (%14,7) tanesi nekroz içermekte olup, 29 (%85,3) tanesinde nekroz saptanmamıştır.

Kruskal-Wallis Testine göre WHO sınıflaması ile hastaların tümör

boyutları ve yaşları aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p=0,587$ ve $p=0,131$ $p<0,05$) yoktur.

Tümör boyutları ile WHO tiplerinin karşılaştırılmasına göre tip A'da yer alan hastalardaki tümör boyutu ortalama 6,75; tip AB'de yer alan hastalarda 10,2; tip B1'de yer alan hastalarda 7,25; tip B2'de yer alan hastalarda 6,83; tip B3'de yer alan hastalarda 5,73; tip C'de yer alan hastalarda ise 8,3 olarak saptanmış olup istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenmemiştir ($P>0,05$) (tablo 6).

Tablo 6: WHO Tipleri İle Tümör Boyutlarının Karşılaştırması

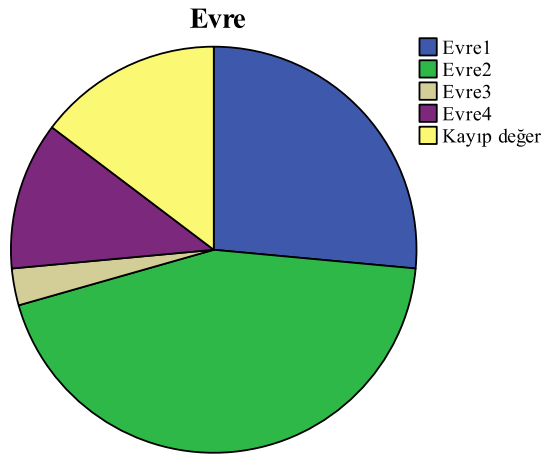
	Olgu sayısı	Ortalama	Standart Sapma	P
TipA	2	6,7500	4,59619	0,442
TipB1	8	7,2500	2,91548	
TipB2	9	6,8333	2,58602	
TipB3	3	5,7333	1,66233	
TipC	4	8,3000	4,49741	
Total	31	7,5613	3,29147	

Timomali olgular Modifiye Masaoka, timik karsinomlu olgular WHO/TNM evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir. Buna göre, dağılımlarına bakıldığında 9 (%26,5) tanesinin evre 1; 15 (%44,1) tanesinin evre 2; 1 (%2,9) tanesinin evre 3; 4 (%11,8) tanesinin evre 4 olduğu ve 4 tanesinin (%11,8) TNM grubu içerisinde yer aldığı anlaşılmıştır. Bunların 1 (%2,9) tanesinin TNM 2 evresi, 2 (%5,9) tanesinin TNM 3 evresi, 1 (%2,9) tanesinin TNM 4 evresinde

bulunduğu gözlenmiştir. 1 (%2,9) tanesi evrelendirilememiştir (Tablo 7-şekil 3). Çalışmamızın geri kalan kısmında evre 1'deki hastalar 9 (%26,5) tane olup, noninvaziv kabul edilmiştir. Evre 2, evre 3, evre 4 teki hastalar toplam 20 (%58,8) tane olup, invaziv grup olarak incelenmiştir.

Tablo 7: Hastaların Evreleme Sistemlerine Göre Dağılımları

		Olgu sayısı	Yüzde (%)
Evre	Evre 1	9	26,5
	Evre 2	15	44,1
	Evre 3	1	2,9
	Evre 4	4	11,8
	Toplam	29	85,3
Kayıp veri	Bilinmiyor	1	2,9
	TNM	4	11,8
	Toplam	5	14,7
Toplam		34	100,0



Şekil 3: Hastaların Evreleme Sistemlerine Göre Dağılımları

Masaoka evresine göre invaziv ve noninvaziv olarak sınıflanan gruplar ile hastanın tümör boyutları ve yaşı yönünden, Mann-Whitney Test-U testine göre

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p=0,254$ ve $p=0,268$ $p<0,05$) bulunmamıştır. Fakat olguların yaşlarını 0-30, 31-60 ve 61 ve üzeri olarak grupladığımızda Masaoka evresi ile yaş grupları arasında ki-kare (Likelihood Ratio) testine göre $P=0,010$ ($P<0,05$) olduğundan anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir.

WHO sınıflamasına göre dağılımına baktığımızda 17 (%50) hastada eşlik eden hastalık tanımlanmamıştır. Hastaların 5'inde (%14,7) MG eşlik etmektedir. Bizim çalışmamızda da WHO sınıflamasına göre Tip AB timomalı 1 olguda, Tip B1 ve Tip B2 timomalı olgularda, 2'şer hastaya eşlik ettiği görülmüştür. WHO sınıflamasına göre eşlik eden hastalıkların dağılımı tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Olgulara Eşlik Eden Hastalıkların WHO Tipleriyle Karşılaştırılması

		WHO sınıflaması					
		TipA	TipAB	TipB1	TipB2	TipB3	TipC
Eşlik Eden Hastalıklar	Good sendromu	0	1	0	0	0	0
	MG	0	1	2	2	0	0
	Opere kolon kanseri	0	0	1	0	0	0
	Akciğerde kist hidatik	0	0	1	0	0	1
	Epiteloid sarkom	0	0	0	1	0	0
	Opere meme kanseri	0	0	0	1	0	0
	Pür red cell aplazi	0	0	0	2	0	0
	Polimyoizid	1	0	0	0	0	0
	Renal hücreli kanser	0	0	0	0	1	0
	Sjögren	0	0	0	0	0	1
	Serebrovasküler olay	0	0	0	1	0	0
	Toplam	2	6	9	10	3	4

Eşlik eden hastalıkların Masaoka evrelemesine göre dağılımına baktığımızda 15 (%51,7) hastada eşlik eden hastalık bulunmadığı saptanmıştır.

Timomalı olgularla birlikteliği yüksek görülen MG noninvaziv gruptaki hastaların birinde (%3,4) görülmüş olup, invaziv grupta ise 4 (%13,8) hastada görülmüştür. Masaoka evresine göre eşlik eden hastalıkların dağılımı tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9: Eşlik Eden Hastalıkların Masaoka Evresine Göre Dağılımları.

		Masaoka Evre	
		noninvaziv	invaziv
Eşlik eden hastalıklar	Akciğerde kist hidatik	1(%3,4)	
	Epitelioid sarkom		1(%3,4)
	Good sendromu	1(%3,4)	
	MG	1(%3,4)	4 (%13,8)
	Opere kolon kanseri		1(%3,4)
	Opere meme kanseri		1(%3,4)
	Polimyozid	1(%3,4)	
	Pür red cell aplazi		1(%3,4)
	Renal hücreli karsinom		1(%3,4)
	Serebrovasküler olay		1(%3,4)

Hastaların 11’i (%32,4) sigara içicisi olup, 23’ünde (%67,6) sigara içme hikayesine ulaşılammıştır. Ancak 9 hastanın net olarak sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Sigara kullanan olgular ile sigara kullanmayan olgularda tümör boyutlarına bakıldığında sigara kullanan hastalarda tümör boyutunun ortalama $8,277 \pm 3,317$, sigara kullanmayanlarda ise ortalama $6,672 \pm 3,203$ olduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Sigara Kullanma Durumu İle Tümör Boyutu Arasındaki İlişki

	Sigara içimi	Olgu sayısı	Ortalama	Standart sapma	P
Tümör Boyutu	Yok	9	8,2778	3,31767	0,287
	Var	11	6,6727	3,20315	

Çalışmada kullanılan hastaların tedavileri sırasında KT/RT alıp almadıkları incelendiğinde 14 (%41,2) hastanın KT/RT aldığı, 1 (%2,9) hastanın almadığı belirlenmiştir. Olgulardan 19 (%55,9) tanesinin KT/RT alıp almadığı hakkında bilgi elde edilememiştir.

Hastaların sağ kalım durumlarına bakıldığında 2 hastanın eks olduğu, 32 hastanın ise sağ kaldığı saptanmıştır.

Masaoka evrelemesi ile nekroz içeren biyopsiler karşılaştırıldığında noninvaziv grupta nekroz hiçbir olguda izlenmezken, invaziv gruptaki 5 olgu nekroz içermektedir. Nekroz içermeyen olguların 9'u da Masaoka evresinin noninvaziv grubunda olup, 15'i invaziv gruptadır. Masaoka evresi ile nekroz arasında Fisher's Exact testine göre istatistiksel olarak $p=0.153$ ($p<0,05$) olduğundan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (tablo 11). Buna göre nekroz sadece 5 invaziv tümörü olan hastada izlenmiş olup, noninvaziv hastalarda gözlenmemiştir.

Noninvaziv gruptaki hastaların 8'i (%88,9) KT/RT almamış veya bilgisi bulunmamaktadır. Biri de (%11,1) KT/RT almıştır. İnvaziv grupta olanların ise 10'u (%50) KT/RT almış olup, 10'u (%50) ise almamış veya bilgisi

bulunmamaktadır. Masaoka evreleri ile KT/RT alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Fisher's Exact testine göre $p=0,096$ ($p<0,05$) yoktur. 5 hasta Masaoka evresi içinde olmadığından kayıp değerdir (tablo 11).

Masaoka evresi ile sağ kalım dağılım tablosuna göre invaziv gruptaki hastaların 20'si (%100), noninvaziv gruptaki hastaların 8'i (%88,9) sağdır. Noninvaziv gruptaki hastaların biri (%11,1) eks olup, invaziv grupta eks saptanmamıştır. Masaoka evresi ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Fisher's Exact testine göre $p=0,310$ ($p<0,05$) bulunamamıştır. Kayıp değerlerden bir tanesi TNM'ye göre sınıflandırıldığından Masaoka evresinden çıkarılmıştır (tablo 11).

Masaoka evresi ile sigara içiciliği karşılaştırıldığında noninvaziv gruptaki hastaların biri (%11,1) sigara içicisi olup, 8'i (%88,9) sigara içmiyor ya da bilgisi bulunmamaktadır. İnvaziv gruptaki hastaların 7'si (% 35) sigara içicisi olup, 13'ü (%65) sigara içmiyor ya da bilgisi bulunmamaktadır. Masaoka evresi ile hastaların sigara içiciliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Fisher's Exact testine göre $p=0,371$ ($p<0,05$) bulunmamıştır (tablo 11).

Tablo 11: Masaoka Evresi İle Hastaların Sigara İçiciliği, Sağ Kalım Oranları, KT/RT Alıp Almadığı ve Nekroz Oranlarının Karşılaştırılması

		Masaoka Evresi		P
		Noninvaziv	İnvaziv	
Sigara içimi	İçiyor	1(%11,1)	7(% 35)	0,371
	İçmiyor/bilgi yok	8(%88,9)	13(%65)	
Sağ Kalım	Hayatta	8 (%88,9)	20(%100)	0,310
	Eks	1(%11,1)	0(%0)	
Kt /Rt	Almış	1 (%11,1)	10 (%50)	0,096
	Almamış/bilgi yok	8 (%88,9)	10 (%50)	
Nekroz	İçeren	0(%0)	5(%25)	0.153
	İçermeyen	9 (%100)	15(%75)	

WHO sınıflamasına göre tip A, tip B1 ve tip C’de nekroz mevcut değildir. Tip B2’de 2 hastada (%40), tip B3’te 1 hastada (%20) nekroz izlenmiştir. WHO sınıflaması ile nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki pearson ki-kare’ye $p=0,380$ ($p<0,05$) göre yoktur (tablo 12).

WHO sınıflaması ile hastaların KT/RT alıp almama durumları arasındaki dağılım tablo 12’de özetlenmiş olup, $P=0,098$ olduğundan ($P<0,05$) göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

WHO sınıflaması ile Masaoka evrelerinin dağılımları incelendiğinde tip B2 ve tip B3’ün tamamı Masaoka evresine göre invaziv grupta olup, tablo 12’de

dağılımları özetlenmiştir. Masaoka evresi ile WHO sınıflaması arasında Spearman Korelasyon testine göre istatistiksel olarak orta düzeyde, pozitif, doğrusal ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r= 0,480$ $p=0,008$ $p<0,5$).

WHO sınıflaması ile sağ kalım oranlarına bakıldığında tip AB, tip B1, tip B2 ve tip B3'teki hastaların tamamı sağ olup, tip A ve tip C'de birer (%50) kişi kaybedilmiştir. WHO sınıflaması ile sağ kalım arasındaki dağılım tablo 12'de özetlenmiştir. İstatistiksel olarak sağ kalım oranı WHO tiplerine göre değişmemektedir ($p=0,941$ $r=0,013$ $p<0,05$)

Tablo 12: Olguların WHO Sınıflaması İle Masaoka Klinik Evreleri, Sağ Kalım Oranları, RT/KT Alıp Almamaları ve Nekroz Oranlarının Dağılımları

		TipA	TipAB	TipB1	TipB2	TipB3	TipC	P
Nekroz	İçeren	0 (%0)	2 (%40)	0 (%0)	2 (%40)	1 (%20)	0 (%0)	0,380
	İçermeyen	2 (%6,9)	4 (%13,8)	9 (%31)	8 (%27,6)	2 (%6,9)	4 (%13,8)	
Kt\ Rt	Almış	0 (%0)	3 (%21,4)	1 (%7,1)	5 (%35,7)	2(%14,3)	3 (%21,4)	0,098
	Almamış/ Bilgi Yok	2 (%10)	3(%15)	8(%40)	5 (%25)	1(%5)	1(%5)	
Masaoka	İnvaziv	1 (%5)	3(%15)	4(%20)	9(%45)	3(%15)		0,008
	Noninvaziv	1(%11,1)	3(%33,3)	5(%55,6)	0 (%0)	0 (%0)		
Sağ Kalım	Hayatta	1(%3,1)	6(%18,8)	9(%28,1)	10(%31,3)	3(%9,4)	3(%9,4)	0,941
	Eks	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	

Yapılan sağkalım istatistiklerinde, olguların sağkalım oranı ile yaş ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak Mann-Whitney Test U testine göre $p=0,228$ ve $p= 0,727$ ($p<0,05$) olduğundan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sağkalım oranı ile cinsiyet arasındaki orana bakıldığında kadınların 11'i (%91,7) hayatta iken, erkeklerin 21'i (%95,5) sağdır. Sağkalım oranı ile cinsiyet arasındaki dağılım tablo 13'de özetlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Fisher's Exact testine göre $p=1,00$ ($p<0,05$) yoktur.

Sağkalım oranı ile nekroz ve KT/RT alıp almadığı arasındaki dağılımlar Tablo 13'de özetlenmiş olup, her ikisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Fisher's Exact testine göre $p=1,00$ ($p<0,05$) bulunamamıştır.

Tablo 13: Hastaların Sağ Kalım Oranlarının Cinsiyet, Nekroz ve RT/KT Alıp Almaması Durumlarına Göre Dağılımı

		Sağ kalım		P
		Eks	Hayatta	
Cinsiyet	Kadın	1(%8,3)	11(%91,7)	1,00
	Erkek	1(%4,5)	21(95,5)	
Nekroz	İçeren	0 (%0)	5(%100)	1,00
	İçermeyen	2(%6,9)	27(%93,1)	
kt/rt	Almış	1(%7,1)	13(%92,9)	1,00
	Almamış/Bilgi Yok	1(%5)	19(%95)	

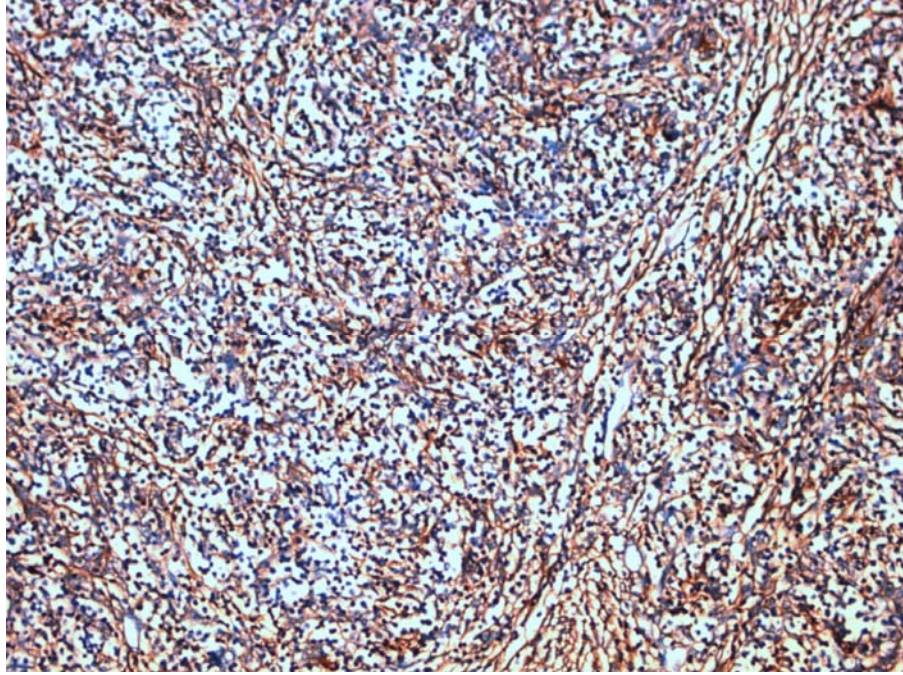
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.2.1. C-erb-B2 Ekspresyon Patterni

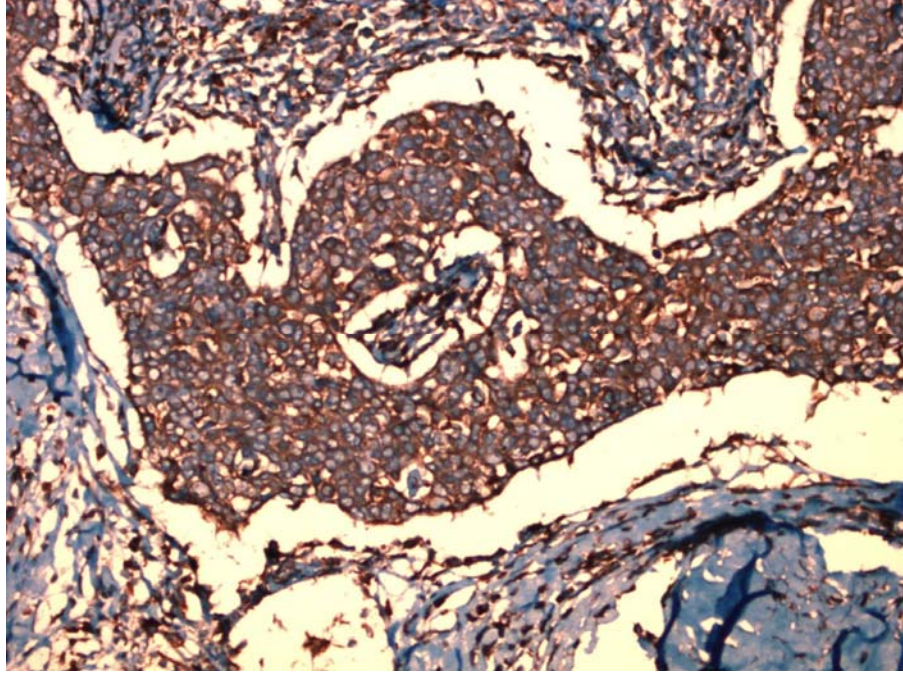
C-erb-B2 ekspresyonu neoplastik epitelyal hücrelerde değerlendirilmiş olup, çepeçevre membranöz boyanmalar pozitif olarak kabul edilmiştir. Boyanma yaygınlığı $>10\%$ ise pozitif, $<10\%$ ise negatif kabul edilmiştir (resim 16-18).

Çalışmaya katılan olguların 6'sında (17.6%) pozitiflik saptanırken, 24'ü (70.6%) negatiftir. 4 olguya (11.8%) immünohistokimya uygulanamamıştır.

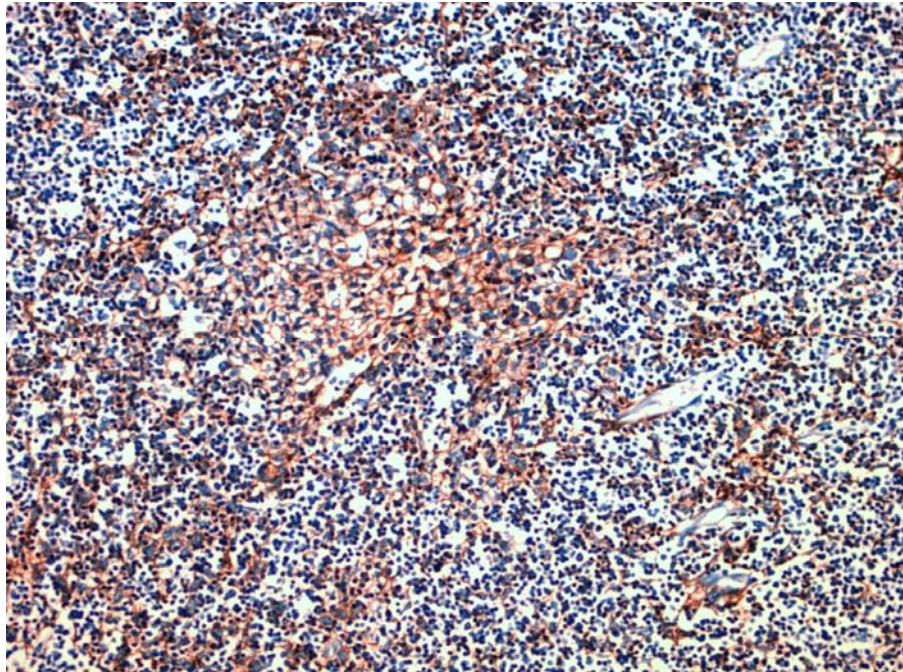
C-erb-B2 ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılım tablo 14'de gösterilmiş olup; İstatistik olarak pearson ki-kare'ye göre anlamlı $p=0.970$ ($p<0.05$) bir ilişki bulunmamıştır.



Resim 16: Tip AB Timomada C-erb-B2 Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz x100)



Resim 17: Tip C Timomada (Timik Kanser) C-erb-B2 Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x200)



Resim 18: Tip B3 Timomada C-erb-B2 Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x100)

C-erb-B2 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasındaki dağılım tablo 15'te özetlenmiş olup; istatistiksel olarak pearson ki-kare'ye göre anlamlı $p=0,216$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmamıştır.

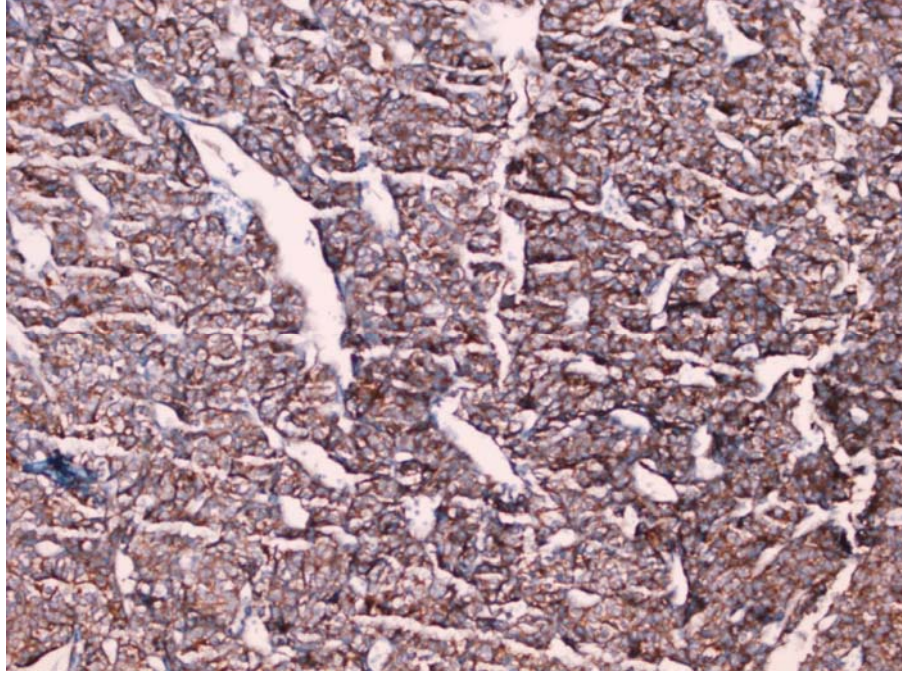
C-erb-B2 ekspresyonu ile sağ kalım değişkenleri arasında istatistik olarak pearson ki-kare ye göre anlamlı $p=0,486$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmamıştır.

4.2.2. CD 117 Ekspresyon Patterni

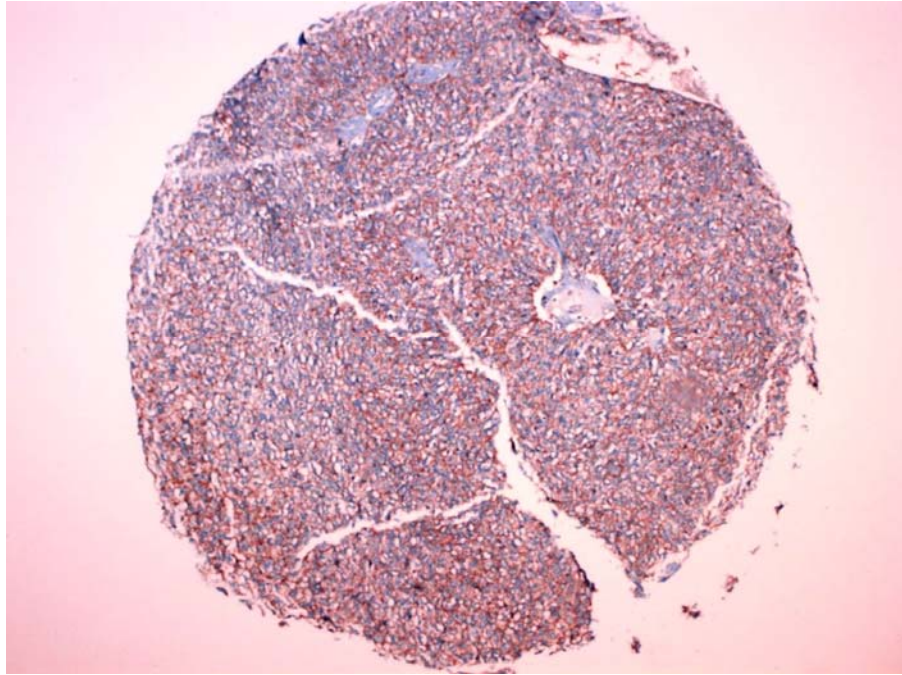
CD117 ekspresyonu neoplastik epitelyal hücrelerde değerlendirilmiş olup, çepeçevre membranöz boyanmalar pozitif olarak kabul edilmiştir. Boyanma yaygınlığı $> \%10$ ise pozitif, $< \%10$ ise negatif kabul edilmiştir (resim19-21).

Çalışmaya katılan olguların 12' sinde ($\%35,3$) pozitiflik saptanırken, 18'i ($\%52,9$) negatiftir. 4 ($\%11,8$) olguya immünhistokimya uygulanamamıştır.

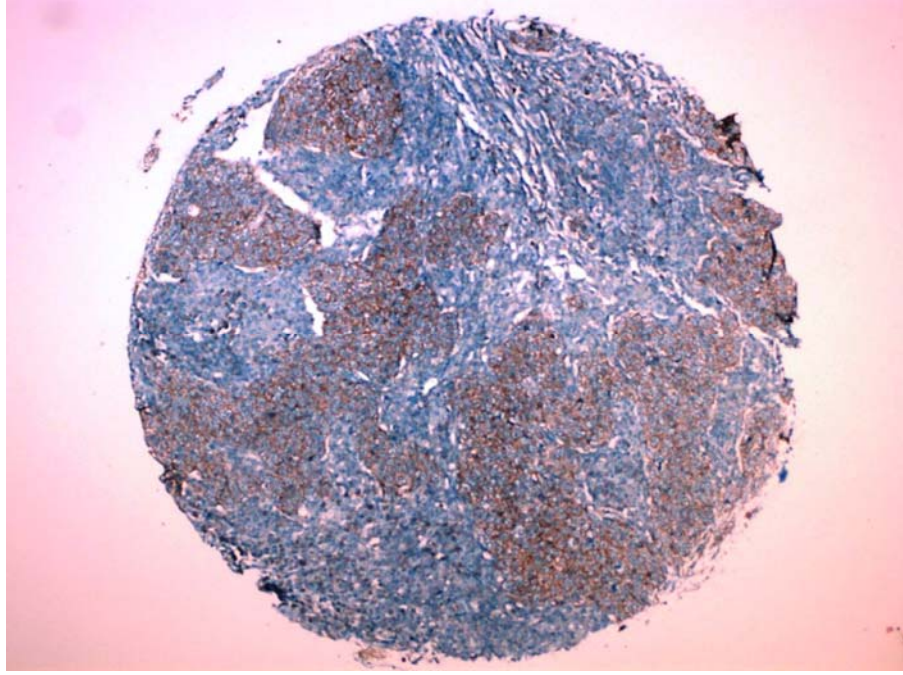
CD-117 ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılım tablo 14'de gösterilmiş olup, istatistiksel olarak pearson ki-kare ye göre anlamlı $p=0,449$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmamıştır.



Resim 19: Tip A Timomada CD117 Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x100)



Resim 20: Tip B3 Timomada CD117 Ekspresyonu, Mikroarray Yöntemi İle (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x40)



Resim 21: Tip C Timomada (Timik Karsinom) CD117 Ekspresyonu, Mikroarray Yöntemi İle (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x40)

CD117 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasında istatistiksel olarak Likelihood Ratio Ki-Kare'ye göre anlamlı $p=0,025$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmuştur (tablo 15).

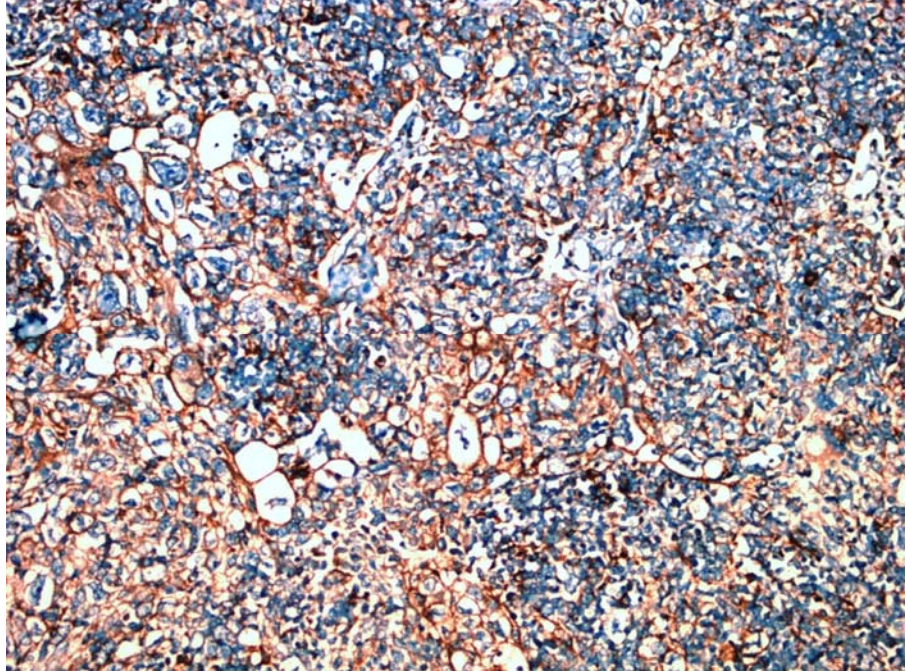
CD117 ekspresyonu ile sağ kalım değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki $p=0,265$ ($p<0,05$) yoktur.

4.2.3. EGFR Ekspresyon Patterni

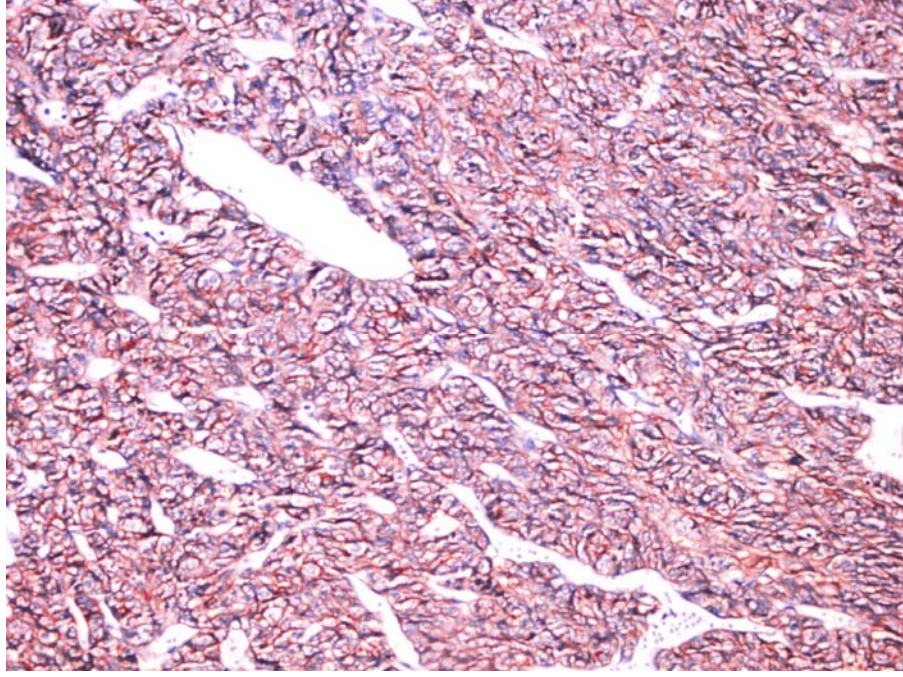
EGFR ekspresyonu neoplastik epitelyal hücrelerde değerlendirilmiş olup, çepeçevre membranöz boyanmalar pozitif olarak kabul edilmiştir. Boyanma yaygınlığı $>10\%$ ise pozitif, $<10\%$ ise negatif kabul edilmiştir (resim 22-24)

Çalışmaya katılan olguların 8'inde (%23,5) pozitiflik saptanırken, 22'si (%64,7) negatiftir. 4 olguya (%11.8) immünhistokimya uygulanamamıştır.

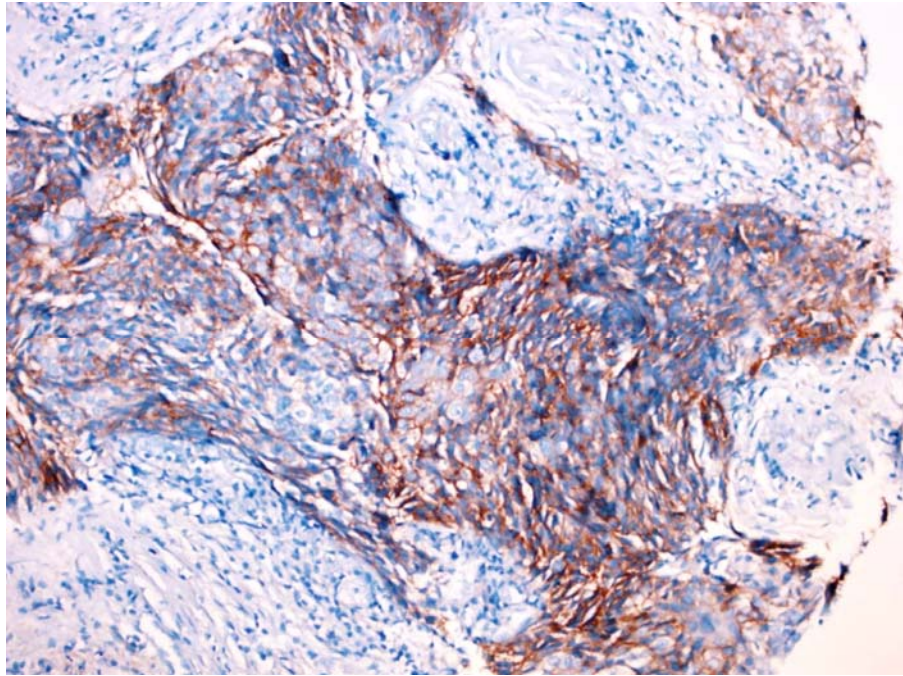
EGFR ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılım tablo 14'de gösterilmiş olup, istatistiksel olarak pearson ki-kare ye göre anlamlı $p=0,280$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmamıştır.



Resim 22: Tip B3 Timomada EGFR Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x100)



Resim 23: Tip A Timomada EGFR Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x100)



Resim 24: Tip C Timomada (Timik Kanser) EGFR Ekspresyonu (Streptavidin-Biyotin Peroksidaz, x200)

EGFR ekspresyonu ile Masaoka evresi arasında istatistiksel olarak Likelihood Ratio Ki-Kare'ye göre anlamlı $p=0,042$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmuştur (tablo 15).

EGFR ekspresyonu ile sağ kalım değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki $p=0,405$ ($p<0,05$) yoktur.

Tablo 14: C-erb-B2- CD117- EGFR Ekspresyonlarının WHO Sınıflamasına Göre Dağılımları.

		WHO Sınıflaması						
		A	AB	B1	B2	B3	C	
C-erb-B2	< %10 negatif	2(%100)	4(%66,7)	7(%77,8)	6(%60)	2(%66,7)	3(%75)	0,970
	>%10 pozitif	0(%0)	1(%16,7)	1(%11,1)	2(%20)	1(%33,3)	1(%25)	
	boya yok	0(%0)	1(%16,7)	1(%11,1)	2(%20)	0(%0)	0(%0)	
CD117	< %10 negatif	1(%50)	5(%83,3)	6(%66,7)	3(%30)	2(%66,7)	1(%25)	0,449
	>%10 pozitif	1(%50)	0(%0)	2(%22,2)	5(%50)	1(%33,3)	3(%75)	
	boya yok	0(%0)	1(%16,7)	1(%11,1)	2(%20)	0(%0)	0(%0)	
EGFR	< %10 negatif	1(%50)	5(%83,3)	8(%88,9)	4(%40)	1(%33,3)	3(%75)	0,280
	>%10 pozitif	1(%50)	0(%0)	0(%0)	4(%40)	2(%66,7)	1(%25)	
	boya yok	0(%0)	1(%16,7)	1(%11,1)	2(%20)	0(%0)	0(%0)	

Tablo 15: C-erb-B2- CD117- EGFR Ekspresyonlarının Masaoka Evresine Göre Dağılımları.

		Masaoka Evresi		
		noninvaziv	invaziv	P
C-erb-B2	< %10 negatif	7(%77,8)	13(%65)	0,216
	>%10 pozitif	0(%0)	5(%25)	
	Boya yok	2(%22,2)	2(%10)	
CD117	< %10 negatif	7(%77,8)	10(%50)	0,025
	>%10 pozitif	0(%0)	8(%40)	
	Boya yok	2(%22,2)	2(%10)	
EGFR	< %10 negatif	7(%77,8)	11(%55)	0,042
	>%10 pozitif	0(%0)	7(%35)	
	Boya yok	2(%22,2)	2(%10)	

5. TARTIŞMA

Timomalar timik lezyonlar içerisinde en sık görülen lezyonlardır. Timomalar histopatolojik ve klinik çeşitlilik gösterdiklerinden, biyolojik davranışlarının önceden kestirilememesi nedeniyle literatürün oldukça tartışmalı konulardandır.

Günümüze kadar timomaların histopatolojik ve klinik birçok sınıflaması yapılmıştır. Fakat nadir olmaları ve morfolojik çeşitlilikleri nedeniyle prognostik faktörleri net olarak belirlenememiştir (46). Timomalar benign görünümlü sitolojik özellikler içermekle beraber, invazyon gösterebilen veya metastaz yapabilen tümörlerdir (26, 46). Bu nedenle timomaların malign potansiyele sahip oldukları unutulmamalıdır (70).

Timomalar her yaş grubunda görülebilir, ancak genellikle 40-60 yaşlarında (ortalama yaş 49,5) olmak üzere özellikle beşinci ve altıncı dekada görülür. Her iki cinsiyette insidansı eşittir. Büyük bir fark olmamakla birlikte kadınlarda biraz daha fazla görülebilir (20, 21, 71). Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $52,03 \pm 16,329$ olarak belirlenmiş olup, literatür bilgileriyle uyumludur. Hastalarımızın 22'si (%64,7) erkek, 12'si kadındır (%35,3). Literatürden farklı olarak erkek baskınlığı mevcuttur.

Anterior mediasteninin en yaygın primer tümörü olan timoma erişkin hastalığıdır. Bazen çevre dokulara invazyon yapabilir. Olguların yaklaşık %30-60'ında makroskopik ya da mikroskopik invazyon saptanmıştır (72). Bizim

çalışmamızda olguların evrelere göre dağılımlarına bakıldığında 9 (%26,5) tanesinin evre 1; 15 (%44,1) tanesinin evre 2; 1 (%2,9) tanesinin evre 3; 4 (%11,8) tanesinin evre 4'te ve 4 tanesinin (%11,8) TNM evreleme sisteminde sınıflandığı görülmektedir. Buna göre evre 1'deki hastalar 9 (%26,5) tane olup, noninvaziv kabul edilmiştir. Evre 2, evre 3, evre 4 teki hastalar toplam 20 (%58,8) tane olup, invaziv grup olarak incelenmiştir. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak invazyon hastaların yaklaşık %59'unda gözlenmiştir.

Çalışmamızda Masaoka evresine göre invaziv ve noninvaziv olarak sınıflanan gruplar ile hastanın tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Masaoka ve arkadaşlarının evreleme sistemi günümüzde modifiye edilerek kullanılmaktadır (46). Önceki yıllarda yapılmış olan birçok çalışmada timomalar için en önemli prognostik faktörün klinik evre olduğu gösterilmiştir (73, 74). Japonya'da yapılan ve 1320 olgu içeren geniş bir seride Masaoka klinik evrelemesinin timik karsinomlar için de önemli prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (74).

Çalışmaya alınan hastaların WHO sınıflamasına göre dağılımlarına bakıldığında 2 tanesi tip A, 6 tanesi tip AB, 9 tanesi tip B1, 10 tanesi tip B2, 3 tanesi tip B3 ve 4 tanesi tip C olarak belirlenmiştir. Timoma ve timik karsinom olguları yeni WHO histolojik sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, otörler WHO histolojik sınıflamasının da prognostik faktör olabileceğini göstermişlerdir.

Park ve arkadaşlarının 150 olguluk çalışmaları, Okumura ve arkadaşlarının 273 olgu içeren çalışması ve Rea ve arkadaşlarının çalışmalarında Masaoka evreleme sistemi ve WHO histolojik sınıflaması bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur (75-77). Çakır ve arkadaşlarının 2006'da yayınlanan timoma ile ilgili çalışmalarında tip B2 ve tip B3 olan olguların Masaoka evrelemesine göre invaziv grupta olduğu görülmüş ve WHO sınıflaması ile Masaoka evrelemesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$) (78). Bizim çalışmamızda tip B2 ve tip B3 ün tamamı Masaoka evresine göre invaziv grupta olup, tip A, tip AB'de invaziv ve noninvaziv gruptakiler eşit, tip B1'de ise noninvaziv grupta 5, invaziv grupta 4 olgu bulunmaktadır. Masaoka evresine ile WHO sınıflaması arasında Spearman Korelasyon testine göre istatistiksel olarak orta düzeyde, pozitif, doğrusal ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r= 0,480$ $p=0,008$ $p<0,5$).

Okumura ve arkadaşları, WHO sınıflamasına göre tip B2 ve B3'ün tip A, tip AB, tip B1'e göre daha agresif gidişli olduğunu göstermişlerdir (76). Chen ve arkadaşları da önceki çalışmayla benzer şekilde tip A, tip AB ve tip B1 timomaları daha selim gidişli gruplar olarak yorumlamışlardır (79). Kondo ve arkadaşları da klinik evrenin timomaların davranışını yansıttığını söylemişlerdir. Buna göre tip A ve tip B timomaların benign, tip B1 ve tip B2 timomaların ara grup (borderline), tip B3 timomaların malign, tip C timomaların daha kötü gidişli tümörler olduğunu belirtmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda WHO sınıflaması ile sağkalım oranlarına bakıldığında tip AB, tip B1, tip B2 ve tip B3'teki hastaların tamamı sağ olup, tip

A ve tip C’de birer (%50) olgu kaybedilmiştir. İstatistiksel olarak sağ kalım oranı WHO tiplerine ve Masaoka evresine göre anlamlı bulunmamıştır.

Timomalarda prognozda önemli olan klinik evre ve WHO sınıflaması dışında patolojide başka parametrelerle ilgili pek çalışma yoktur. Çakır ve arkadaşlarının çalışmalarında histopatolojik olarak nekroz ve kistik dejenerasyon varlığı değerlendirilmiştir. 29 olgu bulunduran çalışmalarında tamamı invaziv grupta olan 5 olguda nekroz saptanmış ve bu olgularda sağkalım oranını nekroz olmayan gruba göre daha kötü bulmuşlardır (78). Bizim çalışmamızda da nekroz sadece 5 invaziv tümörü olan hastada izlenmiş olup, noninvaziv hastalarda gözlenmemiştir. Nekroz içeren olgular Masaoka klinik evre, WHO sınıflaması ve sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastalar sigara kullanıp kullanmadıklarına göre ayrılmış olup, 11 hastanın sigara kullandığı, 9 hastanın net olarak sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Sigara kullanan olgular ile sigara kullanmayan olgularda tümör boyutlarına bakıldığında sigara kullanan hastalarda tümör boyutunun ortalama $8,277 \pm 3,317$, sigara kullanmayanlarda ise ortalama $6,672 \pm 3,203$ olduğu görülmüştür. Literatürde timoma olgularının sigara içiciliği ile birlikteliğine rastlanmamıştır.

Murphy ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada tümör boyutunun küçük olması iyi prognozla bağlantılı bulunmuştur. Tümör boyutunun artmasıyla birlikte metastazların arttığı ve prognozun kötüleştiği saptanmıştır (80). Blumberg ve arkadaşları 1995 yılında yayınladıkları çalışmalarında prognostik faktör olarak

tümör çapını incelemişlerdir. Tümör çapı 11 cm'den büyük olanlar daha kötü gidişli olmaktadır (81). Çakır ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör çaplarını >10 cm ve <10 cm olarak gruplandırmışlar, bunun WHO tip, evre ve sağkalım ile ilişkilerinde anlamlılık gözlememişlerdir (78). Bizim çalışmamızda tümör boyutu ortalama olarak 7.56 cm olup, boyutları (3 cm-14 cm) aralığındadır. Çalışmamızda tümör boyutları ile WHO karşılaştırması sonuçlarına göre tip A'da yer alan hastalardaki tümör boyutu ortalama 6,75 cm; tip AB'de yer alan hastalarda 10,2 cm; tip B1'de yer alan hastalarda 7,25 cm; tip B2'de yer alan hastalarda 6,83 cm; tip B3'de yer alan hastalarda 5,73 cm; tip C'de yer alan hastalarda ise 8,3 cm olarak saptanmış olup, istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenmemiştir ($P>0,05$) (tablo 6).

Chalabreysse ve arkadaşları çalışmalarında prognostik faktör olarak hastaların yaşlarını incelemişler, genç hastalarda prognozu daha iyi bulmuşlardır (40). Bizim çalışmamızda ise olguların yaşlarını 0-30, 31-60 ve 61 ve üzeri olarak grupladığımızda Masaoka evresi ile yaş grupları arasında ki-kare (Likelihood Ratio) testine göre $P=0,010$ ($P<0,05$) olduğundan anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir.

Timomalı hastaların % 5'inde pür red cell aplazi görülmektedir. Bu hastaların da % 40'ında timektomi sonrası remisyona sağlanabilmektedir. Timoma ile beraber daha az sıklıkta cushing sendromu, kazanılmış hipogamaglobulinemi, agamaglobulinemi, trombositopeni, lökopeni, tiroidit, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, ülseratif kolit ve bazı ekstrasitimik kanserler

görülebılır. Fakat timektominin bu hastalarda faydası kanıtlanamamıştır (20, 21). Bizim olgularımızda, 5 hastada MG, 1 hastada good sendromu, 1 hastada pür red cell aplazi, 1 hastada epitelioid sarkom, 1 hastada opere kolon kanseri, 1 hastada opere meme kanseri, 1 hastada renal hücreli karsinom, 1 hastada polimyozid, 1 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada akciğerde kist hidatik saptanmıştır. Oranları farklı olsa bile literatürde buna benzer paraneoplastik hastalıklar ve ekstrasitimatik kanserlerin eşlik edebileceğı söylenmiştir.

Literatürde MG'in timomalara %30'un üzerinde eşlik ettiğı bildirilmiştir. Son yıllarda nörolojideki gelişmelerle timomaya eşlik eden MG'in timomaların erken tanınmasını sağladığı ve böylece tümör noninvaziv iken rezeke edilebildiğı gösterilmiştir. Bu nedenle bazı çalışmalarda iyi prognostik faktör olarak açıklanan MG, şu sıralarda prognostik bir faktör olmaktan çıkmıştır (40, 46, 82). Önceki birçok seride MG'in eşlik etmediğı olgularda anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (76, 83-85). Bazı çalışmalarda ise MG kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (47, 86). Çalışmamızda, eşlik eden hastalıkların Masaoka evrelemesine göre dağılımına baktığımızda MG noninvaziv gruptaki hastaların birinde (%3,4) görülmüş olup, invaziv grupta ise 4 hastada (%13,8) görülmüştür (tablo 8). Literatürde timomaya %30 oranında eşlik ettiğı bildirilen MG bizim çalışmamızda 5 olguya (%14,7) eşlik etmektedir. MG ile hem tip A hem de tip B timoma ilişkilidir (yaklaşık tip A ya da AB timoma için %15, tip B1 timoma için %40, tip B2 ve B3 timoma için de %50), pür red cell aplazi ve hipogamaglobulinemi daha çok tip A timomada görülür (19). Literatüre göre

bizim çalışmamızda daha az oranda saptadığımız MG, tip AB timomalı 1 olguda, tip B1 ve tip B2 timomalı 2'ser olguda görülmüştür. Pür red cel aplazi bizim çalışmamızda 1 tane saptanmış olup, literatürden farklı olarak tip B2 timomaya eşlik etmektedir (tablo 7).

Tedavide Monden ve arkadaşları tüm evrelerde RT önerirken, bazı otörler ise evre 2 ve evre 3'te RT'yi önermektedir. Çoğu zaman evre 3 ve evre 4'te KT de eklenmektedir (55, 70). Çalışmamızda noninvaziv gruptaki hastaların 8'i (%88,9) KT/RT almamış veya bilgisi bulunmamaktadır. Biri de (%11,1) KT/RT almıştır. İnvaziv grupta olanların ise 10'u (%50) KT/RT almış olup, 10'u (%50) ise almamış veya bilgisi bulunmamaktadır. Masaoka evreleri ile KT/RT alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (tablo 9). WHO sınıflaması ile hastaların KT/RT alıp almama durumları arasındaki dağılıma göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. Bizim serimizde Tip A timomalı 2 hastanın 2'si de KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur, tip AB timomalı hastaların 3 tanesi KT/RT almış, 3 tanesi KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur. Tip B1 timomalı hastaların 1 tanesi KT/RT almış, 8 tanesi KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur. Tip B2 timomalı hastaların 5 tanesi KT/RT almış, 5 tanesi KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur. Tip B3 timomalı hastaların 2 tanesi KT/RT almış, 1 tanesi KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur. Tip C (timik kanserli) hastaların 3 tanesi KT/RT almış, 1 tanesi KT/RT almamış ya da bilgisi yoktur.

Sonuç olarak çalışmamızda timik epitelyal tümörlerin prognostik faktörleri olabilecek tümör evresi, WHO histolojik tip, yaş, cinsiyet, sigara içimi,

tümör boyutu ile nekroz gibi faktörleri araştırdık. Klinik davranışlarının önceden bilinmemesi ve çeşitli davranışlar göstermesi nedeniyle tartışmalı bir konu olan timik epitelyal neoplazilerle yapılan bu çalışmada Masaoka evreleme ile beraber korelasyon gösteren yeni WHO sınıflamasının klinik davranışta önemli bir prognostik faktör olduğunu saptadık. Bu çalışma hasta sayısının az olmasına rağmen timik epitelyal lezyonlarla ilgili tanı, prognoz ve tedavide yol gösterici olacaktır.

Çalışmamıza katılan olguların C-erb-B2 ekspresyonları da incelenmiştir. Çalışmaya alınan 34 olgunun 6'sında (%17.6) pozitiflik saptanırken, 24'ü(%70.6) negatiftir. 4 olguya (%11.8) immünohistokimya uygulanamamıştır.

Literatüre baktığımızda C-C Pan ve arkadaşlarının 2003'te yayınladıkları çalışmada 16 nonneoplastik timus, 63 timoma ve 17 timik karsinom kullanılmış olup, bunların apopitozla ilişkili markerlar ve C-erb-B2 ekspresyonu araştırılmıştır. Buna göre nonneoplastik timusta Hassal korpüsküllerinde C-erb-B2 ekspresyonu gözlenmiştir. Hassal cisimciklerindeki C-erb-B2'nin artmış ekspresyonunun immünobiyolojik fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Tip B2 olan 2 hastada fokal membranöz pozitiflik (+1), tip A ve tip B3 olan 2 hastada heterojen pozitiflik (+2), tip C olan 9 hastanın 1 tanesinde (+1), 6 tanesinde (+2), 2 tanesinde (+3) pozitiflik izlenmiştir. Bu olgularda ekspresyonu artmış olarak bulunan C-erb-B2'nin klinik için potansiyel bir önemi olabilir, ancak hepsine FISH uygulandığında hiçbirinde amplifikasyon saptanmamıştır (6). Bizim çalışmamızda WHO tiplerine göre boyanma oranına bakacak olursak pozitifliği en

çok tip B2’de 2 (%20) görmekteyiz. Tip A’da hiç boyanan olgu saptanmamış olup, tip AB, tip B1, tip B3 ve tip C’de sırasıyla 1 (%16,7), 1(%11,1), 1(%33,3), 1(%25) şeklinde pozitiflik izlenmiştir. Timomaların tümünde %19 oranında, tip C’de (timik kanser) %25 oranında pozitiflik saptanmıştır. C-erb-B2 pozitifliği ile WHO sınıflaması arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Masaoka evrelemesi ile dağılımına bakacak olursak C-erb-B2 pozitif olan 5 olgu (%25) invaziv grupta olup, 1 tanesi tip C olgusudur. C-erb-B2 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasındaki dağılımına göre de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu proteinin timik epitelyal tümörlerdeki aşırı ekspresyonu ve gen amplifikasyonu sadece prognostik açıdan değil, terapötik açıdan da önemlidir; ancak spesifik bir tedavi ajanı olan Transtuzumab (Hercepin) ile aşırı ekspresyon gösteren lezyonlarda hastalar tedaviden fayda görebilir.

Çalışmamıza katılan olguların CD-117 ekspresyonları da incelenmiştir. Olguların 12’sinde (%35,3) pozitiflik saptanırken, 18’i (%52,9) negatiftir. 4 olguya (%11.8) immünohistokimya uygulanamamıştır. Olgularımızın WHO sınıflamasına göre CD117 ekspresyonlarına baktığımızda en çok 3 olgu ile tip C (timik kanser)’de boyanma olduğu saptanmıştır. Tip B1 ve tip B2’de 2’şer hastada, tip A ve tip B3’te 1’er hastada pozitiflik saptanmıştır. Tip A’da pozitif olgu yoktur. CD-117 ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılım anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın CD117 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasındaki dağılıma baktığımızda noninvaziv grupta hiç pozitiflik saptanmamış olup, invaziv grupta 8 olguda pozitiflik saptanmıştır. İstatistiksel olarak

Likelihood Ratio Ki-Kare'ye göre anlamlı $p=0,025$ ($p<0,05$) bir ilişki bulunmuştur.

Nakagawa ve arkadaşları 2005'te yayınladıkları 50 timoma ve 20 timik karsinomun bulunduğu çalışmada CD117'nin immünohistokimyasal ekspresyonunu incelenmiştir (63). Timomalı hastalardan 1 tane tip A timoma, 1 tane tip B3 timomada (%4) pozitiflik gözlenmiş olup, 20 timik kanserli hastanın 16 tanesinde (%80) pozitiflik saptanmıştır. Buna göre CD117 ekspresyonunun timik kanserlerde yararlı bir marker olduğu ve CD5 ile kombinasyonunda akciğer kanserlerini ayırt etmekte çok yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır (63).

Pan ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada CD117'nin timik kanser ve timomalardaki ekspresyonunu 110 olgu üzerinde araştırmışlardır (64). Yapılan çalışmanın sonucunda CD117'nin pozitif olduğu hasta sayısı toplam hasta sayısının önemli bir kısmını oluşturmuştur. CD117 aşırı ekspresyonunun timomalarda %0 iken, timik karsinomlarda %86 olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$) (64). Literatürde timik epitelyal tümörlerin CD117 ekspresyonu ile ilgili veri azdır. Nicolas G, timik tümörlerde klinikle ilgili moleküler veriler isimli makalesinde CD117 ekspresyonu ve mutasyonu içeren timik tümörleri araştırmış ve CD117 ekspresyonunun timomalarda %2, timik karsinomlarda %79 olduğunu saptamıştır. Makalesinde bazı otörlerin CD117'nin timik kanserlerdeki bu yüksek ekspresyonunun timomalardan ayırımı için kullanmayı önerdiklerini belirtmiştir (48, 87). CD117 proteini sık gösterilmesine karşın CD117 mutasyonları timik karsinomlarda %7 oranında gösterilmiştir (53). Nicolas G CD117 mutasyonu

gösteren timik karsinomların timik tümörlerin küçük bir alt grubunu örneklediğini söylemiştir (48).

Bizim çalışmamızda CD117 pozitifliği timomalılarda % 34, tip C’de (timik karsinom) % 75 olarak bulunmuştur. Literatüre göre timik karsinomdaki boyanma oranı paralel olup, timomalılarda daha yüksek boyanma oranı saptanmıştır. Ancak boyanmayı etkileyebilen bir çok faktör göz önüne alındığında bulunan bu sonuçlarla birlikte timik epitelyal tümörlerde CD117 ekspresyonu, ayırıcı tanıyı destekleyecek bir marker olarak ve tedavi seçimi açısından yararlılığını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. CD117 özellikle CD5 ile birlikte kombine olarak kullanıldığında primer timik karsinomun pulmoner skuamöz hücreli karsinomdan ayırımında oldukça yardımcı olmaktadır (63).

Çalışmamıza katılan olguların EGFR ekspresyonları da incelenmiştir. Olguların 8’inde (%23,5) pozitiflik saptanırken, 22’si (%64,7) negatiftir. 4 olguya (%11,8) immünohistokimya uygulanamamıştır. EGFR ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılıma bakacak olursak; tip B2’deki 4 olgunun tamamında (%40), tip B3’teki olguların 2’sinde (%66,7), tip A’daki ve tip C’deki 1 olguda sırasıyla (%50) ve (%25) pozitiflik saptanmıştır. Tip AB ve tip B1’de pozitif boyanma izlenmemiştir. Timomaların tümünde %30 oranında, tip C’de (timik kanser) %25 oranında pozitiflik saptanmıştır. EGFR ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılımda istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın Masaoka evrelemesine göre invaziv gruptaki 7 hastada (%35) pozitif boyanma izlenirken, noninvaziv grupta hiçbir hastada pozitif boyanma

izlenmemiştir. EGFR ekspresyonu ile Masaoka evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Suzuki ve arkadaşlarının timik epitelyal tümör tanısı olan 99 olgu ile yaptıkları çalışmada EGFR mutasyon durumu ve immünohistokimyasal olarak protein ekspresyonları incelenmiştir (7). Timoma ve timik kanser örneklerinin hiçbirinde EGFR gen mutasyonu saptanmamıştır. İmmünohistokimyasal olarak 56 olguya uygulanan EGFR ekspresyonu erken evre timomalarda (evre 1-2) 7/33, invaziv timomalarda (evre 3-4) 15/19 oranında saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da invaziv tümörlerin tamamında pozitiflik saptanmıştır. Suzuki'nin çalışmasında tip C'de (timik kanser) ve tip B3 timomaların tümünde EGFR ile pozitiflik saptanmıştır. Çalışmada bu bulgularla EGFR mutasyonunun timoma için terapötik bir hedef olma ihtimali çok düşük olsa da EGFR ekspresyonu hakkındaki veriler ileri derece timomaların terapötik hedeflerinin belirlenmesine katkıda bulunacaktır sonucuna varılmıştır (7).

Meistner ve arkadaşları da timik karsinom ve timomaların 20 değişik alt tipinde EGFR mutasyonu ve immünohistokimyasal inceleme yapmışlardır. İmmünohistokimyasal olarak 17/20 olguda güçlü pozitiflik saptamışlar ancak yukarıdaki çalışmaya benzer bir şekilde genetik mutasyon bulamamışlardır (79).

Nicolas G, timik tümörlerde klinikle ilgili moleküler veriler isimli makalesinde CD117 ile beraber EGFR'nin de ekspresyonu ve mutasyonunu literatür eşliğinde değerlendirmiştir. EGFR ekspresyon düzeylerine timik

neoplaziler içerisinde bakılan bir çalışmada, EGFR timomaların %70'inde, timik karsinomların ise %53'ünde aşırı eksprese edilmiştir. Ayrıca, EGFR amplifikasyonu evre II-IV tümörlerde evre I tümörlerine oranla daha fazladır ($p=0,005$). EGFR'nin, timomalar ve timik karsinomlarda sıklıkla fazla eksprese edildiği, ancak EGFR mutasyonlarının ender olarak gözlemlendiği sonucuna varmış ve bu mutasyonlar için EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımının uygun olmadığını söylemiştir (48).

Kiyotaka ve arkadaşları tirozin kinaz inhibitörleri ile moleküler hedefe yönelik tedavi için timoma ve timik karsinomlarda EGFR ve CD117 mutasyonlarının prevalansını değerlendiren bir çalışma yapmışlardır (50). EGFR ve CD117'nin protein ekspresyonları immünohistokimyasal olarak incelenmiş, EGFR mutasyonları 20 timomadan 2'sinde saptanırken, hiçbir timik karsinomda saptanmamıştır. İmmünohistokimyasal olarak EGFR proteini timomaların %71'inde, timik karsinomların ise %53'ünde gösterilmiştir. CD117'nin mutasyonel analizinde sadece bir timik karsinomda mutasyon gösterilmiştir. CD117 proteini immünohistokimyasal olarak timik karsinomların %88'inde eksprese edildiği, timomalarda ise hiç gösterilemediği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda EGFR ve CD117 mutasyonlarının timoma ve timik karsinomlarda nadir görüldüğü, ama tümörlerin çoğunun EGFR ya da CD117 proteini eksprese ettiği gösterilmiştir (50).

Çalışmamızda ayrıca timik epitelyal neoplazilerde yeni moleküler hedefe yönelik tedavileri keşfetmek ve özellikle timik kanserlerin ayırıcı tanısı için C-

erb-B2, CD117 ve EGFR ekspresyonları incelenmiştir. CD117'nin timik karsinomdaki yüksek ekspresyonu nedeniyle ayırıcı tanıda kullanılabileceği sonucu çıkarılmış olup, C-erb-B2 ve EGFR'nin de genel olarak literatür ile benzer olan ekspresyonları gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuçların timik epitelyal neoplazilerin tanı, tedavi ve ayırıcı tanısında yapılması planlanan çalışmalara kaynak oluşturacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması $52,03 \pm 16,329$ olarak belirlenmiş olup, literatür bilgileriyle uyumludur.

2. Hastalarımızın 22'si (%64,7) erkek, 12'si (%35,3) kadındır. Literatürden farklı olarak erkek baskınlığı mevcuttur.

3. Evre 1'deki 9 hasta (%26,5) noninvaziv kabul edilmiştir. Evre 2, evre 3, evre 4 toplam 20 hasta (%58,8) olup, invaziv grup olarak incelenmiştir. Literatür bilgileriyle uyumlu olarak invazyon, hastaların yaklaşık %59'unda gözlenmiştir.

4. Çalışmaya alınan olguların WHO sınıflamasına göre dağılımlarına bakıldığında 2 hasta tip A, 6 hasta tip AB, 9 hasta tip B1, 10 hasta tip B2, 3 hasta tip B3 ve 4 hasta tip C olarak belirlenmiştir.

5. Tip B2 ve Tip B3 ün tamamı Masaoka evresine göre invaziv grupta olup, Tip A, Tip AB'de invaziv ve noninvaziv gruptakiler eşit, tip B1'de ise noninvaziv grupta 5, invaziv grupta 4 olgu bulunmaktadır. Masaoka evresi ile WHO sınıflaması arasında orta düzeyde, pozitif, doğrusal ve anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

6. WHO sınıflaması ile sağ kalım oranlarına bakıldığında tip AB, tip B1, tip B2 ve tip B3'teki hastaların tamamı sağ olup, tip A ve tip C'de birer (%50) olgu kaybedilmiştir. İstatistiksel olarak sağ kalım oranı WHO tiplerine ve Masaoka evresine göre anlamlı bulunmamıştır.

7. Çalışmamızda nekroz sadece 5 invaziv tümörü olan hastada izlenmiş olup, noninvaziv hastalarda gözlenmemiştir. Nekroz içeren olgular Masaoka klinik evre, WHO sınıflaması ve sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

8. Sigara kullanan olgular ile sigara kullanmayan olgularda tümör boyutlarına bakıldığında sigara kullanan hastalarda tümör boyutunun ortalama $8,277 \pm 3,317$, sigara kullanmayanlarda ise ortalama $6,672 \pm 3,203$ olduğu saptanmıştır. İstatistiksel olarak bir ilişki izlenmemiştir.

9. Çalışmamızda tümör boyutu ortalama olarak 7.56 cm olup, boyutları (3 cm-14 cm) aralığındadır. WHO karşılaştırması sonuçlarına göre tümör boyutları tip A'da 6,75 cm; tip AB'de 10,2 cm; tip B1'de 7,25 cm; tip B2'de 6,833 cm; tip B3'de 5,73 cm; tip C'de yer 8,3 cm olarak izlenmiş olup, istatistiksel açıdan bir anlamlılık gözlenmemiştir.

10. Olguların yaşlarını 0-30, 31-60 ve 61 ve üzeri olarak grupladığımızda Masaoka evresi ile yaş grupları arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir.

11. Olgularımızda, 5 hastada MG (tip AB timomalı 1 olguda, tip B1 ve tip B2 timomalı 2'şer olguda), 1 hastada good sendromu, 1 hastada pür red cell aplazi (tip B2), 1 hastada epitelioid sarkom, 1 hastada opere kolon kanseri, 1 hastada opere meme kanseri, 1 hastada renal hücreli karsinom, 1 hastada polimyozid, 1 hastada serebrovasküler olay, 1 hastada akciğerde kist hidatik saptanmıştır.

12. MG noninvaziv gruptaki hastaların birinde (%3,4) görülmüş olup,

invaziv grupta ise 4 hastada (%13,8) görülmüştür. Literatürde timomaya %30 oranında eşlik ettiği bildirilen MG bizim çalışmamızda 5 olguya (%14,7) eşlik etmektedir.

13. Masaoka evresi ile WHO sınıflaması ve hastaların KT/RT alıp almama durumları arasındaki dağılıma göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur.

14. C-erb-B2 ile çalışmaya dahil edilen 34 olgunun 6'sında (%17.6) pozitiflik saptanırken, 24'ü (%70.6) negatiftir. 4 olguya (%11.8) immünohistokimya uygulanamamıştır.

15. C-erb-B2 ile WHO tiplerine göre boyanma oranına bakacak olursak pozitifliği en çok tip B2'de 2 olguda (%20) görmekteyiz. Tip A'da hiç boyanan olgu saptanmamış olup, tip AB, tip B1, tip B3 ve tip C'de sırasıyla 1 (%16,7), 1(%11,1), 1(%33,3), 1(%25) olguda pozitiflik izlenmiştir. C-erb-B2 pozitifliği ile WHO sınıflaması arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

16. Masaoka evrelemesi ile dağılımına bakacak olursak C-erb-B2 pozitif olan 5 olgu (%25) invaziv grupta olup, 1 tanesi tip C olgusudur. C-erb-B2 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasındaki dağılımına göre de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

18. C-erb-B2 ile timomaların tümünde %19 oranında, Tip C'de (timik kanser) %25 oranında pozitiflik saptanmıştır.

19. CD117 ile olguların 12'sinde (%35,3) pozitiflik saptanırken, 18'i

(%52,9) negatiftir. 4 olguya (%11,8) immünhistokimya uygulanamamıştır.

20. Olgularımızın WHO sınıflamasına göre CD117 ekspresyonlarına baktığımızda en çok 3 olgu ile tip C'de (timik kanser) boyanma olduğu saptanmıştır. Tip B1 ve tip B2'de 2'şer hastada, tip A ve tip B3'te birer hastada pozitiflik saptanmıştır. Tip A'da pozitif olgu yoktur. CD117 ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılım anlamlı bulunmamıştır.

21. CD117 ekspresyonu ile Masaoka evresi arasındaki dağılıma baktığımızda noninvaziv grupta hiç pozitiflik saptanmamış olup, invaziv grupta 8 olguda pozitiflik saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur

22. Çalışmamızda CD117 ekspresyonu timomalılarda % 34, tip C'de (timik karsinom) % 75 olarak bulunmuştur. Literatüre göre timik karsinomdaki boyanma oranı paralel olup, timomalılarda daha yüksek boyanma oranı saptanmıştır ve ayırıcı tanıyı destekleyecek bir marker olarak kullanılabilir.

23. EGFR ile olguların 8'inde (%23,5) pozitiflik saptanırken, 22'si (%64,7) negatiftir. 4 olguya (%11,8) immünhistokimya uygulanamamıştır.

24. EGFR ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılıma bakacak olursak; tip B2'deki 4 olgunun tamamında (%40), tip B3'teki olguların 2'sinde (%66,7), tip A'daki ve tip C'deki 1 olguda sırasıyla (%50) ve (%25) pozitiflik saptanmıştır. Tip AB ve tip B1'de pozitif boyanma izlenmemiştir. EGFR ekspresyonu ile WHO sınıflaması arasındaki dağılımda istatistik olarak anlamlı

bir ilişki bulunmamıştır

25. EGFR ile timomaların tümünde %30 oranında, tip C'de (timik kanser) %25 oranında pozitiflik saptanmıştır.

26. EGFR ekspresyonu ile Masaoka evrelemesine göre invaziv gruptaki 7 hastada (%35) pozitif boyanma izlenirken, noninvaziv grupta hiçbir hastada pozitif boyanma izlenmemiştir. EGFR ekspresyonu ile Masaoka evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

7. ÖZET

TİMİK TÜMÖRLERDE C-ERB-B2, CD117 VE EGFR EKSPRESYONU VE KLİNİKOPATOLOJİK YAKLAŞIM

Timik epitelyal neoplaziler tüm neoplazilerin %1'inden azını oluşturan timusun epitelyal elemanlarından gelişen, değişik oranlarda lenfositlerin eşlik ettiği lezyonlardır. Ortalama görülme yaşı 49,5 olup, her iki cinsiyette insidansı eşittir ya da kadınlarda biraz daha fazla görülebilir.

Çalışmamızda 2004-2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Timoma ve Timik karsinom tanısı almış 34 olgu incelenmiştir. Tüm olguların histopatolojik özellikleri değerlendirilerek 2004-WHO kriterlerine göre yeniden sınıflandırılmıştır. Timoma olguları 1994 Modifiye Masaoka sistemine göre, Timik karsinom olguları da 1999 WHO/TNM sınıflamasına göre evrelendirilmiştir.

Olgularda timik epitelyal tümörlerin prognostik faktörleri olabilecek tümör evresi, WHO histolojik tip, yaş, cinsiyet, sigara içimi, tümör boyutu ile nekroz gibi faktörler istatistiksel olarak araştırılıp, literatür eşliğinde değerlendirilmiştir. Ayrıca timik epitelyal neoplazilerde yeni moleküler hedefe yönelik tedavileri keşfetmek ve özellikle timik kanserlerin ayırıcı tanısı için C-erb-B2, CD117 ve EGFR ekspresyonları immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Çalışmanın sonucunda Masaoka evrelemesi ile beraber korelasyon gösteren yeni WHO sınıflamasının klinik davranışta önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. CD117'nin timik kanserdeki yüksek ekspresyonu nedeniyle ayırıcı tanıda kullanılabileceği ve C-erb-B2 ve EGFR'nin de genel olarak literatür ile benzer olan ekspresyonları gösterilmiştir.

Bu çalışmanın hasta sayısının az olmasına rağmen timik epitelyal lezyonlarla ilgili tanı, prognoz ve tedavide yol gösterici olacağı ve elde edilen immünhistokimyasal sonuçların timik epitelyal neoplazilerin tanı, tedavi ve ayırıcı tanısında yapılması planlanan çalışmalara kaynak oluşturabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Timus, timoma, timik kanser

8. SUMMARY

C-ERB-B2, CD117 VE EGFR EXPRESSIONS AND CLINICOPATHOLOGICAL APPROACH IN THYMIC TUMORS.

Thymic epithelial neoplasms, accounting less than 1% of all malignancies, originate from thymic epithelial elements and are accompanied by lymphocytes in different proportions. The average age is 49.5 years and the incidence can be equal in both sexes or slightly higher in women.

In our study, 34 cases which had been diagnosed as thymoma or thymic carcinoma between 2004-2012 at the Pathology Department of Gazi University Medical Faculty were examined. Histopathological features of all patients were evaluated and re-classified according to 2004-WHO criteria. Cases of thymoma and thymic carcinoma were staged according to 1994 Modified Masaoka system and 1999 WHO / TNM classification, respectively.

Possible prognostic factors for thymic epithelial tumors, such as tumor stage, WHO histological type, age, gender, smoking, necrosis and tumor size, were statistically evaluated and correlated with the literature. In addition, immunohistochemical expression of c-erb-B2, CD117 and EGFR were analyzed in order to search for novel molecular targeted therapies in thymic epithelial neoplasms and particularly for the differential diagnosis of thymic cancers.

As a result, the new WHO classification, correlated with Masaoka staging,

was found to be an important prognostic factor for the clinical behavior. Due to its high expression in thymic cancer, CD117 was shown to be useful in the differential diagnosis and expressions of C-erb-B2 and EGFR were found to be similar to the literature.

We conclude that, despite the small number of patients, our study will be a guiding document for the diagnosis, prognosis and treatment of thymic epithelial lesions and will be a useful source for future studies about the diagnosis, differential diagnosis and treatment of thymic epithelial neoplasms.

Key words: Thymus, thymoma, thymic carcinoma

9. KAYNAKLAR

1. Suster S. Diagnosis of thymoma. J Clin Pathol. 2006 Dec;59 (12):1238-44.
2. Çelik B, Memiş L, Timik tümör sınıflaması, patoloji bülteni 2001; 18(3): 53-57
3. Moran CA, Suster S:The World Health Organization (WHO) histologic classification of thymomas: a reanalysis: Curr Treat Options Oncol. 2008 Dec;9(4-6):288-99.
4. Suster S, Moran CA: Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond: Hematol Oncol Clin North Am. 2008 Jun;22(3):381-92.
5. Moran CA, Suster S: Thymic carcinoma: current concepts and histologic features: Hematol Oncol Clin North Am. 2008 Jun;22(3):393-407.
6. Pan CC, Chen PC, Wang LS, Lee JY, Chiang H. Expression of apoptosis-related markers and HER-2/neu in thymic epithelial tumours. Histopathology. 2003 Aug;43(2):165-72
7. Suzuki E, Sasaki H, Kawano O, Endo K, Haneda H, Yukiue H, Kobayashi Y, Yano M, Fujii Y. Expression and mutation statuses of epidermal growth factor receptor in thymic epithelial tumors. Jpn J Clin Oncol. 2006 Jun;36(6):351-6

8. Shields TW, The thymus. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. 7 th ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2009;2359-67
9. Kirschner PA. Anatomy and surgical access of the mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC, editors. Thoracic Surgery. Philadelphia: Churchill Livingstone,2002;1563-8
10. S.Standring: Gray's anatomi, 40.edition, Churchill Livingstone elsevier, 2009, pp: 102
11. Jaretzki A, Wolff M. 'Maximal' thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:711-6
12. Kendall MD, Johnson HR, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. J Anat 1980;131:483-497
13. Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. Curr Top Pathol 1986;75:43-88
14. Cotran R S, Kumar V, Collins T: Pathologic Basis of Disease, eighth edition Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2010, pp: 476-8
15. Aytekin Y, Solakoğlu S: Temel histoloji, 10. baskı, Nobel kitabevi, 2006, sayfa: 273-8

16. Çelik A., Kutlay H, Timusun cerrahi hastalıkları, Toraks dergisi, 2011:91-102
17. Linegar A.G., et al. Massive Thymic Hiperplasia. Ann Thorac Surg. 1993; 55:1197
18. William D. Travis, Elisabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink, Curtis, C. Harris: WHO Lung,Pleura,Thymus and Heart, International Agency for Research on Cancer, 2004, 149-150
19. Fletcher CDM. Tumors of the Lymphoreticular System: in Diagnostic Histopathology of Tumors, Volum II, third edition, pp: 1315-37.
20. Shields TW. Thymic tumors. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery.7th ed.Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2009;2323-62
21. Verstandig AG, Epstein DM, Miller WT Jr, Aronchik JA, Gefter WB, Miller WT. Thymoma--report of 71 cases and a review. Crit Rev Diagn Imaging 1992;33:201-30
22. Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA, Siegelman SS. Transdiaphragmatic extension of invasive thymoma. AJR Am J Roentgenol 1985;144:31-5
23. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. Cancer 1986;58:765-76

24. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55:1074-86
25. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:424-44
26. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43
27. Grip S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma. *Cancer* 1998; 83: 1495-1503
28. Rosai J. Ackerman's surgical pathology 8th ed st Louis, mosby 1996, 5. 442-58
29. Okumura, S Miyoshi. Y takeuchi et al: results of surgical treatment of thymomas with special referance to the involved organs. *J thorac cardiovasc surg* 1999; 117: 605-13
30. Muller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol* 1986;75:207-68
31. Suster S, Moran Ca: Thymoma Classification: *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 308-10

32. Homstein M: Thymoma Classification: My Opinion. Am J Clin Pathol 1999; 112: 304-7
33. Haris N, Müller-Hermelink H: Thymoma Classification: Am J Clin Pathol 1999; 112: 299-303
34. Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Müller-Hermelink H: wdtc. An Organotypically low Grade Carcinoma With Relationship to Cortical Thymoma. Am J Surg Pathol 1992; 116: 1153-69
35. P Engel A Marx, HK Müller-Hermelink: Thymic Tumours in Denmark. Pathol Res Pract 1999; 195: 565-70
36. Kuo T, Chan Jkc: Thymic Carcinoma Arising in Thymoma is Associated with Alterations in Immunohistochemical Profile. Am J Surg Pathol 1998; 122: 1474-81
37. Suster S, Moran Ca: Thymoma, Atypical Thymoma and Thymic Carcinoma: Am J Clin Pathol 1999; 111: 826-33
38. Dadmanesh F, Sekihara T, Rosai J. Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification. Chest Surg Clin N Am. 2001; May;11(2):407-20.
39. Kirschner T, Muller-Hermelink HK. New Approaches to the Diagnosis of Thymic Epithelial Tumors. Prag Surg Pathol 1989; 10: 167-89

40. Chalabreysse L, Roy P, Cordier J-F, et al. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis. A retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1605–11
41. Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A, et al. Histologic classification of thymic epithelial tumors: comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 2002;98:900–6
42. Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 2006;125:542–54
43. Suster S, Moran CA. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:188–97
44. Levy Y, Afek A, Sherer Y, et al.: Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 28 (2): 73-9, 1998
45. Berg NP, Gatzinski P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg* 1978;25:91-8
46. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92

47. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84
48. Girard N. Thymic tumors: relevant molecular data in the clinic. *J Thorac Oncol*. 2010 Oct;5(10 Suppl 4):S291-5.
49. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
50. Yoh K, Nishiwaki Y, Ishii G, Goto K, Kubota K, Ohmatsu H, Niho S, Nagai K, Saijo N. Mutational status of EGFR and KIT in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):316-20. Epub 2008 Apr 29
51. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878–884
52. Pao W, Girard N. Beyond EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* In press
53. Girard N, Shen R, Guo T, et al. Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:6790–6799
54. Bian XW, Shi JQ, Liu FX: Pathologic significance of proliferative activity and oncoprotein expression in astrocytic tumors. *Analy Quan Cyt Histo*, 22: 429-37, 2000

55. Von Bossanyi P, Sallaba J, Dietzmann K et al: Correlation of TGF α and EGF receptor expression with proliferative activity in human astrocytic gliomas. *Pathol Res and Practice*, 194: 141-7, 1998
56. Walker RA: The erbB/HER type 1 tyrosine kinase receptor family. *J Pathol*, 185: 234-5, 1998
57. De Potter CR, Schelfhout AM. The neu-protein and breast cancer. *Virchows Arch*. 1995; 426; 107–115
58. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathology* 2002; 33: 484-495
59. Sturgeon C, Cheifec G, Espat NJ. Gastrointestinal stromal tumors: a spectrum of disease. *Surgical Oncology* 2003; 12: 21-26
60. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577–580
61. Natali PG, Nicotra MR, Sures I, et al. Expression of c-kit receptor in normal and transformed human nonlymphoid tissues. *Cancer Res* 1992; 52:6139–6143
62. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998;29:498–504

63. Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh H, Maeshima A, Asamura H, Tsuchiya R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest*. 2005 Jul;128(1):140-4
64. Pan CC, Chen PC, Chiang H. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. *J Pathol* 2004;202:375–381
65. Tsuchida M, Umezumi H, Hashimoto T, et al. Absence of gene mutations in KIT-positive thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;62:321–325
66. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 21: 2787-2799, 2003.
67. Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Ann Rev Med* 55:433-457, 2004
68. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160 –1174
69. Fukuoka M, Wu Y, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib (G) versus carboplatin/paclitaxel (C/P) in clinically selected patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2009;27

70. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: Clinicopathological features, therapy and prognosis. *Ann Thorac Surg*. 1985;39:165-9
71. David J, Pierson MD. Tumors and Cystic of the Mediastinum. In: Murray Nadel (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd edition. Philadelphia, 1994: 2278-2289
72. Froudarakis ME, Tiffet O, Fournel P, et al. Invasive thymoma: A clinical study of 23 cases. *Respiration* 2001;68:376-81
73. Kim DJ, Yang WI, Choi SS et al. Prognostic and clinical relevance of the world health organization schema for the classification of thymic epithelial tumors, a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 2005;127: 755-761
74. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M. et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma . *Ann Thor Surg* 2004;77:183-8.
75. Park MS, Chung KY, Kim KD et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new world health organisation histologic classification *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 992-8
76. Okumura M, Ohta M, Tateyama H. et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma , a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94: 624-632

77. Rea F, Marulli G, Girardi R. et al. Long term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26:412-418.
78. Çakır E, Demirağ F, Sırmalı M, Ağaçkiran Y, Korkmaz E. Timoma Olgularında Histolojik ve Klinik Prognostik Faktörlerin Analizi, Çukurova Üni. Tıp Fakültesi Dergisi; 2006; 1-10
79. Meister M, Schirmacher P, Dienemann H, Mechttersheimer G, Schnabel PA, Kern MA, Herpel E, Xu EC, Muley T, Thomas M, Rieker RJ. Mutational status of the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in thymomas and thymic carcinomas. *Cancer Lett.* 2007 Apr 18;248(2):186-91. Epub 2006 Aug 21
80. Murphy WM, Beckwith JC, Farrow GM. Normal Anatomy. In: Roai J, Sobin L Heditor. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures, AFIP; 1994; 1-12
81. Blumberg D, Port JL, Weksler B et al. Thymoma: A multivariate analysis of factors predicting survival *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-914
82. Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Result of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:43-7
83. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann ThoracSurg* 199;151:888-92

84. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-6
85. Chen G, Marx A, Wen-Hu C. et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors, a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-429
86. Batata MA, Martini N, Huvas AG et al. Thymomas clinicopathologic features, therapy and prognosis *Cancer* 1974; 34: 389-96
87. Henley JD, Cummings OW, Loehrer PJ Sr. Tyrosine kinase receptor expression in thymomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:222–224