

**T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİMDALI**

**TİMUS
CERRAHİSİNDE
KLİNİK DENEYİMİMİZ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. OSMAN KORCAN TILKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SEDAT DEMİRCAN**

**ANKARA
EYLÜL 2010**

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar

Tablolar ve Grafikler

1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.1.1. Mediastinum	3
2.1.2. Timus	5
2.1.3. Timus Bezinin Cerrahi Anatomisi	7
2.1.4. Timus Bezi Embriyolojisi	9
2.1.5. Timus Bezi Histolojisi	10
2.2. Timik Lezyonlar	12
2.2.1. Timik Kist	12
2.2.2. Timik Hiperplazi	13
2.2.3. Epitelial Hücre Tümörleri (Timomalar)	14
2.2.3.1 Timoma ve Myastenia Gravis	22
2.2.3.2 Timoma ve Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA)	27
2.2.4. Timik Karsinoma	41
2.2.5. Nöroendokrin Hücre Orjinli Timik Tümörler	42
2.2.6. Timolipoma	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR	45
4.1. Timik Kist	47
4.2. Timik Hiperplazi	48
4.3. Timik Karsinom	49
4.4. Timik Karsinoid	51
4.5. Myastenia Gravis	52
4.6. Timoma	53
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇLAR	77
7. KAYNAKLAR	80
8. ÖZET	105
9. SUMMARY	107
10. ÖZGEÇMİŞ	109

KISALTMALAR

a	Arter
BT	Bilgisayarlı tomografi
FNA	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KT	Kemoterapi
MEN	Multipl endokrin neoplazi
MG	Myastenia Graves
MRI	Manyetik rezonans inceleme
n	Nervus
PET/BT	Pozitron emisyon tomografisi
RT	Radyoterapi
USG	Ultrasonografi
v	Ven
VATS	Video yardımcı torasik cerrahi
VKSS	Vena kava süperior sendromu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR VE GRAFİKLER

Tablo 1: Paratimik Sendromlar	21
Tablo 2: Osserman ve Genkins Sınıflandırması	24
Tablo 3: Timik Karsinoma Histopatolojik Sınıflması	41
Grafik 1: Tüm med. kitlelerin histopatolojik tanılarına göre dağılımı	45
Grafik 2: Timik lezyonların histop tanılarına göre dağılımı	46
Grafik 3: Timik lezyonların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı	47
Grafik 4: Timomalı olguları yaşlar ile yapılan cerrahi arasındaki dağılımı	54
Tablo 5: Timomalı olgulara yapılan rezeksiyonlar	59
Grafik 5: Timomalı olguların evrelendirilmesi	60
Grafik 6: Timomalı olguların histopatolojik dağılımı	61

1. GİRİŞ

Mediasten, her iki plevral kavite arasında yer alan vücut kompartmanıdır. Shields tarafından 1972 yılında yapılan tasniflemede mediasten anterior, visseral (orta) ve paravertebral sulkus (posterior) kompartmanlarına ayrılmıştır (1). Anterior mediastinal kompartmandaki lezyonlarının %47'sini tüm mediastinal lezyonların %20'sini timik tümörlerin oluşturduğu bildirilmektedir (2, 3). Tümör ve kistler daha çok genç erişkinlerde görülmekle birlikte her yaşta karşımıza çıkabilir (1, 2).

Benign lezyonlar sıklıkla asemptomatiktir, malign lezyonlar ise asemptomatik olabilmekle birlikte olguların büyük kısmı semptomatiktir. Hem semptomatik hemde asemptomatik hastalarda tanıda kullanılan en önemli yöntem bilgisayarlı tomografidir (6, 8).

Timik neoplazilerin en önemli özelliği tümörün kapsüllü olup olmaması ve komşu yapılara invazyon gösterip göstermemesidir. Dolayısıyla da hastanın tedavisinde en önemli husus klinik görünüm, doğru evrelendirme ve histopatolojik tipin doğru bildirilmesidir. Bununla birlikte hastaya yapılacak olan özellikle erken evre timomalarda komplet bir cerrahi rezeksiyon hastanın yaşam kalitesine önemli katkı yapmaktadır. Özellikle timomalar genel popülasyonda nadir görülmelerine rağmen mediastinal tümörler içerisinde sık görülen ve saptandıklarında en fazla eksizyon şansına sahip olan tümörlerdir. İleri evre timomalarda ise adjuvan

yapılan radyoterapi ve kemoterapi ise yaşam kalitesine katkı yaptığı bildirilmektedir. Timomalardaki en önemli prognostik faktörler; hastanın klinik evrelendirilmesi ve WHO' nın histopatolojik sınıflandırılması, komplet rezeksiyon, büyüklüğü ve damarsal yapılara invazyonudur (4, 5, 7).

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Temmuz 2002 – Mart 2010 tarihleri arasında timik patoloji nedeniyle 30 olgu incelendi. Tüm olgular yaş, cinsiyet, şikayet, lezyon lokalizasyonu, girişim yolu, yapılan rezeksiyon ve histopatolojik tanı açısından retrospektif olarak değerlendirildi ve literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

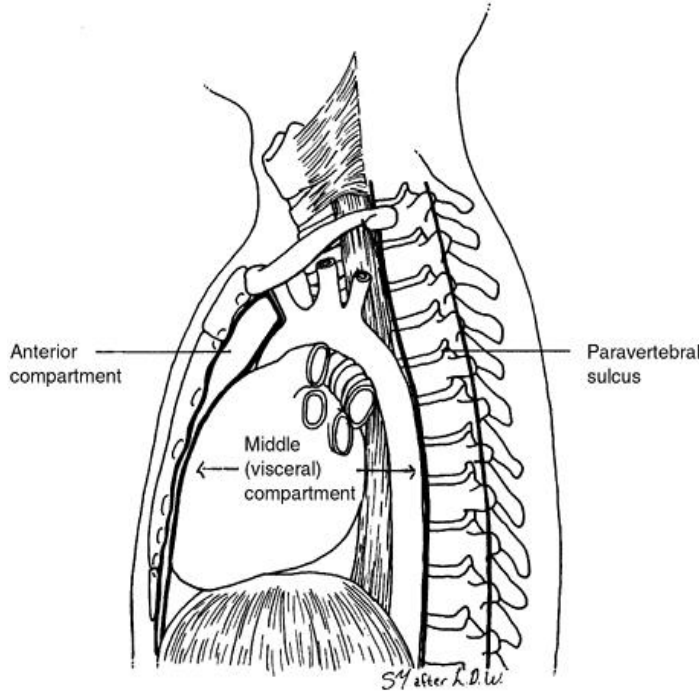
2.1.Anatomi

2.1.1.Mediastinum

Mediasten, her iki plevral kavite arasında yer alan vücut kompartmanıdır. Üstte torasik inlet, altta diyafragma, önde sternumun arka yüzü ve arkada longitudinal spinal ligaman ile sınırlıdır. Paravertebral alan mediasten tanımı içinde yer almasa da bu alan tıbbi literatürde mediasteninin parçası olarak tanımlanmaktadır (1, 9).

Mediasten klasik olarak üst, ön, orta ve arka mediastinum olarak sınıflandırılmıştır. Ancak tıbbi literatürde farklı disiplinlerde karışıklıklara sebep olmuştur. Shields tarafından 1972 yılında yapılan tasniflemede mediasten anterior, visseral (orta) ve paravertebral sulkus (posterior) kompartmanlarına ayrılmıştır (1).

Anterior mediasten: Önde sternumun ön yüzü ile arkada perikardiyum, üstte innominate damarlar ve altta diyafram ile sınırlı alandır. Prevasküler alan olarak da adlandırılır. Burada bulunan yapılar: timus, internal mammarial arter ve ven, lenf nodları, konnektif doku ve yağ dokusudur. Seyrek olarak paratiroid bezi ve nadiren de gerçek ektopik tiroid dokusu bulunabilir (1, 9) .



Resim 1: Mediasten Kompartmanları (Shields TW, Lo Cicero III, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005'ten alınmıştır).

Visseral (orta) Mediasten: Önde perikardın ön sınırı, altta diafragma, arkada paravertebral korpusların ön sınırı ile çevrilidir. Retrovasküler, postvasküler, pretrakeal alan veya santral boşluk olarak da adlandırılır. Burada perikard, kalp, büyük damarlar, trakea, sol ve sağ ana bronşların proksimali, özefagus, lenfatik doku, vagus ve frenik sinirler, supraaortik ve paraaortik lenf nodları, duktus torasikus, azygos sisteminin proksimal kısmı, konnektif doku ve yağ dokusu bulunur (1, 9).

Paravertebral Sulkus (posterior mediasten): Üstte 1. torakal vertebra cisminden başlayarak altta diafragma önde vertebral cisimlerin ön kenarından arkada kostaların iç yüzeyleri ile sınırlıdır. İnterkostal arter sinir, arter ve venlerin

proksimalleri, torasik spinal ganglionları, sempatik zincir ve dallarını, vena azygosun distalini, lenfatik ve konnektif dokuları içerir (1, 9).

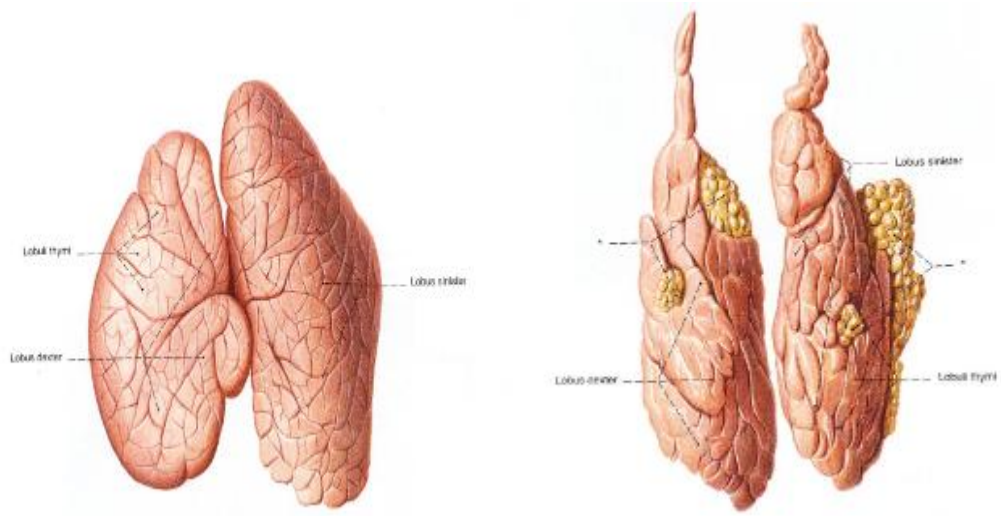
Süperior Mediasten: Manibriosternal açı ile posteriorda T4 vertebra hizasından geçen hayali çizgi alt sınırını, torasik apertura üst sınırını oluşturur (1, 9).

2.1.2. Timus

Timus predominant olarak anterior mediastende yerleşmiştir. İki loblu bir görünüme sahip olup nadiren simetriktir. İki lob embriyolojik gelişim sürecinde orta hatta farklı bir şekilde füzyona uğramıştır ve kabaca “H” şeklindedir. Her bir lobun üst kısmı, boyunda tiroid bezinin tirotimik ligamanına ve alt kısmı ise perikardium ve perikardial yağ pedine tutunmuştur (10, 11).

Timusun ağırlığı yaşa göre değişir. Kendal ve arkadaşları erken neonatal dönemde timusun ortalama ağırlığını 15 gr, Steinmann ise yenidoğanda ağırlığını 16.4 ile 27.3 gr. arasında bildirmişlerdir. Bez puberteye kadar büyümeye devam eder ve ortalama 30-40 gr. ağırlığına ulaşır. Adölesan dönemde bez involusyona uğrar ve ağırlığı 5-25 gr. arasında değişir (12, 13).

Timusun önü; sternum, ilk 4 kaburganın sternuma yakın kısımları, m.sternohyoideus ve m.sternothyroideus ile örtülüdür. Arkası; trakeanın ön ve yan kısımları, sol v.brachicephalica, arcus aorta ve perikardium ile komşuluk yapar (9, 12).

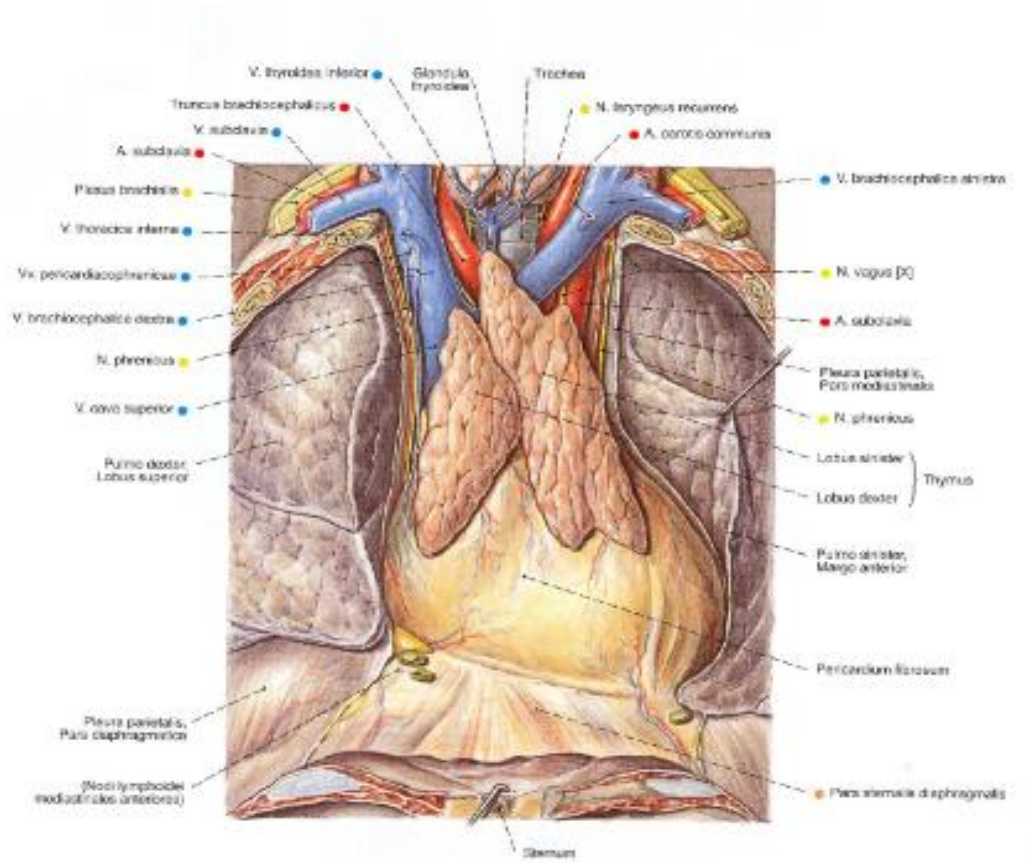


Resim 2: Timus Dokusu. (Sağdaki 2 yaşındaki bir çocuğun, soldaki 24 yaşındaki erişkin Timus Dokusu) (Sobatta Anatomi Atlas’ından alınmıştır.)

Timus bezinin kanlanması; A. Thoracica İnterna’nın lateral ve perikardiofrenik dalları ile A.Thyroidea İnterior’dan gelirken, venöz drenajı Vv. Tymica adını alırlar ve V. Brachiocephalica Sinistra, V. Thoracica İnterna ve V. Thyroidea İnterior’a açılırlar. N. Vagus’dan gelen parasempatik lifler ile Gang. Cervicothoracicum ve N. Phrenicus’tan gelen sempatik lifler ile innerve olur. Timus lenf nodlarından farklı olarak afferent lenfatik kanallar içermez ve

parankimal lenfositler efferent lenf kanalları yoluyla drene olmaz. İnternal thoracic, pulmoner, hiler ve mediastinal nodlarda sonlanan lenf kanallarının sadece kapsül ve fibröz septayı drene ettiğine inanılır (9, 12).

2.1.3. Timus Bezinin Cerrahi Anatomisi



Resim 3: Timus bezinin anatomik görünümü. (Sobotta Anatomi Atlas'ından alınmıştır.)

Tipik olarak timusun üst bölümü sol innominate venin anterior yüzünde uzanır. Büyümüş timus bezi sağda vena cava süperior ve solda pulmoner artere yakın bir yerleşim gösterir. Bir veya iki lob sol innominate venin önü yerine arkasında yer alabilir ve çıkarılması zor olabilir. Diğer nadir anomaliler timik lobların bir veya ikisinin parsiyel veya komplet olarak anatomik göçündeki yetersizlik ile boyunda yüksekte yer alması, akciğer hilusunda veya pulmoner parankimde bulunmasıdır. Nadiren paratiroid doku timik kapsül içinde yer alabilir (9, 12).

Timik doku mikroskopik veya makroskopik olarak identifiye edilebilir. Bunlar mediastinal lob şeklinde olabildiği gibi timus bezinin kapsülü dışında doku adacıkları şeklinde boyundan diafragma kadar olan bölgede bulunabilmektedir. Klasik servikomediastinal loblar %98, ekstrakapsüler mediastinal loblar %90, frenik sinir laterale %72, mediastinal yağ dokusu içinde timoma adacıkları %32, servikal yağ dokusu içinde %22, aortikopulmoner pencerede %24, aksesuar servikal lob %8, retrotiroid %6 ve innominate ven posteriorunda %3 oranında bulunur. Bu lokalizasyonlarda timik epitelial tümörler, timik hiperplazi ve timik kistler gelişebilir. Masaoka ve arkadaşları anterior mediastinal yağ dokusu içinde ektopik timus görülme oranının %72 olduğunu bildirmişlerdir (14, 15).

2.1.4. Timus Bezi Embriyolojisi

Timus primer olarak 3. ve 4. faringeal poştan oluşur. İnsanda timik doku adölesan dönemde tamamen geriler ve küçülür. Timik doku başlangıçta 3. gestasyonel haftada 3. faringeal poşun ventral bölümünden gelişir. Primordial bronşial 2, 3 ve 4. yarıktaki bronşial ektoderm ile ventral faringeal poşun endoderm hücrelerinin birleşmesi ile oluşur. Bronşial yarığın ektodermal hücrelerinden timusun epitelial komponentinin bir kısmı gelişir. Servikal bölgedeki 3. yarıktaki ektodermal hücreler çoğalır, migrasyona uğrar ve 3. faringeal poş endoderminden gelişen timik hücreleri sarar (10, 11).

Yenidoğan ve erişkinlerde subkapsüler, kortikal ve medüller alanlardaki timik hücrelerdeki immünohistokimyasal farklılıklarda epitelyal alt tiplerin farklılaşmasında ayırım daha sonra ortaya çıkmaktadır (16, 17).

Timik korteks ve medullanın epitelyal hücreleri arasında saptanabilen immünohistokimyasal farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Yenidoğan insan timusundaki çeşitli timik hücre belirteçlerinin yerleşimlerinin, korteks ve medulladaki epitelyal hücrelerin muhtemelen değişik fenotipik orijinlerinin olduğunu yansıttığı bildirilmiştir. Kortikal ve medüller epitelyal hücrelerdeki immünokimyasal ve morfolojik değişiklikler timomaların sınıflandırılmasında kullanılmıştır. Hirokawa ve arkadaşları bu farklılıkları doğrulamışlar ve timomaların kortikal epitelyal hücre orijinli olduğunu belirtmişlerdir (16, 17).

Timus premordiyası 7. haftada hızlıca büyür ancak 3. poşla olan ilişkisi devam eder ve paratiroid dokusuyla ilişkili kalır. Sağ ve sol timus kitleleri tiroid premordiyumunun hemen kaudalinde orta hatta doğru hareket ederler ve 8. haftada birbirlerine dokunurlar ancak birleşmezler. Ayrı ancak birbirlerine teması olan loblar olarak kalırlar. Timus bezi kaudale göç eder ve sternum altına, perikardiyumun ön kısmının üst bölgesiyle temas halinde büyük damarların önünde mediasten içine yerleşir (10, 11).

2.1.5. Timus Bezi Histolojisi

Her bir timik lob parankime doğru fibröz konnektif doku septaları oluşturacak şekilde uzanan fibröz kapsüllerle çevrilidir. Bu septalar parankimi, boyutları 0.5 ile 2 mm. arasında değişen lobüllere böler. Her bir lobül korteks ve medulladan oluşur. Medullar alan bir lobülden komşu lobüle uzanır (16, 17).

Korteks, içinde mezenkimal ve epitelyal hücrelerinde bulunduğu yoğun lenfosit kümeleri olarak tanımlanmıştır. Subkapsüler hücreler; thymosin alfa 1, thymosin beta 3 ve thymopoietin gibi hormonları salgılama yeteneğine sahiptir. Bu hücreler iç kortikal hücrelerden antijenik olarak da ayrılırlar. İç kortikal hücreler, subkapsüler kortikal epitelyal hücreler gibi sekretuar fonksiyona sahip değildir. Bununla birlikte ışık mikroskopisinde iç kortikal hücreler diğer kortikal hücrelerden farklılık göstermez (17).

Medullanın epitelyal hücreleri oval yada iğsi nükleuslu, fuziform yapıda hücrelerdir. Bu hücreler kortikal epitelyal hücreler ile aynı yapıda görülebilmelerine karşın daha hiperkromatikler (17). Medullar hücrelerin subkapsüler hücreler ile aynı hormonları salgılamalarına rağmen antijenik karakteristikleri bunlardan farklıdır. Medullar bölümde, büyümüş epitelyal hücre kümelerinin soğan kabuğu görünümü verecek şekilde konsantrik yapıda dizilmesiyle oluşmuş hassal korpüskülleri olarak adlandırılan spesifik mikroskopik yapılar mevcuttur. Değişik derecelerde santral keratinizasyon veya kalsifikasyon yada her ikisinde olabilir. Nadiren bu yapılar kistik hale gelebilir (17).

Lenfositler (timositler) bezin histolojik yapısında baskın hücrelerdir. Bu hücreler timik epitelyal hücrelerin çevresinde diferansiye ve prolifer olurlar. Timositler, timik lobüllerde kortikal alanda daha yoğun, medüller alanda daha az bulunur. Timik lenfoid hücrelerin büyük çoğunluğu T hücre fenotipindedir. Bununla birlikte B lenfositler pek çok araştırmacı tarafından özellikle fibröz septa ve perivasküler alanda ayrıca medullada da gösterilmiştir. Ayrıca histiyositler, myoid hücreler (çizgili), argenofilik hücrelerde timusda gösterilmiştir (16, 17).

Diğer şekilli kan elemanları timusda küçük miktarda görülmelerine rağmen germinal merkezli gerçek lenfoid folliküller nadirdir. Genellikle 20 yaşına kadar involusyona uğrayan parankimin yerini adipoz doku doldurmaya başlar. Yaş ilerledikçe lobüller küçülür ve daha fazla yağ dokusu ile birbirinden ayrılır.

Korteksin değişik elementleri medüller elementlere göre daha hızlı azalmasına karşın, korteks ve medullanın temel yapısı hayat boyu devam eder (17).

2.2. Timik Lezyonlar

2.2.1 Timik Kist

Nadir görülen ve genellikle konjenital olup 3. faringeal poş anomalilerinden köken alan lezyonlardır. Ayrıca hassal cisimciklerinin kistik dejenerasyonundan da oluşabilmektedir. Timik kistler çocuk, erişkin veya her iki cinsiyette de olabilmektedir ve genellikle asemptomatiktir. Tüm mediastinal kitlelerin yaklaşık 1%'ini oluşturmaktadır. Semptomatik olduğunda ise genellikle kistin büyüklüğüne bağlı olarak göğüs ağrısı, göğüsde dolgunluk hissi, dispne ve disfaji görülebilmektedir (18, 19).

Radyolojik olarak büyük boyutlara ulaştığında anterior mediastende yer kaplayan düzgün sınırlı, oval yapıda lezyon olarak görülebilmekte, BT ile de kistik yapısı ortaya koyulabilmektedir. Ayırıcı tanısının, timusun diğer patolojileri ve servikal yerleşimli olması durumunda tiroid patolojileri ile yapılması gerekmektedir. Tedavisi komplet cerrahi rezeksiyondur. Prognozu çok iyidir ve nüks çok nadirdir.

2.2.2. Timik Hiperplazi

Timik hiperplazi; histopatolojik ve morfolojik olarak ikiye ayrılır. Birincisi germinal merkezli lenfoid folliküllerin varlığı ile karakterize olan lenfoid veya folliküler hiperplazi, ikincisi ise gerçek hiperplazidir ve timus bezinin boyut ve ağırlığında artış ile karakterizedir. Hastanın yaşına göre normal veya normale yakın fonksiyon görür ancak lenfoid folliküller içermez (11, 12).

1. Lenfoid veya Folliküler Hiperplazi: Timusun boyutu ve ağırlığı normal veya anormal olabilir. Lenfoid veya folliküler hiperplazi sıklıkla otoimmün hastalıklarla birlikte görülür. Timoması olmayan miyastenik hastaların % 60-90'ında histolojik olarak folliküler hiperplazi gösterilmiştir (11).

2. Gerçek Timik Hiperplazi: İki tipi vardır.

A. Timik Rebound Hiperplazi: Yanık sonrasında, primer hipotiroidi veya Hodgkin hastalığının tedavisi sırasında timik rebound hiperplazi görülebilir. MG, Beckwith-Wiedemann Sendromu (ekzoftalmus, makroglossi, gigantizm, neonatal hipoglisemi) ve non- Hodgkin lenfoma ile birlikte de görülebilir. Henüz neden sonuç ilişkisi açıklanamamıştır (11, 12). Rebound timik hiperplazinin tanımlanmasının önemi, teşhisin

konulması ve spesifik tedavi gerektirmemesidir. Bu nedenle gerçek timik hiperplazinin tersine nadiren cerrahi eksizyon gerektirir (11, 12).

B. İdiyopatik Gerçek (Masif) Timik Hiperplazi: Gerçek timik hiperplazi nadirdir. Yayınlanan vaka sayısı 50'den azdır ve bunların bir kısmı da rebound hiperplazi olabilir. 1-15 yaş arasında görülebilmekle beraber en sık 1 yaş veya daha küçüklerde saptanır. Erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Hastaların %85'i semptomatiktir. En sık öksürük, nefes kesilmesi, solunum yetmezliği ve pulmoner enfeksiyon görülür. Göğüs ağrısı olabilir ama sık değildir. Periferik kanda lenfositoz saptanabilir. Radyolojide, bir tarafa diğerinden fazla olmak üzere her iki hemitoraksa uzanan büyük anterior mediastinal kitle şeklinde görülür. Tedavi cerrahi olarak timik kitlenin çıkartılmasıdır (11, 12). Cerrahi yaklaşım için Linegar ve ark. mediansternotomi, clamshell insizyon veya tek taraflı posterolateral torakotomi önermişlerdir (23).

2.2.3. Epitelial Hücre Tümörleri (Timomalar)

Timomaların % 95'i anterior mediastende yerleşir. Nadir olarak boyunda, sol hiler alanda, akciğer parankiminde ve visseral kompartmanda bulunabilir (11, 25).

Timomaların hepsi timik epitelyal hücrelerden gelişir. Ancak timomaların % 4'ünde sadece epitelyal hücre bulunduğu bildirilmiştir. Diğerleri miks epitelyal ve lenfosit hücrelerden oluşur (11).

Bernatz, Lewis ve arkadaşları timomaları histolojik olarak 4 alt grupta toplanmışlardır. Bunlar:

- a) predominant lenfositik timoma (tümörün %66'dan fazlası lenfositlerden oluşur.)
- b) predominant epitelyal timoma (tümörün % 66'dan fazlası epitelyal hücrelerden oluşur)
- c) miks lenfoepitelyal timoma
- d) spindle hücreli tümör epitelyal varyasyonun alt grubudur (26, 27).

Mikroskopide, rozet, psödogland, papiller yapılar, hassal cisimcikleri, çizgili hücreler, keratinize skuamöz epitelyum, perivasküler boşluklar, kistler ve fibröz bantlar saptanır. Timik epitelyal hücreler, kan damarları boyunca yerleşmiş ise hemanjioperistoma, spindle epitel hücreli malign fibröz histiositoma, glandüler ve rozet formasyonu gösteren metastatik adenokarsinom ile karışabilir. Bu durumda immünohistokimya ile ayırıcı tanıya gidilir. Sitokeratin % 100, timosin $\beta 3$ % 89, timosin $\alpha 3$ % 80, Th-3 mouse timik hücre % 78, Leu-7 % 67 ve UH-1 (insan timus kortikal epiteli) % 60 oranında pozitif bulunur. CEA ve kromogranin ile reaksiyon vermez (11, 13, 25).

Müller-Hermelink ve ark. ise timomaları epitelyal hücrelerin orijinlerine ve immunohistokimyasal çalışma sonuçlarına göre gruplamışlardır (28).

1. Medüller timoma
2. Miks timoma
3. Organoid timoma
4. Kortikal timoma
5. İyi diferansiye timik karsinoma

Dünya sağlık örgütü, 1999 yılında timik epitelyal tümörleri histolojik olarak yeniden sınıflamıştır. Dadmanesh ve arkadaşlarının tariflediği bu sınıflama günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (28).

1. Tip A Timoma: Homojen spindle/oval şekilli, atipik nükleuslu neoplastik epitelyal hücreli ve eşlik eden ya da etmeyen az miktarda nonneoplastik lenfosit içerir (medüller).
2. Tip AB Timoma: Lenfositten zengin tip A timoma (miks).
3. Tip B1 Timoma: Timus fonksiyonu normale benzer, normal timik korteks, normale benzer timik medulla, az sayıda neoplastik epitelyal hücre içerir (organoid).

4. Tip B2 Timoma: Perivasküler alana yayılmış, soluk ve poligonal, veziküler nükleuslu, neoplastik epitelyal hücre ve bol lenfosit içerir, azalmış medüller diferansiyasyon mevcut (kortikal).
5. Tip B3 Timoma: Perivasküler alana yayılmış, skuamöz metaplazi ve yuvarlak veya poligonal şekilli epitelyal hücre ve atipi gösteren lenfosit içerir (epitelyal).
6. Tip C Timoma: İleri atipi, mitoz, sitolojik malignite (timik karsinoma).

Timik tümörlerde dejeneratif değişiklikler, kanama, kalsifikasyon ve kistik değişikliklerin görülme oranı yüksektir. Kistik değişikliklerin tümörün invaziv veya noninvaziv olması ile ya da sistemik bir sendrom birlikteliği ile ilişkisi yoktur (25).

Makroskopik olarak timoma; lobüle, kesitte parankimi gri-pembe renkli ve gri-beyaz septalar içeren kitledir. Çevresinde normal timus dokusu bulunur. Bezin tamamı tümör ise bu birliktelik görülmeyebilir. En önemli özelliği kapsüllü olup olmaması, fiksasyon varlığı ve çevre yapılara invazyon olup olmadığıdır (11, 25).

İyi kapsüllü olarak görülen lezyonlarda mikroskopik olarak kapsül invazyonu saptanabilir. Kapsül invazyonu olanlarda postoperatif nüks ihtimali vardır. Tümörün mediastinal plevraya, perikarda, akciğere, lenf nodlarına, büyük damarlara, sinirlere ve toraks duvarına invazyonu olabilir. Bu tümörün malign karakterde olduğunu düşündürür. İnfradiyafragmatik timoma da %31,5 oranında

saptanabilir (29). Karaciğer, posterior pararenal boşluk, paraaortik alan, perigastrik doku ve spinal kanalda yerleşebilir. Diafragma altına retrokural alandan aortik hiatus yoluyla, larey aralığından veya direkt diafragmayı geçerek ilerler. Bu nedenle diyafragma invazyonu olan olgularda Abdominal BT ile inceleme yapılmalıdır (11, 25).

Lokal invazyon dışında, timomaların benign histolojik görünümüne karşın uzak organ metastazları %3-7 oranında görülebilmektedir. Plevral ve perikardiyal tutulum, akciğer ve mediastinal lenf nodları tutulumu, kemik, karaciğer, santral sinir sistemi, aksiller ve supraklavikuler lenf nodu tutulumu olabilir (30, 31, 32).

Timusun epitelyal hücreli tümörlerinin sitolojik olarak benign olup biyolojik davranışlarının değişken olması nedeniyle tedavi yöntemleri ve sonuçlarını değerlendirmek amacı ile tümörün invaziv ve metastatik karakterini içeren çeşitli evreleme sistemleri kullanılmıştır (25).

Haniuda ve arkadaşları, mediastinal plevra invazyonu ile lokal nüks arasında ilişki olduğunu belirterek evrelemeye eklenmesini önermişlerdir.

P0: Fiksasyon veya invazyon yok,

P1: Fiksasyon var ama invazyon yok,

P2: Mediastinal plevrada mikroskopik invazyon var (35).

Bergh-Masaoka ve arkadaşları timomaları evrelendirmişlerdir (33, 34).
Günümüzde Modifiye Masaoka evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Evre I: Makroskopik olarak kapsüllü tümör, mikroskopik kapsüler invazyonu yok.

Evre IIA: Kapsüle mikroskopik invazyon.

Evre IIB: Çevre yağ doku veya mediastinal plevraya makroskopik invazyon.

Evre III: Komşu organlara makroskopik invazyon (perikard, büyük damar, akciğer vs.).

Evre IVA: Plevral veya perikardiyal yayılım.

Evre IVB: Hematojen veya lenfojen metastaz.

Regnard ve arkadaşları evre III olgularda sağ kalımın azalması nedeniyle evrelemeye rezeksiyon tipinin de eklenmesini önermişlerdir (36).

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.

Genellikle 5. ve 6. dekatlarda sık rastlanmakta, çok nadir olarak çocuk ve genç erişkinlerde görülmektedir. Olgularda cinsiyet açısından farklılık görülmemektedir (11, 25).

Hastaların %50-60'ı asemptomatik seyreder. Semptomlar mediastende yer kaplayan lezyona veya timoma ile birlikte görülen sistemik hastalığa bağlıdır. Göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı, öksürük gibi genel semptomlar ve frenik sinir tutulumuna bağlı diyafragma paralizisi, laringeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, VKSS, plevral veya perikardial efüzyon gibi yayılım gösteren malign hastalığa ait bulgular saptanabilir (11, 25).

Timoma olgularının %18'inde kilo kaybı, halsizlik, ateş, gece terlemesi ve diğer nonspesifik semptomlar görülür. Bu durumda tanı güçleşir (27). Timomalı olgularda çoğunlukla otoimmün sistemik bir hastalık (paratimik sendrom) ek bir patoloji olarak görülmektedir (11, 25) (Tablo 1).

Tablo 1. Paratimik Sendromlar**Nöromusküler sendrom**

MG

Miyostronik Distrofi

Eaton-Lambert Sendromu

Miyozitis

Liken Planus

Polimiyozitis

Dermatolojik Hastalıklar

Pemfigus

Kronikmukokutanöz kandidiazis

Hematolojik Sendromlar

Red Cell hipoplazi

Eritrositozis

Pansitopeni

Megakaryositopeni

T-hücre Lenfositosis

Akut Lösemi

Multiple Miyeloma

Endokrin Hastalıklar

Hiperparatiroidizm

Haşimoto Tiroiditi

Addison Hastalığı

Kemodektoma

Renal Hastalıklar

Nefrotik Sendrom

Nefropati

İmmün Yetmezlik Sendromları

Hipogamaglobülinemi

T-hücre yetmezlik sendromu

Kemik Hastalıkları

Hipertrofik Osteoartropati

Kollojen Hastalıklar ve diğer Otoimmün**Hastalıklar**

Sistemik Lupus Eritomatozis

Skleroderma

Ülseratif Kolit

Romatoid Artrit

Malignite

Karsinomlar

Kaposi Sarkomu

Lenfoma

2.2.3.1 Timoma ve MG

MG; istemli kasların zayıflık ve yorgunluğu ile karakterize nöromusküler iletim bozukluğudur. İstemli kasların postsinaptik nikotinic asetilkolin reseptörlerine karşı otoimmün reaksiyonu sonucu gelişir. Genç kadınlarda ve yaşlı erkeklerde görülür. Semptomlar 3. dekada başlar. Hastaların % 60-70'inde ilk önce göz kaslarında tutulum mevcuttur. Göz tutulumu zamanla % 90'a çıkar. Ancak % 10'unda oküler form ile sınırlı kalır. Ptozis ve diplopi olur. Cogan bulgusu (yukarı bakış sonrası ptozis) tipiktir. Solunum güçlüğü, disfaji, dizartri, nazal konuşma görülen semptomlardır. Proksimal kaslar distalden, kollar bacaklardan daha çok tutulur. Klinik seyir kesin olarak bilinemez. MG hastalarının % 70-80'inde timus bezinde patolojik değişiklikler saptanmıştır. Timusun çizgili hücrelerinde, embriyogenik kas hücrelerine benzeyen hücreler vardır. Bu hücrelerin yüzeylerinde asetilkolin reseptörleri mevcuttur ve antikorlar ile reaksiyona girerler. Çizgili hücrelerde asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen otoimmün reaksiyon sonucu, nöromusküler kavşaktaki asetilkolin reseptörleri ile çapraz reaksiyona neden olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan en son çalışmalarda timomada MG gelişimi için patojenik bir model tanımlanmıştır. Bu modelde, timomada intratümöröz antikor üretiminin nadir olduğu ve timomaların gelişmekte olan T hücrelerini üretilip, perifere yaydıkları kanıtına dayanmaktadır (37, 38). Dışarı salınan timomadan derive edilmiş bu T hücrelerinin organlarda dolaştığı ve MG patogeneze katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (39). Tümör içindeki timosit maturasyonu defekti, otoreaktif T hücrelerinin gelişimine kısmen

yol açabilir. Bu saf T hücreleri periferde aktive olur ve sırayla timoma dışında otoantikor üreten B hücrelerine yardım ederler (40). Timomalarda otoreaktif T hücresi üretimi kısmen CD4(+), CD25(+), FOXP3(+) ve düzenleyici T hücrelerinin yetersiz üretimine bağlı olabilir (38, 39, 40). Timoma olgularının % 30'unda MG vardır. Buna karşın MG olgularının %5-15'inde timoma saptanır. Daha yüksek olarak %46 ve %73 oranında bildirilen yayınlar da mevcuttur (27, 41). Bu oranlar spesifik hasta grubunda çalışılmasına bağlanmıştır. MG'de timomanın tip A timoma tipi hariç her histolojik tipi görülebilir. Okumura ve arkadaşları MG'de tip A ve tip C timomanın görülmediğini, tip AB'nin %6.8, tip B1'in %40, tip B2'nin %55.6 ve tip B3'ün %10 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir (42).

MG hastalığının klinik bulguları Osserman tarafından geliştirilen bir skala ile derecelendirilmiştir. Osserman sınıflandırılması modifiye edilerek Osserman ve Genkins sınıflandırması elde edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2 : Osserman ve Genkins Sınıflandırması

1- Pediatrik M.G.	
A- Neonatal grup (%1)	-MG'li annelerin infantları -Kendiliğinden iyileşen ve doğumdan sonra 6 haftadan uzun sürmeyen -Plasenta vasıtasıyla geçen asetilkolin reseptörlerine bağlı olduğu düşünülen
B- Juvenil grup (%9)	-MG olmayan anne -Doğumdan puberteye kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkan hastalık -Kalıcı olmaya meyilli -Ailede diğer bireylerde bulunan -Erişkin MG gibi sınıflandırılabilen
2- Erişkin M.G.	
A- Grup I. Oküler MG (%15-20)	-Sadece oküler kaslar ile sınırlı -%40 hastada jeneralize gruba geçiş -Periferik kas gruplarında EMG sonuçlarının (+) olabildiği
B- Grup IIA. Hafif Jeneralize (%30)	-Kranial, ekstremit ve gövde kaslarını tutan -Solunum kaslarının korunduğu -Antikolinesteraz tedaviye iyi yanıt alınan -Düşük mortalite
C- Grup IIB. Orta derecede ciddi Jeneralize MG (%20)	-Belirgin diplopi ve pitozis -Bulbar kas tutulumu olan; dizatri, disfaji, beslenme zorluğu -Ekstremitelerde zayıflık -Egzersiz intoleransı
D- GrupIII. Akut fulminan MG (%11)	-Hastalığın aniden ortaya çıkması -En ciddi semptomların 6 ay içinde görülmesi -Erken dönemde solunum kasları tutulumu -Bulbar, ekstremit ve gövde kaslarında ciddi zayıflık -Antikolinesteraz tedaviye düşük yanıt -Sık tekrarlayan krizler -Yüksek mortalite -Diğer gruplardan daha sık timoma görülme insidansı
E- Grup IV. Geç ciddi hastalık	-Hafif hastalıktan ciddi tabloya 2 yıl içinde geçiş -Yüksek timoma insidansı -Rölatif olarak kötü prognoz

Tedavide çeşitli yöntemler kullanılır. Antikolinesterazlar; asetilkolin yıkımını engelleyerek reseptör üzerindeki etkisini artırır. Kas gücünde düzelme sağlasada remisyon sağlamaz. Aynı zamanda düz kas ve otonom sinir sistemini de etkileyerek diyare, bulantı, tükürük ve göz yaşında artmaya neden olurlar. Kortikosteroidler; semptomların düzelmesinde kullanılan diğer tedavi yöntemidir. Plazmaferaz; santrifüj yöntemi ile selektif olarak plazmanın ayrıştırılmasıdır. Hastalarda hızlı ama geçici iyileşme sağlar. Timektomi öncesi ve sonrasında kullanılır. Klinik yarar için gün aşırı 4-6 defa tekrarlanmalıdır. Hipokalsemi ve hipoalbuminemi yapabilir. Pıhtılaşma faktörleri ve immunglobulinleri ortadan kaldırdığı için son işlemde 48 saat sonra cerrahi uygulanmalıdır (4, 43).

Tüm MG olguları Akciğer BT ile timoma yönünden değerlendirilmelidir. Kas güçsüzlüğü yaygın ise timektomi yapılmalıdır. Timomalı tüm olgularda timektomi endikasyonu vardır. MG’de medikal tedavi yetersiz kaldığında, genç hastalarda ve kısa süreli semptom varlığında timektomi önerilir. Yalnızca oküler semptomu olan ve semptomların medikal tedavi ile kontrol edilebilen olgulara timektomi önerilmez. Timektomide amaç timus bezinin komplet rezeksiyonudur. Ancak timusun boyun ve mediastende birçok lokalizasyonda bulunabilmesi nedeniyle komplet rezeksiyon zordur. Bu nedenle maksimum eksplorasyon için mediansternotomi uygulanır. Timoma olmayan olgularda yaş ve semptomlar tedaviyi etkileyen önemli faktörlerdir. Semptomların şiddeti, süresi, medikal tedaviye cevap ve cinsiyet daha az önem taşır. Timik hiperplazi ve reseptör antikorları varlığı iyi prognostik faktör olarak tanımlanır. Neonatal tip MG’de

timektomi önerilmez, juvenil tipte ise semptomların ağır olması ve medikal tedaviye cevap alınamaması durumlarında timektomi yapılabilir. Timus patolojisi olmayan MG olgularında yaygın semptom varlığında tanı konulduğu zaman timektomi yapılmalıdır. Yalnız oküler semptomları olup medikal tedaviye cevap alınan olgular bunun dışında tutulabilir. Ancak hastalar genellikle medikal tedaviye yanıt alınmadığı dönemde refere edildiklerinden yaş göz önüne alınmadan uygun preoperatif hazırlık sonrası opere edilmektedir (4, 43).

Preoperatif hazırlık döneminde hastanın pulmoner fonksiyonları değerlendirilmelidir. Postoperatif öksürük etkinliğini belirttiği için maksimal ekspiratuar güç ölçümü, vital kapasite ölçümünden daha önemlidir. Basınç 40-50 cm H₂O altında ise postoperatif solunum komplikasyonları gelişme riski artar. Cerrahi öncesinde hasta olabildiğince semptomsuz hale getirilmelidir. Plazmaferez ve immunsupresifler bu amaç için kullanılır. Semptomların baskılanmasında antikolinesterazlara güvenilmemelidir. Özellikle preoperatif tedavide tek başına kullanılıyorsa semptomların kısa süreli baskılanmasını sağlar ve erken postoperatif dönemde semptomlar tekrar oluşabilir ve bu dönemde kolinesteraz inhibitörlerine cevapsızlık olabilir (44).

Timektomiden sonra her MG tanısı olan hastada remisyon görülmemesi şu nedenlere bağlı olabilir. İnkomplet timektomi, geri dönüşümsüz nöromusküler kavşak hasarı, timus dışında başka organlarda yerleşmiş lenfositler, uzun süre yaşayan T lenfosit toplulukları ve henüz bilinmeyen faktörler (44).

Postoperatif dönemde hasta uyandıktan sonra solunum gücü ve kan gazları iyi ise ekstübe edilir. MG olguları yoğun bakım takibi gerektirir. İnspiratuar ve ekspiratuar basınçlar ve vital kapasite 6 saatte bir ölçülerek respiratuar durum değerlendirilmelidir. Trakeobronşiyal aspirasyon yapılmalı, postoperatif ilk gün mobilizasyon uygulanmalıdır. Kas güçsüzlüğü saptanırsa antikolinesteraz ilaçlar tekrar başlanır. Medikal tedaviye rağmen solunum güçlüğü olursa plazmaferez uygulanır. Preoperatif plazmaferez uygulanan hastalarda postoperatif plazmaferez nadiren gerekli olur (44).

2.2.3.2 Timoma ve Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA)

Timoma ile birlikteliği en sık ikinci olan paratimik sendromdur (45). Pür kırmızı hücre aplazisi, timoma ile birlikte kemik iliği eritrogenez supresyonuna bağlı anemi sonucu gelişir. Kırmızı hücre prekürsörleri azalmış veya yoktur ama myelopoez ve megakaryositopoez normal veya artmıştır. Eritrosit aplazisinin sebebi bilinmemekle birlikte Ig G antikor varlığında eritropoetin ve hemoglobinin sentezini inhibe ettiği varsayılmaktadır. Aplazi olgularının %50'sinde timoma, timoma olgularının %5'inde aplazi vardır. Genellikle hastalar timoma rezeksiyonundan yarar görürler. Tip A'da (spindle hücreli medüller timoma) immunglobulin yetmezliği görülür. SLE'de olduğu gibi timomanın çıkarılmasından hastalar yarar görmezler ve prognozu kötüdür (11, 25).

Timomaların tanısında direk grafi, yan grafi ve toraks BT önemli yer tutar. PA akciğer grafisinde kalp gölgesinin üstünde düzgün, bazen lobüle kitle görünümü en önemli bulgudur. Orta hatta olabilir ama genellikle bir hemitoraksa doğru daha belirgin büyüme görülür. Sağda ise çıkan aorta gölgesi, solda ise arkus aorta gölgesi silinir. Genellikle trakeada yer değişikliği olmaz. Kalsifikasyon %10 oranında görülür. Lineer ve periferik kalsifikasyon benign olma lehinedir. Dağınık ve şekilsiz kalsifikasyonlar benign ve malign timomaların her ikisinde de görülür. Küçük timomalar bazen sadece yan grafide saptanır. Bu nedenle MG tanısı olan olgularda PA akciğer grafi ve yan akciğer grafisi ile radyolojik takip yapılmalıdır. Toraks BT, standart radyografide saptanamayan tümörlerin belirlenmesinde ve invaziv timomalarda akciğer, plevra yayılımlarını ve diyafragmatik invazyonun saptanmasında yararlıdır. BT ile timomanın benign malign ayrımı yapılamaz ama trakeaya veya vena kavaya bası, plevral, perikardial efüzyon ya da metastatik pulmoner nodül varlığında malignite akla getirilmelidir (25).

Timomaların radyolojik tanımlanmasında MRI sıklıkla kullanılır (46). MRI'nın majör rolü; cerrahi planlamadaki özellikle de kalbin büyük damarları gibi komşu yapılara invazyonu olan timomaların rezeksiyonu düşünülmesi durumundaki değerinde ortaya çıkmaktadır.

Son dönemlerde timomaları tanımlamak için BT'nin yanı sıra florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografik (FDG- PET/BT) görüntüleme de kullanılmaktadır. Veriler, timik karsinomların maksimal standartlaştırılmış

tutulum değerlerinin yüksek risk yada düşük risk timomalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir (47, 48). Üstelik timik karsinomalı hastaların büyük bir kısmı düşük risk yada yüksek risk timoma hastalarına kıyasla homojen 18-FDG tutulumu göstermektedir. Ancak timomaların evrelendirilmesinde, timik karsinomdan ayırt edilmesinde ve rekürrensi belirlemede ileri klinik araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Talyum 201 Tek Foton Emisyon BT'nin normal timik dokuyu, hiperplastik doku veya timomadan ayırt etmede yardımcı olması gibi MG'li hastalarda sintigrafinin benimsenmesi önemlidir (49).

İnce iğne biyopsisi (FNA); mediastinal lezyonları ayırt etmek ve timomaları tanılamak veya histopatolojik olarak sınıflandırmak için kabul edilmiş ve uygulanabilir bir yöntemdir (50, 51, 52). Ancak diğer malign tümörlerde olduğu gibi iğne hattında malign tümörlerin ekilmesinden korkulur ve bu nedenle programda timomadan şphenilen tümörlerde FNA biopsisi rutin olarak yapılmaz. Histolojik inceleme için daha büyük spesmenler elde etmek amacıyla perkutanöz iğne biyopsilerinden çok USG eşliğinde kalın (core) iğne biyopsisinin uygulamaya konulması gibi yeni yaklaşımlar benimsenmiştir. Anessi ve arkadaşları anterior mediastinal kalın iğne biyopsisi yapılan hastaların tümüne USG eşliği yoluyla %100 sensitivite ve spesifisite ile tanı koyabilmişlerdir (53). Cerrahi diagnostik prosedürler azaltılabildiği ve başarısız FNA'nın tekralanmasından kaçınıldığı için Anessi bu prosedürü FNA'ya kıyasla üstün

olarak değerlendirmiştir. Aynı nedenle endoskopik USG eşliğinde FNA'da mediastinal lezyonlardan sitolojik spesmen elde etmede giderek daha yararlı hale gelmiştir (54, 55). Larghi ve arkadaşları doku elde etmek için sürekli yüksek, negatif basınçlı vakum kullanarak 27 hastadan oluşan pilot bir çalışmada, değiştirilmiş endoskopik USG eşliğinde FNA tekniğini uygulamışlar ve bu tekniği standart endoskopik USG eşliğinde FNA ile kıyaslamışlardır. Her iki yöntem için diagnostik doğruluk %76,9 ve yöntemler kombine edildiğinde hastaların tanılarındaki doğruluğun %84,6'sına çıktığını gözlemlemişlerdir (55). Bu çalışmada iki teknik arasında bir üstünlük gösterilememiştir. Sonuç olarak perkutanöz görüntüleme eşliğinde FNA biyopsisi vakaların %82'sine kadar tanılayıcıdır (56). Ancak elde edilen doku hacimlerinin küçük olması nedeniyle biyopsinin bu türünde timomalar, timik karsinom ve timik hiperplazi arasında histolojik ayırım yapılması problem yaratabilmektedir.

Kitlenin anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak mediastinoskopi, anterior mediastinotomi, posterolateral torakotomi gerekebilir. Plevral veya perikardiyal efüzyon varlığında iğne aspirasyonu veya VATS ile biyopsi de yapılabilir. Tüm olgular MG yönünden değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, ge hastalarda α -FP ve β -HCG bakılmalıdır (11, 25).

Timomada tedaviyi belirleyen girişim klinik prezentasyona bağlıdır. En önemlisi kapsüllü olup olmaması, komşu yapılara fiksasyonu veya invazyonu ve kapsül invazyonudur. Anrezektabl ve toraks dışına yayılmış olgular hariç tüm

timomalarda komplet rezeksiyon yapılmalıdır. Akciğer metastazı varlığı cerrahiye engel değildir ancak lobektomi veya daha küçük bir rezeksiyon ile çıkarılmaya uygun özellikte olmalıdır. Pnömonektomi yapılıp yapılmaması tartışmalıdır. Plevral veya perikardiyal efüzyonda sitoloji pozitif ise cerrahi düşünülmemelidir. Nakahara ve arkadaşları bu plevral seeding olgularında timektomi ve plöropnömenektomi önermişlerdir (57).

Timomada primer tedavi timektomidir. Timektominin genişliği önüne konulan bazı sıfatlarla tarif edilir (25).

Standart (Konvansiyonel) Timektomi

Parsiyel veya komplet sternotomi ile kapsüllü timusun bir miktar anterior mediastinal yağ dokusu ile birlikte veya yalnız başına rezeksiyonudur. Timoma varlığında komplet sternotomi yapılmalıdır. Mediastene ulaşınca bezin anterior yüzeyi ayırt edilir. Künt ve keskin diseksiyonla timus, perikard ve mediastinal plevradan serbestleştirilir. Sağ alt kutup, künt ve keskin diseksiyonla ayrılır ve yukarıya doğru çekilir. Bir kez alt kutup mobilize edildiğinde ipsilateral üst kutup da tirotimik ligamana doğru serbestleştirilir, bağlanır ve kesilir. Daha sonra üst ve alt kutuplar mediale doğru çekilir ve internal torasik arterden gelen mevcut arteryel kaynak yok edilir, koterize edilir veya bağlanır. Aynı manevralar sol taraftaki kutuplara da uygulanır. Bu kısım biraz daha zorlu olabilir çünkü frenik sinir timus bezinin lateral köşesine daha yakın uzanır. Dört kutubun

mobilizasyonu ve perikard etrafındaki yağlı doku çıkarıldıktan sonra sol innominat vene dökülen santral venöz drenajı bulunur ve ipek bağlama ile bağlanır. Üst, alt ve lateral köşeler patolojik olarak frozen section ile incelenmeli ve muhtemel satellit timik dokuların çıktığından emin olunmalıdır.

Total timektomiye takiben eğer plevra açılmış ise tüp torakostomi uygulanmalıdır. Timik kiteli hastalarda tam sternotomi genellikle ekspoju ru genişletmek için gerekir. Metastatik hastalık için eksplorasyon tamamlandıktan sonra tümör blok halde kalan timus ile birlikte çıkarılır. Kitlenin çevre dokuya infiltrasyonu veya invazyonu söz konusuysa yapışık olan çevre doku mümkünse çıkartılmalı, mümkün değilse debulking prosedürü uygulanmalıdır. Operasyon sırasında frozen section incelemeleri tümör negatif sınırları gösterir. Cerrah, rezeksiyon sırasında gross infiltrasyon veya invazyon varlığına dikkat etmelidir. Frenik sinirin korunması önemlidir, fakat küratif cerrahi tedavi frenik sinirin alınmasını içeriyorsa ve hasta solunumsal olarak bunu tolere edebilecek ise alınmalıdır (2).

Ekstended Transternal Timektomi

Ekstended timektominin amacı, timik dokunun çevre adipoz doku ile beraber çıkartılmasıdır. Diseksiyonun genişliği yukarda tiroidin alt pollerine, altta diyafragma ve posteriorda bilateral frenik sinire kadardır.

Genellikle diseksiyon anterior mediastinal adipoz dokunun alt ucundan başlar ki bu doku diafragmanın üst yüzeyine lokalize olmuştur. Adipoz dokunun diyafragma ve perikarddan künt diseksiyon ile ayrılması kolayca uygulanabilir. Buna rağmen sol tarafta kalbin arkasında adipoz doku diseksiyonu titizlikle yapılmalıdır. Daha sonra, bilateral olarak adipoz dokudan ayrımı yapılır ve frenik sinirler izlenir, böylece posterior sınır tanımlanır. Kaudalde frenik sinir çevresinden ayırım kolayken, sefalik bölgede daha zordur. Çünkü akciğer hilusu seviyesine çıkmıştır (2).

Plevranın arkasında bazen mediastinal yağlı doku intraplevral adipoz doku ile birleşir. Bu tip vakalarda her iki bölgenin yağlı dokusu bitişik plevra ile beraber çıkartılmalıdır.

Her iki taraftaki adipoz dokular yukarı doğru diseke edildiğinde, bunlar timusla birleşir. Akciğer hilusundaki adipoz doku genellikle rezeke edilmez. Mediasteninin üst tarafında timusun lateralindeki yağlı doku dikkatlice diseke edilmelidir. Bu dokulara frenik sinir hasarı olabileceğinden dolayı traksiyon uygulanmamalıdır. Mediasteninin ortasındaki veya posteriordaki yağlı doku rezeke edilmez. İnternal torasik arterden kaynaklanan timik arterler bulunduğunda diseke edilip, bağlanıp kesilmelidir. Böylece timus ve mediastinal yağlı doku yukarı doğru blok halinde döndürülür ve timik ven veya çoğunlukla birden çok ven, brakiosefalik venden diseke edilerek ayrılır.

Timusun üst polleri enkapsüle edilince çevre dokudan ayırmak kolaydır. Üst poller tiroide doğru çekilir ve tiroidden diseke edilir. Genellikle boyundaki yağlı dokuya diseksiyon uygulanmaz. Bazen timusun üst polleri brakiosefalik venin posterioruna lokalize olur. Dikkatli bir inspeksiyon, bu anomaliyi tespit eder. Transsternal yaklaşım bu aberran yerleşimli timik dokunun çıkarılmasına izin verir (2).

Maksimal Timektomi

Ekstended transsternal teknik ile benzerdir, ek olarak servikal insizyon ile boyun laterali ve retrotiroid alandaki şüpheli dokular, karotis kılıfı çevresi, visseral mediasten içinde aortik penceredeki dokuların rezeksiyonudur.

Tüm timus dokusunun anatomik olarak rezeksiyonu ilk kez Shields ve Wolf tarafından gösterilmiştir. Servikal insizyon ve komplet sternal insizyon ile boyun ve mediasteninin geniş ekspozuru sağlanır. Kozmetik sebeplerden dolayı cilt insizyonu ayrı tutulabilir. “ T insizyon” rutin olarak obez, boynu kısa olan ve büyük veya malign timoması olan hastalarda uygulanır. Servikal insizyon yapılır, daha geniş ekspozur için platisma flepleri kaldırılır ve strap kasları serbestleştirilir. Kalan boyun diseksiyonu ve eksplorasyonu mediastinal diseksiyon tamamlandıktan sonra yapılır.

Sternal çentiğın 2-3 cm altından başlayarak vertikal cilt insizyonu yapılır veya koller insizyonla birleştirilebilir. Cilt insizyonu ksifoide kadar tamamlanır. Daha sonra komplet mediansternotomi tamamlanır, strap kasların retrosternal parçaları kaldırılır, innominat ven ile internal torasik ven bilateral gözlenir ve timusun medial parçası göz önüne konur. Daha sonra her iki sternal köşe eleve edilir ve sternum köşelerindeki yağlı dokular yok edilir. Kaudalden başlayarak diyafragma üzerindeki ve bilateral plevralar ile mediastinal yağlı dokular torasik inlete doğru çıkartılır. Yukarıya doğru bu manevra yapılırken frenik sinirlere dikkat edilmelidir .

Mediastinal plevra daha sonra tekrar insize edilir, bu sefer frenik sinir önünde 1 cm'lik yağlı doku bırakılarak posteriora doğru çıkartılır. Bu insizyonu arttırmak için mediastinal plevra altta yatan timusdan künt diseksiyonla ayrılır. Eğer timus çıkarıldıysa mediastinal plevra da olabildiğince çıkartılır çünkü mikroskopik timus doku kalıntıları kalabilir. Mediastinal plevra, ikinci plevra insizyonu posteriorunda, bitişik frenik sinirle eleve edilir ve altta yatan timus yağlı dokusundan ayrılır. Eğer mümkünse sinirin arteri gözlenir, çünkü sinir fonksiyonunda önemlidir (2).

Küçük frenik damar dalları bağlanır, koter termal hasardan kaçınmak için kullanılmaz. Solda bu diseksiyonun süperior kısmı yapılırken frenik sinir korunmalıdır. Ayrıca sol vagus siniri de korunmalıdır. Vagus; frenik sinirin 1-2 cm posteriorunda uzanır ve bu seviyede rekürren laringeal siniri içerir.

Diyafragma seviyesinden keskin diseksiyona başlanır, künt diseksiyon timus kalıntıları kalabileceği için kullanılmaz ve hiluslara doğru blok şekilde devam edilir. Tüm timus, şüpheli timus ve plevra yaprakları blok şeklinde çıkartılır. Timus daha sonra innominate venden keskin diseksiyon ile ayrılır ve timik venler kesilir, innominat ven altındaki mediastinal diseksiyon strap kasların kaldırılmasıyla tamamlanır. Daha sonra servikal diseksiyona geçilir. Rekürren sinir ve paratiroid bez hasarından kaçınılmalıdır. İnnominate venin yukarısında blok rezeksiyon yapılır. Strap kasların posteriorunda, rekürren sinirlerin medialinde ve trakeanın anteriorunda çalışılır. Paratiroid bezlerin inferior kısımları mümkünse açığa çıkartılmalıdır. Buna rağmen bir veya ikisi servikomediastinal lobların süperior pollerinde yer alır, bu nedenle bu bölgedeki timus tahminen çıkartılır. Tiroid istmusu genellikle trakea halkasını görmek için rezeke edilir. Böylece gerektiğinde trakeostomi kolayca yapılabilir (2).

VATS (Video Yardımlı Timektomi)

Son yıllarda cerrahi yaklaşım değişiklik göstermektedir. Cerrahi teknikte genellikle 4 trokar kullanılmaktadır. İlk 3 trokar ters üçgene yerleştirilmektedir. Üçgenin apeksi orta aksiller hatta 5. interkostal aralığa, 2. ve 3. torakalar ters üçgenin tabanına denk gelecek şekilde yaklaşık olarak ön aksiller hatta 3. ve 6. interkostal aralığa yerleştirilir. Prosedürün ilerleyen safhalarında 4. torakar timik dokuyu germek amacıyla daha aşağıya yerleştirilir. Timik dokunun retraksiyonu gerektiğinde 4. torakar orta aksiller hatta 7. interkostal aralığa yerleştirilir. Cerrahi

teknikte genellikle 5 mm'lik delikli torakalar kullanılabilmekte, böylece CO₂ insuflasyonu uygulanabilmektedir.

Yeterli ışık, 5 mm'lik skopi ve rezolüsyon; VATS yönteminin avantajlarıdır. 30°'lik açılı skopinin kullanılması diseksiyon sırasında ekspozuru hızlandırır. Özellikle sol frenik sinirin inferolateral parçasının diseksiyonu sırasında 8-10 cmH₂O'luk CO₂ insuflasyonu rutin olarak kullanılmaktadır. Avantajları; operasyon sahasında insuflasyon kollabe akciğerin retraksiyonunu sağlamakta, oluşan pozitif basınç sayesinde mediasten açılarak, diseksiyon ve görüntü adına daha fazla alan sağlanmakta, mediasten içindeki pozitif basınç ile diseksiyon sonrası oluşabilecek minör kanamalar minimize edilmekte ve en önemli fayda ise diseksiyon servikal bölgeye taşındıkça doku planları açılmakta ve görüntü alanı genişlemektedir.

Cerrahi teknik uygulaması sırasında timik diseksiyon aşaması ipsilateral akciğerde ventilasyon durdurulunca 5 mm'lik torakar yerleştirilmesi ile başlar. Torasik kaviteye girilir ve daha önce tarif edildiği gibi bölgeye 2 torakar yerleştirilir. Toraks boşluğunun genel değerlendirilmesi sonrasında uygun olan tüm yapılar ve işaret noktaları (timus bezi, frenik sinir, süperior vena kava, internal torasik arter) belirlenir. Tüm anterior mediastinal dokular, timik dokular veya mediastinal yağlı dokular rutin olarak çıkartılır (2).

Diseksiyon, frenik sinir anteriorundan aşağıya ve arkaya doğru ilerletilir. Diseksiyon; süperior vena kava ile innominant ven bileşkesine kadar taşınır ve daha sonra sternumun posterior parçasına doğru internal torasik arter çıkışına doğru ilerletilir. Diseksiyonun dönüş noktası perikardiyal yansıma noktasındadır ve diseksiyonun başlangıç noktasıyla birleştirilir.

Kapsüllü lezyonlarda komplet eksizyon total timektomidir. Basit enüklüasyondan kaçınılmalıdır. Çünkü, MG olmayan küçük bir hasta grubunda postoperatif erken veya geç dönemde MG geliştiği görülmüştür. Kornstein ve arkadaşları kapsüllü lezyonlarda patoloji sonucu kapsül invazyonu saptandığını bildirmişlerdir (2).

Transservikal Timektomi

Transservikal timektomide sternum korunur, plevral kavite nadiren açılır, erken mobilizasyon sağlanır, persistan MG olgularında postoperatif tedavisi major torasik insizyon olmadığı için daha kolay tolere edilir ve hastanede kalış süresi kısadır. Ancak yeterli eksplorasyon sağlanamaz. Ayrıca timik doku, peritimik yağ dokusunda ve anterior mediastende birçok lokalizasyonlarda olabileceğinden timik dokunun total olarak çıkarılması için gerekli eksplorasyonun olmaması nedeniyle tercih edilmez. En iyi eksplorasyon mediansternotomi ile olur.

Hemitoraksta primer büyük kitle veya anterior kardiofrenik açı yerleşimli kitle varlığında posterolateral torakotomi tercih edilir. Frenik sinir invaze ise ve hasta tek hemidiyafragma fonksiyon kaybını tolere edebilecek ise frenik sinir de çıkarılabilir. Bu MG hastalarında sorun yaratabilir. Her iki frenik sinir tutulmuş ise yalnızca debulking yapılır. VKSS gelişmeden vena kava duvar invazyonu varsa lateral duvar eksizyonu veya sirkumfarensiyal rezeksiyon ve safen ven veya politetrafluoroetilen greft uygulanır. Aorta duvarı, major pulmoner damarlar, n. laringeus rekurrens, trakea ve diğer vital yapılara invazyon varsa yalnızca debulking yapılır. Rezidüel alanlar işaretlenerek postoperatif tedavi verilir. Timomalı olgularda, kapsüllü ya da invaziv olsun rezeksiyon sonrası mortalite %0-3.1 ve morbidite %11.8'dir.

Mediansternotomide; sternumun instabilitesi, n. frenikus yaralanması, mediastinal enfeksiyon, postoperatif ağrı, postoperatif pulmoner komplikasyonlar (atelektazi, pnömoni) olabilir (2).

Evre I timomalarda temel tedavi komplet cerrahi rezeksiyondur. İnvaziv timomada RT tedavinin bir bütünüdür ancak komplet rezeksiyon yapılan evre I olgularda rolü kesin değildir. Postoperatif RT almış evre I olgularda nüks saptanmaz iken almayanlarda %8 oranında nüks bildirilmiştir. Ancak bu düşük oran nedeniyle hastaların büyük bölümü gereksiz RT almamalıdır (25). Evre II ve III hastalıkta postoperatif radyoterapi önemlidir. Kemoterapi, lokal anrezektabl hastalık veya yaygın metastazı olan olgularda sekonder rol oynar.

Evre III komplet rezeksiyon uygulanmış timomada postoperatif RT günümüzde standart tedavidir. İnvaziv timomada mikroskopik veya makroskopik inkomplet rezeksiyon uygulandığında RT zorunlu tedavidir (25).

Cisplatin bazlı kemoterapötik şemalarının gelişimi ile KT; anrezektabl evre III veya evre IV olgularda tedavi ya da neoadjuvan amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Nonrezektabl evre III veya evre IV olgularda ve neoadjuvan KT sonrası komplet ya da parsiyel rezeksiyon uygulanan olgularda postoperatif KT, RT veya her ikisi uygulanmış, median sağ kalım 66 ay, 3 yıllık sağ kalım %70 olarak bildirilmiştir (62).

Lokal nüks ve uzak metastaz, evre I olgularda nadir olmakla beraber evre II komplet rezeksiyon uygulanan olgularda olabilmektedir. Evre I'de %5, invaziv olgularda %20, komplet rezeksiyon uygulanan evre II olgularda %13, postoperatif RT alanlarda %8, adjuvan uygulanmayanlarda %29 nüks saptanmıştır (63, 64).

Timomada MG varlığı prognozu etkileyen bir faktör değildir (65). Buna karşılık MG varlığında hastalar timoma açısından takip edildiğinden erken tanı konulmasını sağlar ve bunun iyi prognoza yol açtığını savunan yazarlar da vardır (66). Ama timoma ile birlikte kırmızı hücre aplazisi, hipogamaglobulinemi ve SLE varlığı tümörün evresine bakılmaksızın kötü prognoz göstergesidir. Prognozu etkileyen en önemli faktör timomanın invazyon durumu ve komplet rezeksiyon yapılıp yapılmadığıdır (66). Komplet rezeksiyon uygulananlarda 10 ve 15 yıllık

ortalama sağ kalım %76 ve %66 iken inkomplet rezeksiyonda bu oran %23 ve %15'dir (68). Sağ kalım evre I'de %100, evre II'de %88.2-100, evre III'de %63-68,8 ve evre IV'de %22.5-57.2 arasında değişmektedir (66, 67).

2.2.4. Timik Karsinoma

Epitelial timik tümörler içinde küçük bir grubu oluşturur. WHO sınıflamasında tip C timoma olarak adlandırılır (25). Timik karsinomanın hücre tipleri Tablo 3'de verilmiştir.

Standart evreleme sistemi yoktur. Tanı konulduğunda hastalığın yaygınlık durumu sağ kalımı etkileyen en önemli faktördür. İnnominate damarların invazyonu kötü prognostik faktör olarak kabul edilir (25).

Tablo 3. Timik Karsinoma Histopatolojik Sınıflması

1- Low grade tümörler	3- Kötü diferansiye karsinoma
- İyi diferansiye yassı hücreli	4- Adenoskuamöz karsinoma
- Bazaloid karsinoma	5- Clear cell karsinoma
- Mukoepidermoid karsinoma	6- Papiller adenokarsinoma
2- High grade tümörler	7- Müsinöz adenokarsinoma
- Lenfoepitelyoma benzeri karsinoma	8- Sarkomatoid karsinoma
- Kötü diferansiye yassı hücreli	9- Anaplastik/undiferansiye

Yassı hücreli karsinom, timik karsinomanın en sık görülen tipidir. Erkeklerde daha sıktır ve 6. dekatta görülür. Makroskopik olarak kapsüllü ve invaziv timoma görünümündedir. Low grade iyi diferansiye tümörler lokalize kalır, ama high grade az diferansiye tümörler anterior mediastinal lenf nodlarına, plevra, akciğer ve perikarda yayılma eğilimi gösterir. Kilo kaybı, göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi olabilir. Radyolojik olarak, düzgün kenarlı anterior mediastende kitle ile uyumlu görünüm olarak saptanır. Tedavisi cerrahi rezeksiyon olup cerrahi sonrası RT'ye duyarlı olmasından dolayı RT verilmelidir. Nüks ve metastaz olması durumunda tedaviye KT eklenmelidir.

2.2.5. Nöroendokrin Hücre Orjinli Timik Tümörler

Timik karsinoid, atipik karsinoid ve timusun küçük hücreli karsinomu nöroendokrin hücrelerden geliştiği için bu grupta toplanır. Normal timustaki agresif hücrelerden gelişirler. Histolojik ve klinik özellikleri epitelyal timoma ve timik karsinomlardan farklıdır. Endokrinopatiler ile birlikte görülür, en sık görüleni Cushing Sendromu'dur. Elektron mikroskopisinde, nörosekretuar granüller saptanır. ACTH, NSE, kromogranin, sinaptofizin, Leu-7 ile pozitif boyanır. Bu özelliği timomalardan ayırimda kullanılır. Kadın erkek oranı 1/4'tür. Göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı ve VKSS olabilir. Ender olarak yorgunluk, ateş ve gece terlemesi olur. ACTH salınımına bağlı %6 oranında Cushing Sendromu görülür. Komplet rezeksiyon yapılsa da prognoz kötüdür. Multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu %15-18 oranında görülür. MEN Sendromu 1

(Wermer Sendromu): Paratiroid adenomu, pankreas adacık tümörü, hipofiz adenomu, adrenal neoplazm, tiroid adenomu veya multipl lipoma. MEN Sendromu II (Sipple's Sendromu): Tiroid medüller karsinom, feokromasitoma, paratiroid neoplazmı. Timik karsinoid endokrinopatiler ile özellikle MEN sendromu ile birlikteyse malign biyolojik davranış gösterir. Bu olgularda RT ve KT'nin etkisi çok azdır. Radyolojide lobüle anterior mediastinal kitle ve nadiren kalsifikasyon saptanır. BT ile çevre invazyonu değerlendirilir. En sık superior vena kavaya invaze olur. Kemik metastaz taraması amacı ile kemik sintigrafisi çekilmelidir. Komplet rezeksiyon ya da debulking cerrahisi yapılmalıdır. Lokal nüks veya metastaz %73'tür. Beş yıllık sağ kalım %13-50'dir (11, 25, 69,70).

2.2.6. Timolipoma

Kadın ve erkekte eşit oranda görülür, %50 semptomatiktir, rutin tetkikler sırasında saptanır. MG ile birlikte görülebilir. Radyolojik olarak anterior mediastende ve visseral kompartmanda kalbin üzerinden ikiye ayrılmış büyük kitle görülür. Tümör yumuşak, lobule ve sarımsak renktedir. Lezyon benignedir, ancak mediastinal yapılara bası yapar. Cerrahi eksizyon küratif tedavidir. Nüks ya da malign transformasyon rapor edilmemiştir. Eksizyondan sonra prognoz mükemmeldir (11, 25, 71).

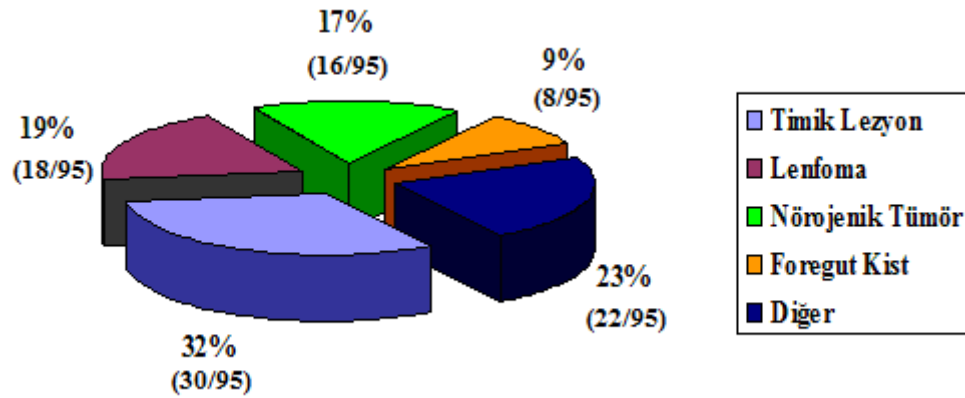
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Temmuz 2002- Mart 2010 tarihleri arasında timik hastalıklar nedeniyle takip edilen 30 olgu değerlendirilmeye alındı.

Tüm olgular yaş, cinsiyet, şikayet, lezyon lokalizasyonu, girişim yolu, yapılan rezeksiyon ve histopatolojik tanı açısından hastaların klinik dosyaları, ameliyat kayıtları ve patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi ve literatür bilgileriyle birlikte karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Göğüs Cerrahisi Kliniğimizde Temmuz 2002- Mart 2010 tarihleri arasında primer mediastinal kitle nedeniyle tanı ve/veya tedavi amaçlı toplam 95 hasta değerlendirildi ve bunlar içerisinde 30 hastaya timik patoloji ön tanısıyla tedavi amacıyla cerrahi girişim uygulandı. Tüm mediastinal kitlelerin içerisinde timik lezyonların oranı %32 olarak, tüm mediastinal kitleler içerisinde timomaların oranı ise %19 iken timik lezyonlar içerisinde timomalar %56 olarak tespit edildi (Grafik 1).

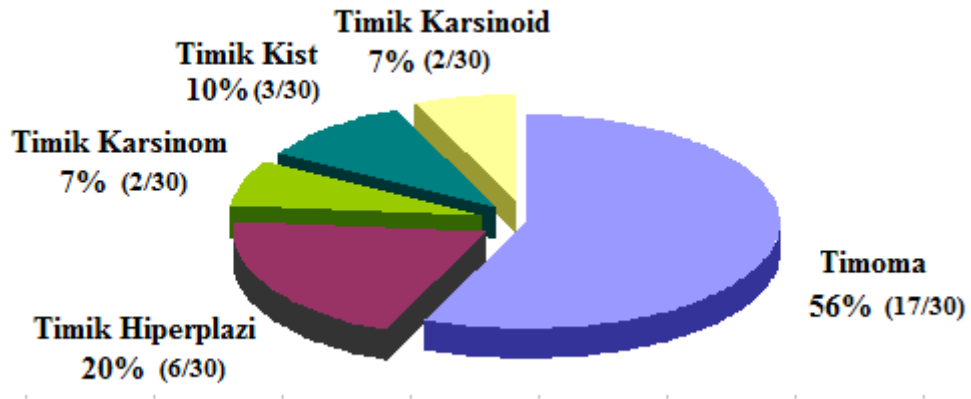


Grafik 1: Tüm mediastinal kitlelerin histopatolojik tanılarına göre dağılımı

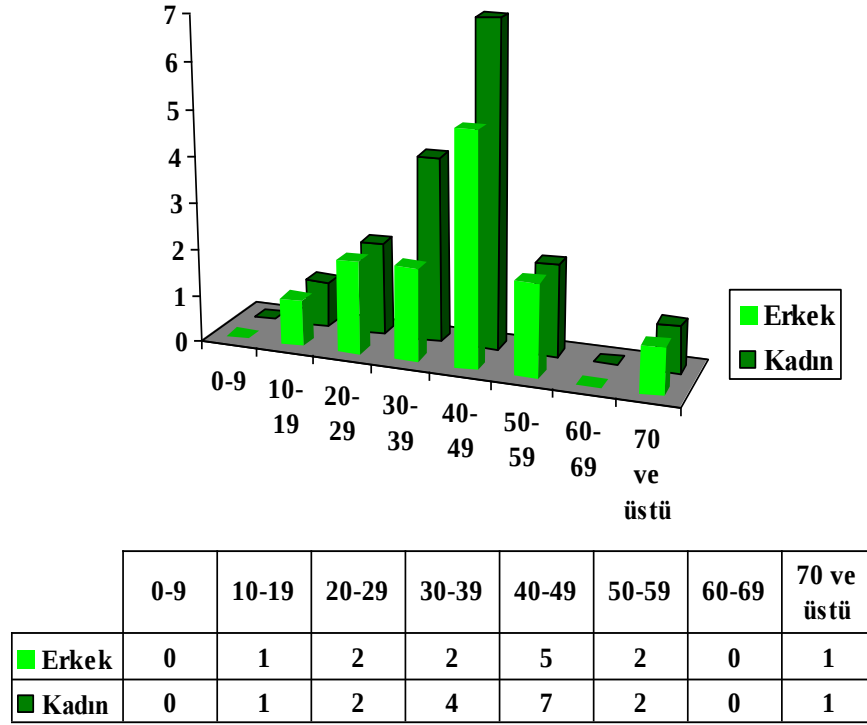
Timik lezyon tanısıyla çalışmaya dahil edilen 30 olgunun yaşları 19-74 arasında, ortalama yaşları 42,1 olup bu olguların 13'ü erkek ve 17'si kadın idi.

Erkek olguların yaş ortalaması 40,92 (27- 74), kadın olguların yaş ortalaması 43 (19- 72) idi.

Timusa yönelik toplam 30 cerrahi girişim gerçekleştirildi. Bunların 17'si timoma, 6'sı timik hiperplazi, 3'ü timik kist, 2'si timik karsinom ve 2'si timik karsinoid tümördü (Grafik 2). Timomalı 17 olgunun 8'i erkek olup yaş ortalaması 46,25 (27- 74), 9'u kadın olup yaş ortalaması 45,5 (19- 72) olarak belirlendi. Timik Hiperplazi'li 6 olgunun 2'si erkek olup yaş ortalaması 35 (27, 43), 4'ü kadın olup yaş ortalaması 31,33 (26-35) olarak belirlendi. Timik Kist'li 3 olgunun 1' erkek olup yaşı 31 iken 2'si kadın olup yaş ortalaması 42 (38, 46) olarak tespit edildi. Timik Karsinom'lu 2 olgunun 1'i erkek olup yaşı 59, 1'de kadın olup yaşı 53 idi. Timik Karsinoid'li 2 olgunun 1'i erkek olup yaşı 45 iken 1'ide kadın olup yaşı 30 idi (Grafik 3).



Grafik 2: Timik lezyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı



Grafik 3: Timik lezyonların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı

4.1. Timik Kist

Opere edilen 3 hastamız vardı. Hastaların 2'si kadın, 1'i erkekti. En genci 38, en yaşlısı ise 46 yaşında idi. Hastaların birincisi asemptomatik iken, ikincisinde nefes darlığı, diğerinde ise göğüs ağrısı şikayeti mevcuttu.

Olguların rutin laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Bir olguda 6 aylık astım öyküsü vardı. Olguların PA grafilerinde; 1 olguda sağda kalp kontürü üzerinde düzgün sınırlı kitle görülmekte olup 2 olgunun PA grafileri

normal olarak değerlendirildi. 3 olguyada Akciğer BT'si çekildi ve BT'de her 3 olguda da n st mediastende kistik düzgün sınırlı lezyon rapor edildi.



Resim 1: Timik Kist nedeniyle opere edilen olgunun Akciğer BT'si

Bu 3 olgunun birine sağ posterolateral torakotomi ile kist eksizyonu, diğer iki olguya da mediansternotomi ile standart timektomi uygulandı. Olguların histopatolojik tanıları timik kist ile uyumlu olarak geldi. Olguların takiplerinde nüks gelişmedi.

4.2. Timik Hiperplazi

Opere edilen 6 hasta vardı. Hastaların 2'si erkek, 4' kadın idi. En genci 26, en yaşılsı 43 yaşımda idi. Olguların 2'si asemptomatik iken, 3 olguda göğüs

ağrısı ve 1 olguda ateş ve terleme şikayeti mevcuttu. 6 olgu MG için tetkik edildi ve hiçbirinde olmadığı tespit edildi. Olguların PA grafileri normal olarak değerlendirildi. 6 olguya toraks BT'si çekildi. BT'lerinde 1 olguda visseral kompartmanda lezyon tespit edilirken 5 olguda anterior mediastende kitle görünümü tespit edildi. Olguların rutin laboratuvar tetkikleri normal olarak değerlendirildi.

Visseral kompartmanda lezyon tespit edilen hastaya mediastinoskopi eşliğinde biyopsi yapıldı ve histopatolojik tanısı timik hiperplazi olarak geldi. 5 hastaya mediansternotomi eşliğinde standart timektomi uygulanırken 1 hastaya mediansternotomi eşliğinde ekstended timektomi uygulandı. Olguların histopatolojik tanıları; 4 olguda timik folliküler hiperplazi olarak gelirken, 2 olguda timik lenfoid hiperplazi olarak geldi. Olguların hiçbirinde nüks saptanmadı.

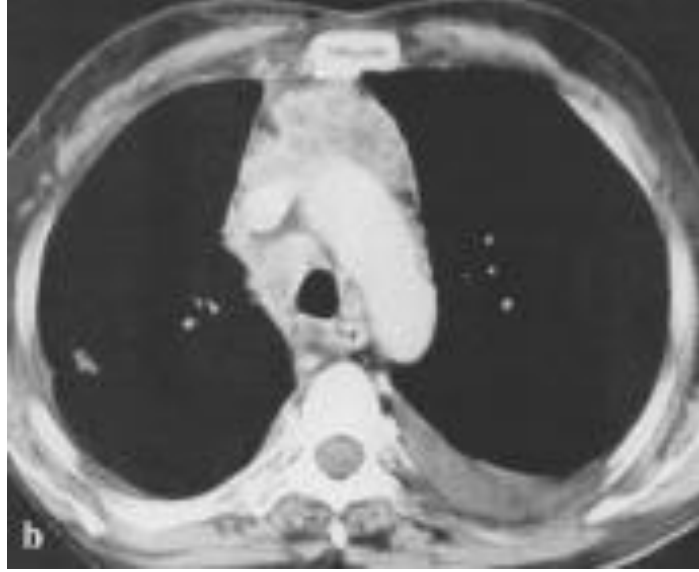
4.3. Timik Karsinom

İlk olgu 53 yaşında kadın hasta göğüs ağrısı şikayeti ile dış merkezde değerlendirilmiş ve çekilen PA akciğer grafisinde ve toraks BT'sinde ön mediastinal kitle tespit edilmesi üzerine hastaya dış merkezde anterior mediastinotomi uygulanmış ve histopatolojik tanısı timik kist olarak gelmesi üzerine takibe alınmış. Ancak şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine toraks BT'si tekrarlanmış ve anterior mediastende prevasküler alana ve sol akciğer üst

lob anteriora uzanan yumuşak doku artışının izlendiği görülmesi üzerine hastaya bronkoskopi eşliğinde TBNA yapılmış ve histopatolojik tanısı malign epitelyal tümör olarak gelmesi üzerine hastaya neoadjuvan 2 kür KT tedavisi verilmiş. Takibinde hastaya PET/BT uygulanmış ve anterior mediastendeki tanımlanan kitlede artmış FDG tutulumu tespit edilmiş.

Kliniğimizce hastaya mediansternotomi ile maksimal timektomi uygulandı. Histopatolojik tanısı timik karsinom (yassı hücreli karsinom) olarak geldi ve mikroskopik invazyon çevre yağ dokusunda görüldü. Hastaya postoperatif RT uygulandı. Postoperatif 1. ayında serebrovasküler olay sonucunda eksitus oldu.

İkinci olgu 59 yaşında erkek hasta, MG tanısı ile nöroloji kliniğince konmuş olup hastanın çekilen toraks BT'sinde anterior mediastende 2 cm'lik düzgün sınırlı lezyon görülmesi üzerine kliniğimizce mediansternotomi ile ekstended timektomi uygulandı. Histopatolojik tanısı timik karsinom olarak geldi ve mikroskopik invazyon çevre yağ dokusunda tespit edildi. Postoperatif hastaya RT tedavisi verildi. 2. yıl sonunda hastanın takibine devam edilmektedir.



Resim 2: Timik Karsinom tanısıyla opere edilen olgunun Toraks BT'si

4.4. Timik Karsinoid

Kliniğimizde 2 olguda aynı dönemde timik karsinoid rastlandı. Birinci olgu, 30 yaşında kadın hasta iken diğer olgu 45 yaşında erkek hasta idi. Kadın hasta; kilo alma şikayeti ile dış merkezde değerlendirilmiş ve yapılan tetkiklerinde Cushing Sendromu tespit edilmesi üzerine ektopik odak taraması yapılırken çekilen Toraks BT'sinde anterior mediastende 1,5 cm çaplı düzgün sınırlı nodüler oluşum tespit edilmiş olup hastaya kliniğimizde mediansternotomi eşliğinde ekstended timektomi uygulandı. Histopatolojik tanısı low-grade nöroendokrin karsinom olarak geldi. RT tedavisi verildi. 7 yıldır takibine devam edilmektedir.

Erkek hasta ise; göğüs ağrısı şikayeti ile kliniğimizde değerlendirilmiş ve çekilen toraks BT'sinde 2,5 cm'lik anterior mediastende kistik oluşum tespit edilmiş ve sağ posterolateral torakotomi ile anterior mediastendeki lezyonun eksizyonu, perikard parsiyel eksizyonu ile 8 ve 10 numaralı lenf nodu örnekleme yapıldı. Patoloji sonucu atipik karsinoid ile uyumlu olarak geldi. Sonrasında takiplerinde çekilen toraks BT'sinde sağ akciğer alt lob süperior segmentte 2 cm. çaplı nodül tespit edilmesi üzerine PET/BT çekildi ve nodülde artmış tutulum olması üzerine hastaya retorakotomi yapılarak nodüle wedge rezeksiyon uygulandı, patoloji sonucu intermediate grade nöroendokrin hücreli karsinom olarak geldi. Postoperatif KT ve RT verildi. Hastanın 7 yıldır takibine devam edilmektedir. Postoperatif 7. yılında Pankreas karsinomu metastazı tespit edildi.

4.5. Myastenia Gravis

Kliniğimizde Temmuz 2002 ile Mart 2010 tarihleri arasında MG tanısı alan 7 hastanın yapılan tetkiklerinde timus bezi büyümesi olması üzerine cerrahi uygulandı. Hastaların 3'ü kadın, 4'ü erkek idi. En genç hasta 19, en yaşlı hasta 72 yaşında idi.

Hastaların hepsi öncelikle nöroloji kliniğinde değerlendirilmiş ve tensilon testi ile EMG sonuçları neticesinde MG tanısı konmuş ve çekilen toraks BT'sinde anterior mediastinal kitle tespit edilmesi üzerine kliniğimize gönderilen hastalardı.

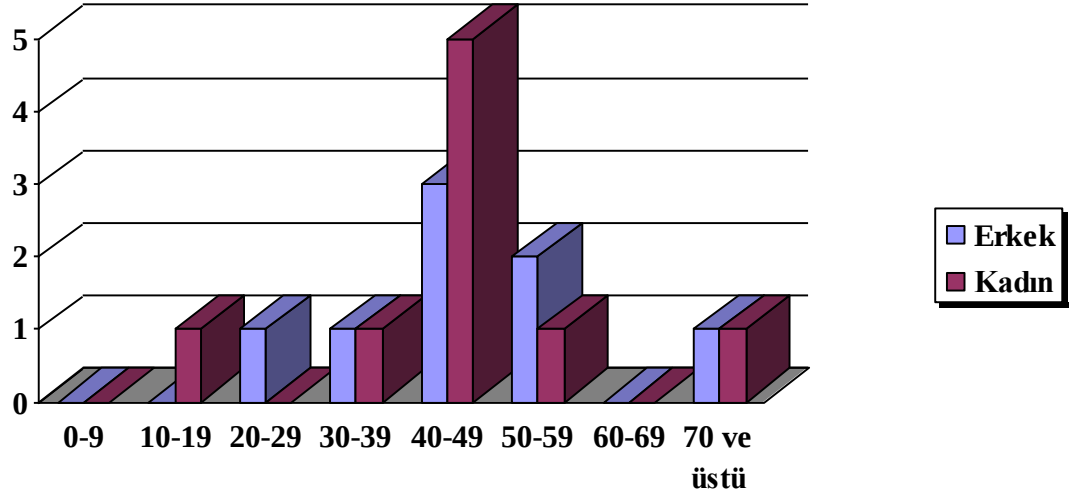
Hastaların hepsinde MG dışında akut bir patoloji saptanmadı ve rutin laboratuvar tetkikleri normal olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara mediansternotomi ile timektomi uygulandı. 1 hastaya timik karsinom, 6 hastaya timoma tanısı konuldu.

Klinik olarak geç-şiddetli MG tanısı konan 1 hastada kardiyopulmoner yetmezlik gelişti ve postoperatif 1. ayda eksitus oldu. 6 hastanın takibine devam edilmektedir.

4.6. Timoma

Temmuz 2002 ile Mart 2010 tarihleri arasında kliniğimizde 17 hastaya timoma ön tanısıyla cerrahi işlem uygulandı. Hastaların 8'i erkek, 9'u kadın olup en genci 19 ve en yaşlısı 74 yaşında saptandı. Yaş ortalamasının 45,83 olduğu tespit edildi ve hastaların sıklıkla 4. dekatta olduğu belirlendi (Grafik 4).



Grafik 4: Timomali olguları yaşlarının dağılımı

Hastaların 6'sı asemptomatik iken, 6 hastada halsizlik ve çabuk yorulma, 5 hastada göğüs ağrısı, 5 hastada öksürük, 1 hastada ateş ve terleme, 1 hastada ise sırt ağrısı şikayeti görüldü. 5 hastada MG'e sekonder semptomlar tespit edildi. Bir hastada 4 yıl önce timoma nedeniyle mediansternotomi eşliğinde maksimal timektomi uygulanma öyküsü mevcuttu.

9 hastanın fizik muayenesinde toraksa ait patolojik bulguya rastlanmaz iken 4 hastada bazallerde krepan ralleri ve 4 hastada solunum seslerinde azalma olduğu tespit edildi. 17 hastanın preoperatif değerlendirilen rutin laboratuvar tetkiklerin normal olduğu görüldü.

10 hastaya Rijid Bronkoskopi yapıldı ve normal olarak değerlendirildi. 1 hastaya sol hiler bölgede 2 cm'lik lezyonu olmasında dolayı FOB yapıldı ve normal olarak değerlendirildi.

Preoperatif 6 hastaya çeşitli kardiyak nedenlerden ve yaş faktöründen dolayı kardiyoloji bölümüne konsulte edildi ve 1 hastada perikardiyal efüzyon tespit edildi. Preoperatif bütün hastalar MG için nörolojiye konsulte edildi. MG tanısıyla opere edilen 6 hastanın 4'ü önceden tanı alan hastalar olup 2'si kliniğimizde konsulte edilerek tanı konan hastalardı. Timomalı olguların %35'inde MG tespit edildi.

17 hastanın hepsincede PA akciğer grafi ve lateral grafi çekildi. Bunların 9'unda patolojik bulguya rastlanırken 8 hastada normal olarak değerlendirildi. Hastaların 14'üne toraks BT'si, 3'üne Akciğer Mediasten MR ve 2 hastaya da PET/BT çekildi. BT'de bir olguda lezyonun visseral kompartmanda yerleştiği ve diğer olgularında anterior mediastende olduğu tespit edildi. Toraks BT'sinde bilateral nodülleri tespit edilen 2 olgu PET/BT ile değerlendirildi ve 1 hastada ılımlı artmış FDG tutlumu saptanırken diğer hastada normal olarak geldi.



Resim 3: Timomalı bir olgunun PA akciğer grafisi



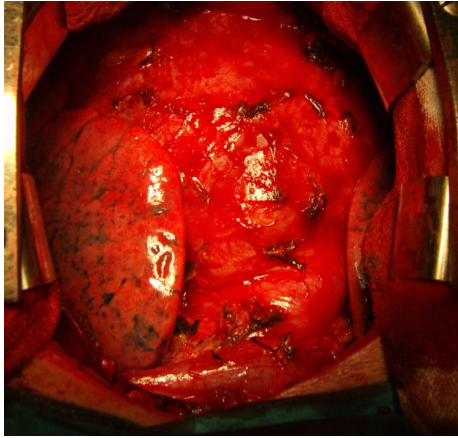
Resim 4: Timomalı bir diğer olgunun PA akciğer grafisi



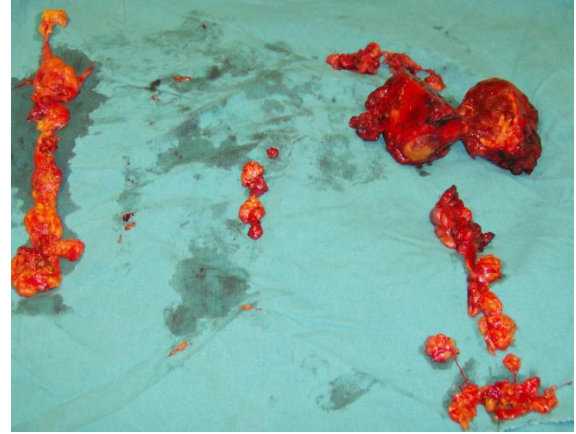
Resim 5: Timoma tanısı alan olgunun Toraks BT'si.



Resim 6: Timoma tanısı alan olgunun intraoperatif görüntüsü.



Resim 7: Mediansternotomi ile timektomi.



Resim 8: Timektomi materyali

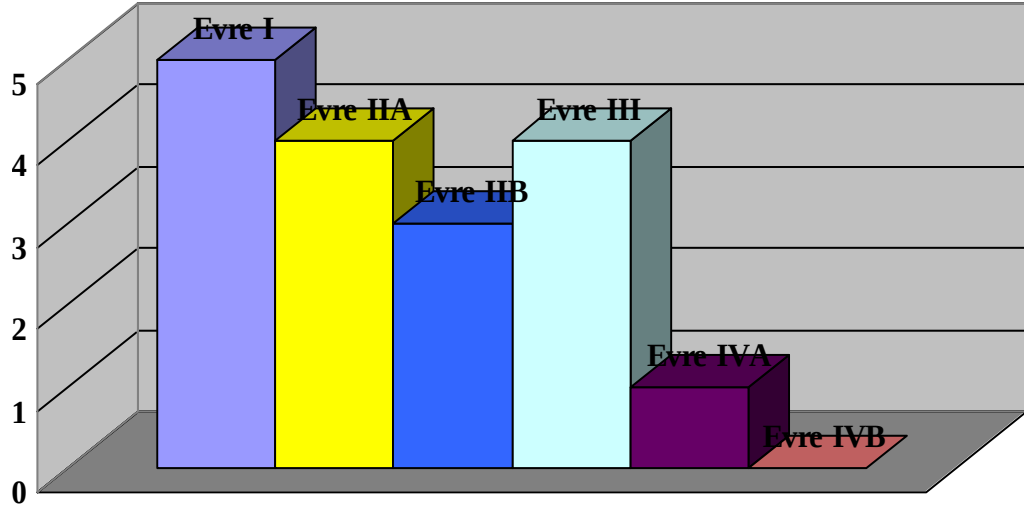
Oral aftı olan bir hastaya dermatoloji bölümü tarafınca yapılan tetkikler sonucunda Liken Planus tanısı konuldu. Bir hastada plevral ve perikardiyal efüzyon tespit edildi ve plevral efuzyonuna yönelik sitolojik materyal değerlendirildi ve herhangi bir malignite olmadığı tespit edildi.

Timoma nedeniyle opere edilen 17 hastanın 15'ine mediansternotomi, 1'ine sağ posterolateral torakotomi ve 1 hastaya da sol posterolateral torakotomi uygulandı. Bu hastaların 14'ine total eksizyon uygulanırken 1'ine mediansternotomi ile parsiyel eksizyon, 1'ine sağ posterolateral torakotomi ile parsiyel eksizyon ve 1 hastayada sol posterolateral torakotomi ile parsiyel eksizyon yapıldı. Total eksizyon uygulanan 11 hastaya standart (konvansiyonel) timektomi, 2 hastaya maksimal timektomi, 1 hastaya ekstended timektomi yapıldı. Parsiyel eksizyon uygulanan 3 hastaya da mediastinal kist eksizyonu yapıldı (Tablo 5).

	Standart Torakotomi		Posterolateral Median Sternotomi	
	Total Eksizyon	Parsiyel Eksizyon	Total Eksizyon	Parsiyel Eksizyon
Standart Timektomi	-	-	11	-
Maksimal Timektomi	-	-	2	-
Ekstended Timektomi	-	-	1	-
Mediastinal Kist eksizyonu	-	2	-	1

Tablo 5 : Timomali olgulara yapılan rezeksiyonlar

Olgular, postoperatif histopatolojik Modifiye Masaoka Evrelendirme Kriterlerine göre evrelendirildi. Buna göre; 5 olgu Evre I, 7 olgu Evre II (Bunların 4'ü Evre IIA, 3'ü Evre IIB), 4 olgu Evre III ve 1 olgu Evre IVA olarak değerlendirildi (Grafik 5).



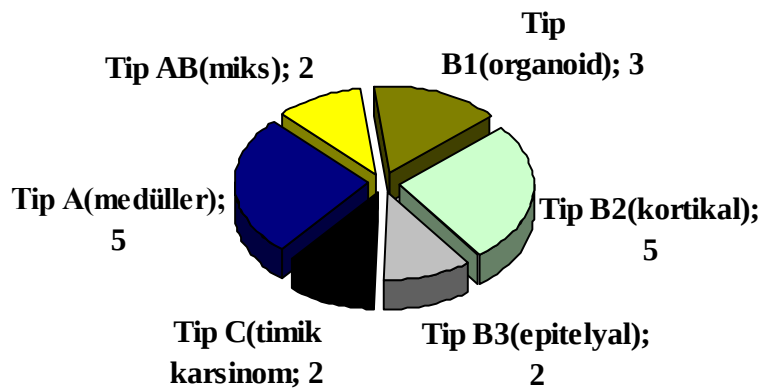
Grafik 5: Timomalı olguların evrelendirilmesi

Evre I olan 5 olguya total eksizyon gerçekleştirildi. Bu hastaların tümüne standart timektomi operasyonu uygulandı. Evre IIA olan 4 olguya total eksizyon yapıldı ve bu hastaların tümüne standart timektomi operasyonu uygulandı. Evre IIB olan 3 olguya total eksizyonu 2'sine standart timektomi ve 1'ine ekstended timektomi ile uygulandı. Evre III olan 4 olgunun 2'sine total eksizyon ve 2'sine parsiyel eksizyon yapıldı. Total eksizyon yapılan 2 hastaya maksimal timektomi uygulanırken, parsiyel eksizyon yapılan 2 hastanın birine sağ posterolateral torakotomi diğerinde sol posterolateral torakotomi ile mediastinal kist eksizyonu yapıldı. Evre IVA olan bir hastaya mediansternotomi eşliğinde parsiyel eksizyon uygulandı. Evre IIB saptanıp standart timektomi operasyonu uygulanan bir olguda 6 ay sonra nüks gelişmesini takiben hastaya sağ posterolateral torakotomi ile mediastinal kist eksizyonu yapıldı ve perikarda invazyon olduğu belirlendi. Evre IVA olan bir olguda da yapılan parsiyel eksizyona ek olarak perikard eksizyonu

ve innominate ven rekonstriksiyonu uygulandı. Postoperatif birinci ayında kardiyopulmoner yetmezlik sonucunda eksitus oldu.

Postoperatif 1 hastada nüks gelişti. Postoperatif takiplerde 4 mortalite gözlemlendi. 1 hasta postoperatif birinci ayında kardiyak nedenlerle , bir hastada serebrovasküler olay nedeniyle postoperatif ikinci ayında , diğer 2 hasta da ise 18. ve 32. aylarda kardiyopulmoner yetmezlik sonucunda mortalite gözlemlendi. Postoperatif 1 hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti ve uygun antibiyoterapi ile yara yeri enfeksiyonu ortadan kaldırıldı.

Olguların postoperatif histopatolojik incelemelerinde WHO'nün 1999 yılında belirlediği sınıflandırmaya göre; 5 olguda Tip A, 2 olguda Tip AB, 3 olguda Tip B1, 5 olguda Tip B2 ve 2 olguda Tip B3 tespit edildi.



Grafik 6: Timomalı olguların histopatolojik dağılımı

Timoma nedeniyle opere edilen Evre I grubundaki 5 hastaya yapılan total eksizyon sonrası ek tedavi verilmemiş olup sırayla 3 ay, 4 ay, 21 ay, 35 ay ve 64 aydır takibine devam edilmektedir. Evre II grubundaki 7 hastaya total eksizyon sonrası 3 hastaya ek olarak RT tedavisi verilmiş olup sırayla 15 ay, 20 ay, 40 ay, ve 4 hasta ise 5 yıldır takip edilmektedir, Evre III grubundaki 4 hastanın 2'sine total eksizyon ve 2'sinde parsiyel eksizyon yapılmış olup 4 hastayada KT tedavisi verilmiş ve bu evredeki 3 hasta postoperatif 2, 18 ve 32. aylarda eksitus olmuşlardır. Total eksizyon yapılan bir hastanın 23 aydır takibine devam edilmektedir. Evre IV grubundaki 1 hasta ise postoperatif bir ay sonra eksitus olmuştur.

5. TARTIŞMA

Mediastinal kitleler en sık anterior mediastende daha az sıklıkla posterior ve visseral mediastende yerleşir (1, 9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da mediastinal kitlelerin en sık yerleşim yeri anterior mediasten olarak bildirilmiştir (152, 153).

Shields'e göre erişkinlerde görülen en sık mediasten tümör grubunu timik lezyonlar, bunlarında içerisinde en sık timomalar oluşturmaktadır (75). Multen ve Richardson, erişkinlerde anterior mediastinal tümörlerin %47'sini timomaların oluşturduğunu bildirmişlerdir (45, 76). Sarper ve arkadaşları ile Sağdıç ve arkadaşları çalışmalarında da timomanın anterior mediasteninin en sık karşılaşılan tümörü olarak bildirmişlerdir (152, 153). Çalışmamızda, anterior mediastende tespit edilen 52 olgunun 30'unu timik lezyonlar oluştururken %58, timomalar %33'ünü oluşturmaktadır.

Timomalar, timik epitelyal hücrelerle lenfositlerin birlikte oluşturduğu anterior mediastinal neoplazmları olarak tanımlanır. Genellikle kapsüllü, iyi diferansiye tümörler olmalarına karşın lokal invazyon, plevral yayılım ve ekstratorasik metastazları da görülebilmektedir.

Bu tümör grubunda hastaların cinsiyet dağılımı kadınlar ve erkekler arasında yaklaşık olarak eşittir (32, 78). Kliniğimizde de timoma nedeniyle cerrahi uyguladığımız 8 erkek ve 9 kadın hasta mevcuttu. Genellikle 40-50'li yaşlarda sıklıkla görülmekte (78, 79) olup çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ise 45,83 olarak bulundu. Timomalı hastaların üçte biri ile yarısı kadarı asemptomatik olup tanı rutin inceleme veya fizik muayene esnasında kondu (79, 80). Semptomatik hastaların yaklaşık yarısında paraneoplastik sendromlara ve ağırlıklı olarak MG'ye ilişkin semptomlar gözlemlenmektedir (81). Çalışmamızda da benzer şekilde 17 olgunun 6'sı asemptomatik olarak gözlemlenirken 5 hastada MG'ye sekonder semptomların olduğu, 1 olguda liken planus'a bağlı oral aftın olduğu ve 1 olguda da Cushing Sendromuna bağlı semptomların izlendiği görüldü.

Timoma tedavisinde cerrahi, tek küratif tedavi olması nedeniyle halen temel yaklaşım olarak bilinmelidir (82). Amaç timus dışındaki tümör yayılımını mümkün olduğunca rezeke etmeyi gerektiren komplet bir cerrahi rezeksiyon elde edebilmektir. Komplet timektomi ile birlikte Blalock tarafından 1941'de tanımlanan komplet yada parsiyel sternotomi timus cerrahisinde temel cerrahi yaklaşım seçeneğidir (83-88). İlerlemiş tümörlerde, özellikle de akciğer veya plevral boşluk invazyonu varsa, sternotomi genişliğinin semi- clamshell veya tam clamshell insizyonuna dönüştürülmesi uygun olabilir. Bazı araştırmacılara göre komplet enkapsüle ve mikroskopik invazyonu olmayan lezyonlarda lokal rekürrens bildirmemiş olmalarına rağmen (18, 33, 89) bazı yazarlar %2-10

oranında değişen insidans ile lokal rekürrens belirtmişlerdir (26, 90-92). Dolayısıyla timomalar benign sitolojik yapılarına karşın invazyon gösterebilen ve metastaz yapabilen tümörlerdir (26, 90, 91). Bu nedenle tüm timomaların malign potansiyeline sahip olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (92). Timomaların bu özelliğinden dolayı transservikal ve VATS ile timektomi gibi yaklaşımlar denenmiş ancak daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirlenmiştir (93, 94).

Timomalarda en önemli prognostik faktör; lokal kontrol ve sağ kalım bakımından, mümkün olduğunca rezeksiyon bütünlüğünün sağlanmasıdır (8, 83-85, 95-97, 137). Diğer bir prognostik faktör; yapılan cerrahinin kalitesinin iyi olması birçok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (98-100). Evre I timomalı olgulara yapılan komplet rezeksiyon oranı %100 olduğu bildirilmiş ve bu başarı oranının evre yükselirken düştüğü gözlemlenmiştir (101-103). Ancak özellikle Evre III olan olgulara yapılan komplet rezeksiyonda sağ kalımın anlamlı olarak arttığı gözlemlenmektedir (104, 105). Subtotal rezeksiyon ise tartışmalıdır ve tek girişim olarak biyopsi yapılan hastaların 10 yıl sonra üçte birinin yaşadığı görölmüştür (104). Cowen ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada tedavi edilmeyen yalnızca biyopsi yapılan (%27) yada subtotal rezeksiyon (%23) yapılan hastalarda, komplet rezeksiyon yapılan hastalara (%7,9) göre metastatik yayılımın anlamlı derecede daha sık olduğu görölmektedir (95). Fakat anrezektabl vakalarda parsiyel rezeksiyonun basit biyopsiye göre daha iyi bir sağ kalım sağladığı tartışılmış ancak bu farklılık birkaç çalışmada gösterilmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (8, 101, 106, 107).

Timomanın evrelendirilmesinin dışında ayrıca histopatolojiside rezektabiliteyi belirlemede yardımcı olabilmektedir (137). WHO Tip A timomaların tamamına yakın kısmı noninvazif tümörler olup komplet rezeksiyon yapılmalıdır. Tip B timomalar sıklıkla invazif olup prezentasyon anı oldukça önemlidir. Yapılabildiği kadarıyla komplet rezeksiyon denenmelidir. Bu tümörlerde komplet rezeksiyon %92 oranında başarı iken vakaların %29'unda rekürrens görüldüğü belirtilmiştir (96).

Kliniğimizde timus patolojisi nedeniyle çalışmaya alınan 30 olgunun 28'ine mediansternotomi, 2 olguya da toraks BT'deki görünümünden dolayı standart posterolateral torakotomi yapıldı. Timoma tanısıyla opere edilen 14 olguya komplet rezeksiyon yapılırken, 3 olguya parsiyel rezeksiyon yapıldı. Opere edilen 17 olgunun 11'ine standart timektomi yapılırken, 2 olguya maksimal timektomi ve 1 olguya ekstended timektomi yapıldı. Evre I'deki 5 hastaya komplet rezeksiyon yapılmış olup rekürrens saptanmadı. Evre II'deki 7 olguya komplet rezeksiyon yapılmış olup rezeksiyon sonrası 1 olguda rekürrens saptandı. Evre III'deki 4 olgunun 2'sine komplet rezeksiyon uygulanmış olup olguların hiçbirinde rekürrens saptanmadı.

Masaoka evreleme sistemi, timomalarda en önemli prognostik faktörlerin başında gelir ancak en önemli sorun ileri evre tümörlerde komplet ve inkomplet rezeksiyon arasında bir fark gösterilmemiş olmasıdır. Bunun aksine, vena cava süperiora ve innominate vene anjioplasti ve rekonstrüksiyonu da içeren agresif

cerrahi ile ileri evre tümörlerde artmış 5 yıllık sağ kalım bildirilmiştir. Bu nedenle uygulanan cerrahi prosedürün de dikkate alındığı evrelemeler önerilmiştir (98, 100, 108).

Çalışmamızda 5 olguda damar invazyonu tespit edilmiş olup 1 olguya perikard eksizyonu ve innominate ven rekonstriksiyonu uygulanmış ancak postoperatif kardiyopulmoner yetmezlik nedeniyle eksitus olmuştur.

Yapılan birçok araştırmaya rağmen, timomaların patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki birçok yön tam anlamı ile tanımlanamamıştır. Timomalarla birlikte spesifik otoimmün hastalıkların, özellikle de MG'nin birlikte olması, sonuçların açıklanmasındaki zorluğu arttırmaktadır. MG'li hastalarda timoma insidansı %10-15 olarak bilinmektedir (27, 41, 109). Timomalı hastaların yaklaşık %30'unda ise MG bulunabileceği bildirilmiştir (27, 41, 109).

MG ile timik tümörlerin birlikte bulunabileceği ilk kez 1901'de Weigert tarafından gösterilmiştir ve timik tümörü bulunan bir hastada remisyon sağlanabildiği ise 1939'da Blalock tarafından tanımlanmıştır (110). Timomalarda MG varlığında prognoz daha kötü olduğu yolunda iddialar bulunmakla birlikte, prognozu kötü yönde etkilemediği birçok otör tarafından savunulmaktadır (33, 111, 112). Ancak Kondo ve Monden'in 1089 hastadan oluşan çok merkezli çalışmasında MG'ye eşlik eden timomaların daha erken evrede tanınmaları ve düşük rekürrens oranına sahip olmaları nedeniyle MG'ye eşlik eden timomaların

daha az agresif davrandıklarını bulgulamışlardır (8). Sonuç olarak MG timomaların sonucu bakımından pozitif prognostik bir faktör olarak değerlendirilebilir (83, 113, 114). Çalışmamızda MG tanısı alan hastalara uygulanan cerrahi sonrasında bütün olguların Evre I timoma ile uyumlu olduğu görüldü ve olgularda cerrahi sonrası semptomların gerilediği gözlemlendi. Bunun sonucunda MG'nin pozitif prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği bilgisi desteklendi. Prognozu etkileyen diğer etkenler arasında histolojik bulguların yanında; tümörün çevre dokulara invazyon derecesi en önemli etken olarak gösterilmektedir (115, 116, 117). Bunun yanında, birlikte diğer otoimmün hastalıkların varlığı, cerrahi yaklaşım şekli, kemoterapi ve/veya radyoterapi prognozu etkileyen etkenler olarak önemli yer tutmaktadır.

Kliniğimizde 7 olguya MG tanısı ile timektomi uygulandı. Bunların 6'sında timoma, birinde timik karsinom tanısı kondu. 1 olguda takibinde kardiyopulmoner yetmezlik sonucu eksitus olurken diğer 6 olgunun postoperatif takibine devam edilmektedir.

Sağ kalım açısından ek bir yararı gözlenmediği için Evre I Timomalı hastalara yapılan komplet rezeksiyon sonrası birçok yazar tarafından RT tedavisi uygun görülmemiştir (97). Ancak invazif timomalarda veya inkomplet rezeksiyon uygulanan vakalarda yalnızca tümör yatağına karşın geniş alan ışınlaması seçenekleriyle adjuvan RT sıklıkla uygulanmaktadır (tüm mediasten ve supraklavikular fossa) (118, 119). Uygulanan radyasyon dozu 40 ile 60 Gy

arasında değişmektedir (8, 95, 118, 120). Komplet rezeksiyon yapılmış Evre II grubundaki timomalı hastalara cerrahi sonrası adjuvan RT verilmesi halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar cerrahinin yeterli olduğunu savunsada (121), özellikle histolojik tipi B2, B3 ve C olan yüksek riskli Evre II olan timomalarda adjuvan RT düşünülmelidir (8, 96, 122). Cerrahi tedavi sonrası adjuvan RT almayanların 5 yıllık sağ kalım oranı %48 iken RT alan hastalarda bu oranın %86 gibi anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (118, 123). Masaoka Evre III timomalı olgularda ise adjuvan RT'nin uzun dönemde komplet veya parsiyel remisyonları azaltmak yoluyla etkin bir tedavi olduğu bilinmektedir (113, 124, 125, 126). Kliniğimizde de ön görüldüğü gibi invazif timoma tespit edilen 10 olguyada komplet rezeksiyon sonrası adjuvan RT tedavisi uygulanmıştır ve sadece bir olguda rekürrens gelişmiştir.

Lokalize, cerrahi olarak rezeke edilebilen timomalarda KT bir tedavi seçeneği olarak düşünülmemektedir (127). Ancak timomalar sıklıkla KT'ye duyarlı tümörlerdir ve bu nedenle lokal tedavi sonrasında, başta Evre III ve IV timomalar olmak üzere inoperabl veya büyük rezidüel hastalığı olan seçilmiş hastalarda KT kabul görmektedir (119, 120, 128). İncelenen çalışmalarda sıklıkla uygulanan ajanlar doksorubisin, siklofosfamid, sisplatin, vinkristin'den veya etoposid ve ifosfamid ile birlikte sisplatin'den oluşan sisplatin tabanlı protokollerdir (83, 84). Ancak standart bir KT protokolu mevcut değildir. Birkaç çalışmada timoma tedavisinde çoklu kemoterapotik rejimlerin potansiyel yararını göstermiştir. Ancak kalıcı rejimlerle prospektif çalışmaların olmayışı çalışmalar

arası kıyaslamayı güçleştirmektedir. Doğrulama için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (8). Evre III olan 4 olguya ve timik karsinom nedeniyle opere edilen 2 olguya cerrahi tedavi sonrası adriamisin, doksisisiklin, sisplatin (ADOC) protokolü uygulanmış olup Evre III olan 2 olgu postoperatif 18. ve 32. ayda eksitus olmuştur. Verilerimizin sayısının yetersiz olmasında dolayı çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım oranları tam olarak değerlendirilememiştir.

Evre III ve IV hastalığa sahip hastalarda multimodalite terapinin rolü önemlidir (129, 137). Bu terapi, cerrahi bakımdan uygun olmayan timik tümörlerin tedavisinde en iyi yaklaşımı temsil etmektedir. İlerlemiş timomalar için cerrahi öncesi neoadjuvan KT kabul edilmiş bir uygulamadır (104, 137). İnvazif türdeki timomaların birçoğu KT'ye duyarlıdır. Evre III veya IV timomalı 26 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada cerrahi öncesinde sisplatin tabanlı KT ve ilerleme kaydedilmediği durumlarda RT uygulanmış, KT yanıtı oranı %70 olup sonrasında yapılan cerrahi sonrası sağ kalımın ortalama 93 ay olduğu belirlenmiştir (130). Evre IV olan hastalarda en iyi yöntemin multimodalite olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda potansiyel olarak rezektabiliteyi artırıp rekürrensi azaltarak sonucu iyileştirebileceği belirtilmiştir (131, 132). Sonuç olarak neoadjuvan terapi sonrasında mümkün olduğunca komplet cerrahi rezeksiyon denenmelidir ve yaygın plevral hastalık ekstraplevral pnömonektomiye gerektirebilen, sınırlı plevral metastazlar ayrı ayrı rezeke edilebilir.

İlerlemiş timoması bulunan olgularda son yıllarda monoklonal antikör tedavisi verilmeye başlanmış olup özellikle geftinitib, setuksimab ve dasanitib kullanılmıştır. Ancak bu tedavi rejimi ile ilgili sınırlı çalışmalar yapılmış olup gelecekte daha kapsamlı araştırmalarla etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul görebileceğine inanılmaktadır (133-136).

Timik Kistler oldukça nadir görülen bir patolojidir. Tüm mediastinal kitlelerin %1’lik kısmını oluşturur (18, 20). Bu oran çalışmamızda %3,15 olarak tespit edildi. Patogenezi bilinmemekle birlikte kongenital olarak faringeal poş anomalilerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte boyut artışı olması durumunda semptomatik hale gelebilmektedir. 3 olgumuzun birisi asemptomatik izlenirken, diğer ikisinde nefes darlığı ve göğüs ağrısı bulunmakta idi. Radyolojik olarak cerrahiyi takiben 4-12 yıl içerisinde timik kist oluştuğunu bildiren çalışmalar bulunmakta olup (18-20) olgularımızda timik kist olgusu mevcut değildir. Ayırıcı tanısında mutlaka servikal yerleşimli olabileceği akılda tutulmakla birlikte tiroid patolojilerinin de araştırılması gerekmektedir (22). 3 olgumuza araştırma yapılmış olup tiroid patolojisi saptanmamıştır. Özellikle bası semptomları gelişmesi durumunda tedavi komplet rezeksiyondur. 3 olgumuza da total kist eksizyonu yapılmıştır. Timik kistin prognozu mükemmel olup Suster ve Rosei’nin 18 vakalık serisinde 2 hastada nüks geliştiği bildirilmekle beraber nüks oldukça nadir görülmektedir (21). 3 vakamızı aynı dönemlerde opere etmekle birlikte yaklaşık bir yıldır takibimizde olup nüks olmadığı tespit edilmiştir.

Diğer nadir görülen patoloji ise timik hiperplazidir. Tüm mediastinal kitlelerin %15-20'sini oluştururlar. Serimizde bu oran %6,3 olarak tespit edildi. Levine ve Rosai; timik hiperplaziyi morfolojik ve histolojik yapısına göre lenfoid/foliküler hiperplazi ve gerçek hiperplazi olarak ikiye ayırmıştır (24). Lenfoid yada foliküler timik hiperplazide genellikle tümör boyutunda değişme olmamakla birlikte sıklıkla otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Özellikle MG'de timoma dışı hastaların %60-90'ında lenfoid hiperplazi geliştiği bildirilmiştir (12). Günümüzde timusun MG oluşumundaki rolü nedeniyle tedavide en önemli unsur timektomi olarak kabul edilmektedir. Olgularımızın 5'ine mediansternotomi eşliğinde maksimal timektomi uygulanırken, 1'ine mediansternotomi eşliğinde ekstended timektomi uygulandı. 6 olgunun histopatolojik değerlendirilmesinde 4 olguda foliküler timik hiperplazi ve 2 olguda lenfoid timik hiperplazi tespit edildi. Hastaların takibine devam edilmekte olup nüks gelişmediği gözlemlendi.

Timik karsinom tüm timik tümörlerin %5-36'sını oluşturmaktadır (10). Çalışmamızda bu oran %7 idi. Orta-ileri yaşlarda görülen bu tümör çocuklarda seyrek. Erkeklerde ve 6. dekada sık görülür ve hastalarda görülen en sık semptomu göğüs ağrısıdır, ayrıca öksürük, frenik sinir paralizi, VKSS veya insidental bulguyla birlikte olabilir (139, 147). İki olgumuzun biri kadın diğeri erkek olup yaşları 53 ve 59 idi ve göğüs ağrısı semptomu mevcuttu. Lokal invazyon frenik sinir paralizi gibi semptomlara neden olabilir. Prezentasyon

anında metastatik yayılım veya lenf nodu yayılımı %40 dolaylarındadır ve metastatik yayılım yerleri genellikle kemik, akciğer, plevra ve karaciğerdir (101).

Timik karsinomun en sık görülen histolojik tipi yassı hücreli karsinom tipidir ve %60 oranında görülür (138). İki olgumuzda da yassı hücreli karsinom varyantı tespit edildi. Timus ve akciğer kaynaklı yassı hücreli karsinom birbirinden ayırt edilmelidir. Bunun için immunhistokimyasal çalışmalar gerekir. Sitokeratin 7 ve 13 timus kaynaklı olanlarda pozitif reaksiyon verirken akciğer kaynaklı olanlarda negatiftir. İyi diferansiye tümörlerde, erken tanı konulduğunda prognoz iyidir. Az diferansiye tümörlerde tanı erken olsa da prognoz kötüdür (11, 25). Tümörün komplet cerrahi rezeksiyonu en iyi sonucu vermektedir ve uygun tüm vakalarda yapılmalıdır. Ancak hastalığın prezantasyonundaki yaygınlığı komplet cerrahi rezeksiyonu sıklıkla engeller, bu vakalarda multimodal tedavi en iyi seçenektir. RT'ye duyarlıdır ancak postoperatif RT'nin rolü yarar bakımından belirsizdir ve bugüne kadar yapılan en büyük çalışmada postoperatif RT'nin anlamlı bir yararı gösterilememiştir (139). Nüks ve metastazlı olgularda sisplatin bazlı KT protokolleri kullanılmıştır (25). Lucchi ve arkadaşları tüm timik karsinomalarda neoadjuvan KT yapılmasını önermektedirler (140). Neoadjuvan terapinin rolü belli değildir ancak bu tümörler KT'ye iyi yanıt vermektedir ve bu yolla evreleri düşürülebilir. Optimal rejim belirsizdir ancak platin tabanlı terapiler yaygın olarak kullanılmaktadır. KT sonrası komplet yanıtlar bildirilmiştir (82). Son dönemde Magois ve arkadaşları; timik karsinomlu, VIP neoadjuvan KT (ifosfamid, üromiteksan, etoposid) alan, sonrasında 3'ü komplet diğerleri

inkomplet rezeksiyon olmak üzere hepsi opere edilen 5 hasta tanımlamışlardır. Neoadjuvan terapiyle birlikte komplet rezeksiyon yapılan hastalarla tek başına komplet rezeksiyon yapılan hastaların sonuçlarının bir çalışmayla benzer olduğunu belirlemişlerdir (8). Çalışmaya alınan sayıların genellikle küçük olmasına rağmen, timik karsinomada cerrahi sonuçları inceleyen literatürün büyük çoğunluğunda preoperatif KT gerekmiştir.

İki olgumuzun birine ekstended timektomi yapılırken diğerine maksimal timektomi ile komplet cerrahi rezeksiyon yapıldı. İki olguda da mikroskopik invazyon tespit edilmesi üzerine postoperatif RT verildi. Ancak kadın hasta tedavinin birinci ayında serebrovasküler olay sonucunda eksitus olurken diğer hastanın 2 yıldır takibine devam edilmekte olup nüksün olmadığı gözlemlenmiştir.

Timik karsinoidler, timusun nadir görülen tümörlerinden olup tüm anterior mediasten tümörlerin %5'inden daha az kısmını oluşturmaktadır (141). Timik nöroendokrin tümörleri daha çok erkeklerde görülür ve erkek/kadın oranı 3:1'dir (141-143). 157 vakayı inceleyen yayınlanmış en büyük çalışmada yaş ortalaması 54 olarak bulunmuştur (141). 2 olgumuzda bir erkek ve bir kadın olduğu ayrıca 30 ve 45 yaşlarında olduğu tespit edilmiştir. Tipik karsinoid (low-grade), atipik karsinoid (intermediate-grade) ve küçük hücreli karsinom (high-grade) olarak tanımlanmış olup bir çok çalışmada bu tümör grubunun yavaş ilerleyen, kötü prognoza sahip olan, lokal ve uzak metastaz yapabilen tümörler olarak belirtilmiştir (141, 144-147). Bu tümörlere sıklıkla endokrinopatiler eşlik

edebilmektedir. Bunlar arasında en sık karşılaşılanı Cushing Sendromudur. Ayrıca ektopik growth hormon sekresyonu, karsinoid sendrom, eaton-lambert sendromu ve MEN'lerde eşlik edebilmektedir (141, 148, 149). Tedavisi cerrahi olup komplet yada debulking tedavisini içermektedir. Komplet rezeksiyon ile ilgili yayınlanmış en büyük çalışmalardan biri, 35 yıllık 80 vakayı kapsamakta olup tüm hastalara primer tümörün cerrahi rezeksiyonu uygulanmış ancak yalnızca bir kısmına adjuvan terapi uygulanmıştır. Hastalısız sağ kalım tümör derecesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Low-grade tümörlerin 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranı %50 ve %9, orta dereceli tümörün 5 ve 10 yıllık sağ kalım oranı %20 ve %0 iken high-grade tümörlerin 5 yıllık sağ kalım oranının olmadığı tespit edilmiştir(142). Cerrahide komplet tümör rezeksiyonu yapılmış olsa bile yüksek rekürrens oranı mevcuttur. Kondo ve Monden'in çalışmasında, %88 komplet rezeksiyon ancak %64 rekürrens göstermiştir (8). Diğer çalışmalarda da rekürrens oranları %36 ve %77 olarak yayınlanmıştır (142, 150). Timik nöroendokrin tümörlerde debulking cerrahisinin rolü belirsiz olmakla beraber bu cerrahi kompresyon semptomlarına neden olan tümörlerde uygulanmalıdır. Wick ve arkadaşları; karsinoid tümörlerin %73'ünde lokal rekürrens veya uzak metastaz geliştiğini belirlemişlerdir ve 5 yıllık sağ kalımları %13 olarak belirtmişlerdir (11, 25, 142, 151). RT ve KT'ye yanıt oldukça düşüktür. Metastatik yayımlı büyük tümörlerde, özelliklede kapsüler invazyonlu vakalarda preoperatif RT düşünülebilir (141).

İki olgumuzun birinde Cushing Sendromu olup araştırma yapılırken timik lezyon anterior mediastende tespit edilmiştir. 2 olguya ekstended timektomi ile komplet rezeksiyon yapıldı ve birinde tipik karsinoid, diğerinde atipik karsinoid tespit edildi. 2 olguya postoperatif RT tedavisi verildi. Bir olgunun takibinde pankreas karsinom metastazı saptandı. 2 olgumuzda postoperatif 7. yılında olup takibine devam edilmektedir.

6. SONUÇLAR

Timik lezyonlar; başlıca Timik Kist, Timik Hiperplazi, Timoma, Timik Nöroendokrin Tümör ve Timik karsinom olarak sınıflandırılabilirler. Bunlar içerisinde en büyük yeri özellikle tüm mediastinal lezyonlarda ve anterior mediastende yerleşen lezyonların en başında timomalar almaktadır.

Timomalar, genellikle asemptomatik seyretmektedir. Ancak büyük boyutlara ulaştığında ya da başlıca MG gibi paratimik sendromlar eşlik etmesi durumunda bu sendromlara bağlı semptomlar görülebilmektedir.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin en başında PA akciğer grafi ve lateral grafiler yer almakta ancak büyük boyutlara ulaşmadığı sürece tespit edilememektedir. Mediastinal lezyonu ve lezyonun anatomik genişliğini görüntülemek için tercih edilen en önemli diagnostik araç; BT ve MRI'dır. Ancak son zamanlarda PET/BT'de tanı için özellikle malign ve benign ayırımı için oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle lezyonun komşu yapılara invaze olduğu durumlarda, neoadjuvan terapi düşünülüyorsa, histopatolojik tanı için FNA veya kalın iğne biyopsisi yoluyla preoperatif spesmen elde edilmesi düşünülmelidir.

Timoma cerrahi tedavisinde;

Evre I olan olgularda, mediansternotomi ve komplet cerrahi rezeksiyon altın standarttır.

Evre II olan olgularda, mediansternotomi ile komplet cerrahi rezeksiyon ile birlikte invazif olan olgularda tedaviye postoperatif RT eklenmelidir. Ancak adjuvan RT tedavisi yeterli bilgi olmamasından dolayı halen tartışmalıdır.

Evre III olan olgularda, mediansternotomi ile komplet cerrahi rezektabiliteyi sağlamak ve rekürrens hastalık riskini minimize etmek için neoadjuvan tedaviden yararlanılabilir. Özellikle de komplet rezeksiyonun yapılamadığı durumlarda olmak üzere, Evre III timomalar için postoperatif RT’de yararlı olabilir. Ancak Evre III timomalı hastalardaki uygulanan multimodalite tedavinin seçimi, zamanlaması ve sıralaması, kimlerin cerrahi için uygun olduğu, anrezektabl/yaygın hastalıkta “debulking” cerrahinin rolü ve nüks etmiş hastalıkta tedavi yaklaşımında halen tartışmalar devam etmekte olup daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Evre IV ve rezeke edilemeyen Evre III timomalı hastalar RT, KT ve evrede anlamlı bir düşüşün olması durumunda potansiyel olarak cerrahiye içeren multimodaliteli bir yaklaşımdan yarar sağlayabilir. Perikardiyal ve plevral

yayılımlı, komşu yapılara infiltrasyonu bulunan ilerlemiş timomalarda tedavi tartışmalıdır.

Bu verileri doğrulamak için prospektif uzun dönemli çalışmalardan güvenilir veriler toplamak güçtür ve timomaların genel olarak düşük insidansı olması nedeniyle çok merkezli çalışmaların yaygınlaştırılması ve son zamanlarda tedaviye yeni eklenen monoklonal antikorlar ve gen ekspresyonu için araştırmaların yaygınlaştırılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Shields TW. The mediastinum, its compartments, and the mediastinal lymph nodes. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2005;2343-2346.
2. Shields TW. The thymic tumors. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2005;2324-2364, 2617- 2675.
3. Mullen B, Richardson JD. Primer anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg 1986;42:338
4. Younger DS. Myasthenia gravis. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,2005;2617-2623.
5. Detterbeck F. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. Ann Thorac Surg 2006;81:2328 –34.
6. Cameron D. Wright, Kenneth A. Kessler.Surgical Treatment of Thymic Tumors. Sem in Thorac Cardiovasc Surg, Volume 17, Issue 1, Spring 2005, Pages 20-26

7. Wentao Fang, Wenhui Chen, Gang Chen, Yong Jiang. Surgical Management of Thymic Epithelial Tumors: A Retrospective Review of 204 Cases. *Ann Thorac Surg* 2005;80: 2002-2007
8. 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
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;1563-1568.
10. Shields TW. Neurogenic structures of the mediastinum. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2617-23, 2361-2366.
11. Block MI. Thymic tumors. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC, editors. *Thoracic Surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002;1682-1710
12. Shields TW, The thymus. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2347-2356.

13. Hirokawa K, Utsuyama M, Moriizumi E, Hashimoto T, Masaoka A, Goldstein AL. Immunohistochemical studies in human thymomas. Localization of thymosin and various cell marker. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1988;55:371-380.
14. Kendall MD, Johnson HR, Singh J. The weight of the human thymus gland at necropsy. *J Anat* 1980;131:483-497.
15. Steinmann GG. Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol* 1986;75:43-88.
16. Henry K., Symmers W. St. C. Thymus, Lymph Nodes and Lymphatics. Third Edition. Longman, London. 1992; 27-139.
17. Marchevsky A. M., Kaneko M. Surgical Pathology of the Mediastinum. Second Edition. Raven Press, New York. 1992; 27-195.
18. Berg N. P., Gatzinski P., Larsson S., Lundin P., Ridell B. Tumors of the Thymus and Thymic Region: clinicopathological studies on Hodgkin's disease of the thymus. *Ann Thoracic Surg*. 1978; 25 (2): 99-106
19. Cuasay R. S., Fernandez J., Spagna P., Lemole G. M. Mediastinal thymic cyst after open heart surgery. *Chest* 1976; 70 (2); 296-298

20. Leong A. S. Y., Brown J. H. Malignant transformation in a Thymic Cyst. Am J Surg Pathol 1984; 8: 471-475
21. Suster S., Rosai J. Multilocular thymic cyst: An acquired reactive process. Study of 18 cases Am J Surg Pathol 1991; 15 (4): 388-398
22. Kuhlman JE, Fishman EK, Wang KP, Zerhouni EA, Siegelman SS. Mediastinal cysts: diagnosis by CT and needle aspiration. AJR Am J Roentgenol 1988;150:75-8.
23. Linegar A. G., et al. Massive Thymic Hiperplasia. Ann Thorac Surg. 1993; 55: 1197.
24. Levine G. D., Rosai J. Thymic hiperplasia and neoplasia. A review of current concepts. Hum Pathol. 1978; 9(5): 495-515.
25. Shields TW. Thymic tumors. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 2581-2616.
26. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 1961;42:424-444.

27. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-2743.
28. Muller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Top Pathol* 1986;75:207-268.
29. Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA, Siegelman SS. Transdiaphragmatic extension of invasive thymoma. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:31-35.
30. Kornstein MJ, Curran WJ, Jr., Turrisi AT, 3rd, Brooks JJ. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction? *Hum Pathol* 1988;19:1335-1339
31. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, Ciuffreda L, Dalesio O, Leria G, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58:765-776.
32. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55:1074-1086.
33. 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;25:91-98.

34. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.
35. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamanda T, Iida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-315
36. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-384.
37. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4⁺ and CD8⁺ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2001;50(July (1)):64—72.
38. Strobel P, Helmreich M, Menioudakis G, Lewin SR, Rudiger T, Bauer A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood* 2002;100(July 1 (1)):159—66.
39. Scarpino S, Di NA, Stoppacciaro A, Antonelli M, Pillozzi E, Chiarle R, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol* 2007;149(September (3)):504—12.

40. Marx A, Muller-Hermelink HK, Strobel P. The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003;998(September):223—36.

41. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, Ciuffreda L, Dalesio O, Leria G, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58:765-776.

42. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, Kadota Y, Tateyama H, Eimoto T, Matsuda H. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:103-110.

43. Wood MG, Hagen JA. Surgery of myasthenia gravis. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC, editors. *Thoracic Surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002;1624-1635.

44. Nichols III FC, Ercan S, Trastsck VF. Standard thymectomy. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2629-2633.

45. Riedel RF, Burfeind Jr WR. Thymoma: benign appearance, malignant potential. *Oncologist* 2006;11(September (8)):887—94.

46. Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, et al. Anterior mediastinal tumors: Diagnostic accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol* 2009;69:280–8.
47. Endo M, Nakagawa K, Ohde Y, et al. Utility of 18FDG-PET for differentiating the grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Lung Cancer* 2008;61:350–5.
48. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi CA. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006;47:1628–34.
49. Higuchi T, Taki J, Kinuya S, et al. Thymic lesions in patients with myasthenia gravis: characterization with thallium 201 scintigraphy. *Radiology* 2001;221:201–6.
50. Ali SZ, Erozan YS. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1998;42:845–54.
51. Chhieng DC, Rose D, Ludwig ME, Zakowski MF. Cytology of thymomas: emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes. *Cancer* 2000;90:24–32.

52. Shin HJ, Katz RL. Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to the differential diagnosis. *Acta Cytol* 1998;42:855– 64.
53. Annessi V, Paci M, De Franco S, et al. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. *Chir Ital* 2003;55:379–84.
54. Kramer H, Sanders J, Post WJ, Groen HJ, Suurmeijer AJ. Analysis of cytological specimens from mediastinal lesions obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Cancer* 2006;108:206 –11.
55. Larghi A, Noffsinger A, Dye CE, Hart J, Waxman I. EUSguided fine needle tissue acquisition by using high negative pressure suction for the evaluation of solid masses: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005;62:768 –74.
56. Assaad MW, Pantanowitz L, Otis CN. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine needle aspiration biopsy of the mediastinum. *Diagn Cytopathol* 2007;35:705–9.
57. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, Monden Y, Kawashima Y. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-1047.

58. Kornstein MJ, Curran WJ, Jr., Turrisi AT, 3rd, Brooks JJ. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction? *Hum Pathol* 1988;19:1335-1339.
59. Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, Takahashi H, Simozawa E, Kondo S. Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 17 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2006;12:203-206.
60. Fang W, Chen W, Chen G, Jiang Y. Surgical management of thymic epithelial tumors: a retrospective review of 204 cases. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2002-2007.
61. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, Coloni GF, Follette DM, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:562-568.
62. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:543-549.
63. Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:55-63.

64. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, Nanjo S, Ohno K, Fujii Y, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-169.
65. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998;83:1495-1503.
66. Park MS, Chung KY, Kim KD, Yang WI, Chung JH, Kim YS, et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. *Ann Thorac Surg* 2004;78:992-997; discussion 997-998.
67. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, Sumitomo M, Morita J, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1183-1188.
68. Silver WE. Cervical mediastinal thymic parathyroid cyst. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:403-408.
69. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;114:100-110.

70. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE, Brown LR. Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1982;6:195-205.
71. Moran CA, Rosado-de-Christenson M, Suster S. Thymolipoma: clinicopathologic review of 33 cases. *Mod Pathol* 1995;8:741-744.
72. Matsuoka H, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Sashikata T, Tsubota N. Mediastinal angioleiomyoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1653-1654.
73. Donaldson SS. Rhabdomyosarcoma: contemporary status and future directions. The Lucy Wortham James Clinical Research Award. *Arch Surg* 1989;124:1015-1020.
74. Bondeson AG, Thompson NW. Mediastinal parathyroid adenomas and carcinomas. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2812-2822.
75. Shields TW. Overview of primary mediastinal tumors and cysts. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. *General Thoracic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2489-2494.

76. Shields TW. Mesothelial and others less common cysts of the mediastinum. In: Shields TW, Lo Cicero III J, Ponn RB, Rusch VW, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2852-2867.
77. Duwe BV, Stermann DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. Chest 2005;128(October (4)):2893—909.
78. Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg 1995;60(October (4)):908—13.
79. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987;60(December 1 (11)):2727—43.
80. Wang LS, Huang MH, Lin TS, Huang BS, Chien KY. Malignant thymoma. Cancer 1992;70(July 15 (2)):443—50.
81. Lopez-Cano M, Ponseti-Bosch JM, Espin-Basany E, Sanchez- Garcia JL, Armengol-Carrasco M. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2003;76(November (5)):1643—9.

82. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991;68(November 1 (9)):1984—7.
83. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002;59:1844 –50.
84. Kim DJ, Yang WI, Choi SS, Kim KD, Chung KY. 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– 61.
85. 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– 8.
86. Haniuda M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amano J. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. *J Surg Oncol* 2001;78: 183–8.
87. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1113–9.

88. Blalock A, McGehee AH, Ford FR. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus. JAMA 1941;18:1529–33.
89. Andreoli T. E., Carpenter C.C.J., Plum F., Smith Jr. L.H. Cecil essentials of medicine Çev: Bagatur A.E. ve ark. İkinci Basım. Yüce Yayınları. İstanbul 1990; 1156-1159
90. Braitman H., Herrmann C., Mulder D.G. Surgery for thymic tumors. Arch Surg 1971; 103: 14-16
91. Buckingham J.M., Howard F.M., Bernartz P.E., Payne W.S., Harrison E.G., O'Brian P.C., Weiland L.H. The value of thymectomy in myasthenia gravis: A computer-assisted matched study. Ann Surg. 1976; 184: 453-458
92. Cohen D.J., Graeber G.M., Deshong S.J.L., Burge J.R. Manegement of patients with malignant thymoma. J Thorac Cardivasc Surg 1984; 87: 301-307
93. Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoroscopic resection of stage II thymoma: prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. Chest 2005;128: 3010–2.

94. Iablonski PK, Pishchik VG, Nuraliev SM. Comparative assessment of the effectiveness of traditional and videothoroscopic thymectomies in complex treatment of myasthenic thymomas. *Vestn Khir Im I I Grek* 2005;164:38–42.
95. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. FNCLCC trialists. *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Radiother Oncol* 1995;34:9 –16.
96. 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 –32.
97. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1134–40.
98. Davis J.W., Florendo F.T. Symtomatic mediaastinal thymic cysts. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 693-694
99. Delamarre J., Dupas J.L., Muir J.F. Syndrome de Gardner et kyste epidermoide du thymus. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 421-423

100. Due W., Dieckmann K.P., Stein H. Thymic hiperplasia following chemotherapy of a testicular germ cell tumour. *Cancer* 1989; 63: 446-449
101. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77(May (5)):1860—9.
102. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, Ciuffreda L, Dalesio O, Leria G, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58(August 1 (3)):765—76.
103. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, LiVolsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages I—II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003;76(November (5)):1635—41.
104. Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2005;17(March (2)):140—6.
105. Wright CD, Fidias P, Choi NC, Shepard JA, Hasserjian RP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 16—2007. A 61-year-old man with a mediastinal mass. *N Engl J Med* 2007;356(May 24 (21)):2185—93.

106. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51(January (1)):152—6.
107. Okumura M, Miyoshi S, Takeuchi Y, Yoon HE, Minami M, Takeda SI, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117(March (3)):605—13.
108. Drenckhahn D., Van Gaudecker B., Müller-Hermelink H.K., Unsieker K., Grosschel-Stewart U. Myosin and actin containing cells in the human postnatal thymus. *Virchows Arch [Cell Pathol]* 1979; 32: 33-45
109. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330(June 23 (25)):1797—810.
110. Blalock A., Mason M. F., Morgan H. J. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which tumor was removed. *Surgery* 1939; 110: 544-561
111. Wolfe W.G., Sealy W.C., Young W.G. Surgical managment of myasthenia gravis. *Ann thorac Surg* 1972; 14: 645

112. Lewis J.E., Wick M.R., Scheithauer B.W., et al. Thymoma: clinicopathological review. *Cancer* 1978; 60: 2727-2743
113. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1501–9.
114. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005;79:219 –24.
115. Masaoka A., Yamakawa Y., Niwa H., et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: A 20-years review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3): 853-859
116. Ewing H. Pat, Hardy James D. The Mediastinum. Baue AE: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Connecticut, Appleton&Lange. A Publishing Division of Prentice Hall. P. 569-594, 1991.
117. Lennon V. A., Lambert E. H. Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature* 1980; 25: 238-240.

118. Ogawa K, Uno T, Toita T, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma. A multiinstitutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002;94:1405–13.
119. Wright CD, Wain JC, Wong DR, et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion, World Health Organization histology, and size. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1413–21.
120. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1113–9.
121. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, LiVolsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1635– 41.
122. 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.
123. 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 –9.

124. Kuo TT. Classification of thymic epithelial neoplasms: a controversial issue coming to an end? *J Cell Mol Med* 2001;5:442– 8.
125. Cesaretti JA. Adjuvant radiation with modern techniques is the standard of care for stage III thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1180 –1.
126. Sugie C, Shibamoto Y, Ikeya-Hashizume C, et al. Invasive thymoma: postoperative mediastinal irradiation, and lowdose entire hemithorax irradiation in patients with pleural dissemination. *J Thorac Oncol* 2008;3:75– 81.
127. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer* 2001;91:2010 –5.
128. Rena O, Papalia E, Maggi G, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005;50:59–66.
129. Lucchi M, Melfi F, Dini P, Basolo F, Viti A, Givigliano F, et al. Neoadjuvant chemotherapy for stage III and IVA thymomas: a single-institution experience with a long follow-up. *J Thorac Oncol* 2006;1(May (4)):308—13.

130. Loehrer Sr PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15(September (9)):3093—9.
- .
131. Bretti S, Berruti A, Loddio C, Sperone P, Casadio C, Tessa M, et al. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer* 2004;44(April (1)):69—77.
132. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, et al. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(December (6)):1477—83.
133. Kurup A, Burns M, Pao W, Loehrer PJ. Phase II study of gefitinib treatment in advanced thymic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23(Part 1):7068 [Ref. type: Abstract].
134. Strobel P, Hartmann M, Jakob A, Mikesch K, Brink I, Dirnhöfer S, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med* 2004;350(June 17 (25)):2625—6.
135. Farina G, Garassino MC, Gambacorta M, La VN, Gherardi G, Scanni A. Response of thymoma to cetuximab. *Lancet Oncol* 2007;8(May (5)):449—50.

136. Chuah C, Lim TH, Lim AS, Tien SL, Lim CH, Soong R, et al. Dasatinib induces a response in malignant thymoma. *J Clin Oncol* 2006;24(December 1 (34)):e56—8.
137. Kuzucu A, Liman T, Taştepe İ, Demircan S, Soysay Ö, Erkal H.Ş, Topçu S, Çetin G. Treatment and prognosis in patients with thymoma *Turkish J. Thoracic and cardiovasc surg.* 2000; 8:793-6
138. Kuo TT. Frequent presence of neuroendocrine small cells in thymic carcinoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Histopathology* 2000; 37: 19-26.
139. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas Jr CR. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(July 1 (3)):654—64.
140. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontanini G, Angeletti CA. The multimodality treatment of thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:566-569.
141. Chaer R, Massad MG, Evans A, Snow NJ, Geha AS. Primary neuroendocrine tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 2002;74(November (5)):1733—40.

142. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;114(July (1)):100—10.
143. Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, Duarte IG, Miller JI, Mansour KA. Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study. *Ann Thorac Surg* 2001;72(October (4)):1179—82.
144. Economopoulos G.C., Lewis J.W., Lee M.W., Silverman N.A. Carcinoid tumors of the thymus. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 58-61.
145. Montpreville V.T., Macchiarini P., Dulmet E. Thymic neuroendocrine carcinoma(carcinoid): A clinicopathologic study of 14 cases. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 134-41.
146. Wang D.Y., Chang D.B., Kuo S.H., Yang P.C., Lee Y.C., Hsu H.C., Luh K.T. Carcinoid tumors of the thymus. *Thorax* 1994; 49: 357-360.
147. Wick M.R., Scheithauer B.D., Weiland L.H., Bernartz P.E. Primary thymic carcinomas. *Am J.Surg. Pathol.* 1982; 6: 613-630

148. Boix E, Pico A, Pinedo R, Aranda I, Kovacs K. Ectopic growth hormone-releasing hormone secretion by thymic carcinoid tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(July (1)):131—4.
149. Lowenthal RM, Gumpel JM, Kreel L, McLaughlin JE, Skeggs DB. Carcinoid tumour of the thymus with systemic manifestations: a radiological and pathological study. *Thorax* 1974;29(September (5)):553—8.
150. Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, et al. Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg* 1999;67(January (1)):208—11.
151. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE, Brown LR. Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 1982;6:195-205.
152. Sağdıç K, Özer Z G, Saba D, Üstünsoy H, Cengiz M, Özkan H. Primer Mediasten Kitleleri. *GKD Cer. Derg.* 1994; 2:339-343
153. Sarper A, Gürkök S, Özuslu B A, Genç O, Balkanlı K. Mediastinal Kitleler 64 Olgunun Analizi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2001;9:153-155

8. ÖZET

TİMUS CERRAHİSİNDE KLİNİK DENEYİMİMİZ

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Temmuz 2002 – Mart 2010 tarihleri arasında timik lezyon nedeniyle takip edilen 30 olgu incelendi.

Olgular yaş, cinsiyet, şikayet, lezyon lokalizasyonu, girişim yolu, yapılan rezeksiyon ve histopatolojik tanı açısından retrospektif olarak değerlendirildi ve literatür bilgileri ile karşılaştırıldı. Anterior mediastinal kompartmandaki lezyonlarının %47'sini, tüm mediastinal lezyonların %20'sini timik tümörlerin oluşturmaktadır.

Tanıda kullanılan en önemli yöntem bilgisayarlı tomografidir. Timik tümörlerin en önemli özelliği tümörün kapsüllü olup olmaması ve komşu yapılara invazyon gösterip göstermemesidir. Dolayısıyla da hastanın tedavisinde en önemli husus klinik görünüm, doğru evrelendirilmesi ve histopatolojik tipinin doğru bildirilmesidir. Bununla birlikte hastaya yapılacak olan komplet bir cerrahi rezeksiyon hastanın yaşam kalitesine önemli katkı yapmaktadır. Timomalardaki en önemli prognostik faktörler; hastanın klinik evrelendirilmesi ve histopatolojik sınıflandırılması, komplet rezeksiyon, büyüklüğü ve damarsal yapılara invazyonudur.

Çalışmamıza dahil edilen 30 olgunun 17'si timoma, 6'sı timik hiperplazi, 3'ü timik kist, 2'si timik karsinom ve 2'si timik karsinoid tümördü. Tanı, sıklıkla PA akciğer grafisi ve toraks BT ile konuldu. Preoperatif değerlendirme sonrasında hastalara uygulanan cerrahi sonuca göre, olguların büyük bir çoğunluğunun erken evrede olduğu görüldü ve hastaların uygulanan total cerrahi rezeksiyon ile küratif sonuçlar elde edildi.

Anahtar Sözcükler: Timik lezyonlar, Timoma, Evreleme, Prognostik Faktörler, Cerrahi

9. SUMMARY

OUR CLINICAL EXPERIMENTATION OF THYMIC SURGERY

Thirty patients who admitted to Gazi University Department of General Thoracic Surgery with diagnosis of thymic lesions between July 2002 and March 2010 are investigated.

All of the patients were analysed retrospectively for age, gender, complaint, lesion location, surgical procedure and histopathological diagnosis. We compared our results with existing literature.

In the diagnosis, the most important used method is computerized tomography. The most important feature of the thymic tumors is capsulated or not and showing invasion to the neighbouring tissues. Because of these, the most important matter in treatment of patients is clinical appearance, accurate staging of this and accurately report of the histopathological type. Besides, complete surgical resection which is done to the patient provides an important survival. The most important prognostic factors in the thymomas; the clinical staging of the patients, the histopathological staging, complete resection, its size and the invasion of vascular tissues.

Our studies included 30 patients, 17 of them thymoma, 6 of them thymic hyperplasia, 3 of them thymic cyst, 2 of them thymic carcinoma and 2 of them

thymic carcinoid tumour. The diagnosis is made often by PA lung radiograph and thoracic CT. After preoperative evaluation, according to surgical results, most of the patients are in the early stage and the curative results were obtained with total surgery resection applied to the patients .

Key Words: Thymic lesions, thymoma, staging, prognostic factors, surgical

ÖZGEÇMİŞ

KİMLİK BİLGİLERİ

Adı Soyadı : Osman Korcan Tilkan

Unvanı : Araştırma Görevlisi Dr.

Doğum Tarihi : 06/11/1978

Telefon : 312 2025622

E-mail : ktlkan@gmail.com

İş Adresi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi AD Beşevler/Ankara

EĞİTİM DURUMU

İlkokul : Konya İhsan Özkaşıkçı İlkokulu (1985- 1990)

Ortaokul : Konya Karma Ortaokulu (1990- 1993)

Lise : Konya Muhittin Güzelkılıç Süper Lisesi (1993- 1997)

Lisans : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (1997- 2003)

İhtisas : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD Anatomi Asistanlığı (2004- 2005)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD
Göğüs Cerrahisi Asistanlığı (2005- --)

KATILDIĞI KONGRE VE SEMİNERLER

- 1 Pediatrik Göğüs Cerrahisi Sempozyumu,
13-15 Kasım 2008, Kayseri
- 2 Trakea Cerrahisinde Yenilikler Sempozyumu,
30-31 Ekim 2009 Trabzon

BİLDİĞİ YABANCI İngilizce (Orta düzeyde) DİLLER