

TİMOMALAR

Dr. Orhan M. BULAY (*)

Dr. Hamdi YILMAZ (**)

Timustan köken alan tümörlere «Timoma» adı verilmektedir. Timomalar hakkında asrımızın başından bugüne kadar yayınlanan çeşitli bilgiler gözden geçirilmiştir. Konu hakkında bugün için geçerli olan bilgiler; sınıflandırma, görülme sıklığı, histopatoloji, malignite kriterleri, klinik özellikler ve prognoz gibi paragraflar halinde verilmeye çalışılmıştır. Bu bilgiler içinde, bugün geçersiz olanlar ayıklanmış bazı bilgiler ise eski olmasına rağmen günümüzde de önemini yitirmediği için çalışmamızda faydalanılmıştır.

Genellikle benign, klinik olarak malign olabilen timomaların oldukça değişik sınıflandırmaları yapılmıştır. Bu kadar çok sınıflandırmanın nedeni, timusun bir taraftan lenfoid diğer taraftan da retikülo epitelyal bir organ oluşundandır. Lenfoid ya da epitelyal elemanların tek tek ya da bir arada bulunmaları sonucu değişik yapıda timomalar oluşur.

1930 lardan bugüne kadar timomalar için yazılanlarda çok farklı olmuştur. Örneğin, sınıflandırmaların incelenmesinden de anlaşılacağı gibi timomalar; karsinoma, lenfosarkoma, peritelyoma, yuvarlak hücreli sarkoma gibi sözcüklerle adlandırılmışlardır (12, 28). Timomalardaki bu karışıklık, son 20 yıl içinde timus konusundaki çalışmalarla bir ölçüde açıklık kazanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı histogeneze (24), bir kısmı da timusun immünolojideki rolüne aittir (16).

Bu çalışmada amacımız, ender görülen timomaların patolojik ve klinik niteliklerini ortaya koymak ve kürsümüzde tes-

(*) A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Profesörü

(**) A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Asistanı

bit edilen 11 vakayı incelenen literatür ışığı altında ayrıntıları ile bildirmektedir.

Timomaların Sınıflandırılması :

Timomaların ilk sınıflandırılması, 1916 yılında Ewing tarafından yapılmıştır (12). Bu sınıflandırmada timomalar; lenfosarkoma, retikülüm hücrelerinden köken alan kanser, iğ hücreli sarkoma veya migzosarkoma olarak adlandırılmıştır. (Tabla: I). Symmers (35) 1932 de yaptığı sınıflandırmaya, Ewing sınıflandırmasını esas alarak peritelyoma, epitelyoma ve Hodgkin Hastalığı sözcüklerini eklemiştir. 1948 de Lowenhaupt (28); değişik hücreli kanser, yuvarlak hücreli kanser, anaplastik şekil, lenfoid enfiltrasyon, adamantinomaya benzer şekil, timusun Hodgkin Hastalığı, timoma (Lenfosarkoma) olarak bir ayırım yapmıştır. Lowenhaupt'un sınıflandırması, gene bazı timomaları kanser olarak kabul etmekte ve timusun Hodgkin Hastalığına özel olarak yer vermektedir. Ayrıca adamantinomaya benzer şekil diye yeni bir sözcükde ortaya atmaktadır.

1950 yılında Eisenberg ve Sahyoun (II) timomaları, genel olarak kanser ve lenfoma adı altında iki guruba ayırmışlar ve bunlara birde «Karışık Şekil» eklemişlerdir. Sınıflandırmadaki kanser tanısı daha sonraki yıllarda da devam etmiş ve 1956 da Effler ve Mc Cormack (10), Eisenberg ve Sahyoun sınıflandırmasını esas alarak kanser gurubunu lenfoepitelyal ve epitelyal olarak ayırmışlardır. Thomson ve Thackray (37), sınıflandırmalarında kanser sözcüğünü kaldırmışlar ve timomaları eopitelyal (Diferansiye veya Epidermoid), oval veya iğ hücreli, lenfoepitelyoma, granüloamatöz, endiferansiye, lenfoid ve teratomatöz olarak ayırmışlardır.

1957 de Lattes (24), çok değişik açıdan ele aldığı timomaları histogenez ve prognozlarına göre lenfoid, iğ hücreli, epitelyal (Kordonlar ve şeritler yapan şekil), rozet meydana getiren şekil, granüloamatöz ve seminomatöz olarak sınıflandırmıştır. Görüldüğü gibi bu sınıflandırmada ilk kez kanser sözcüğü kullanılmıştır. Andritsakis ve Sommers (I), timus tümörlerini epitelyal (Endiferansiye), retiküler (İğ ve saydam stop-

lazmalı), trabeküler, epidermoid, glandüler, adenoakantomatöz, lenfoid, embriyoner, yağlı, kistik ve hiperplastik olarak sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırmada da yeni bir sözcük olarak adenoakantomatöz deyimini kullanılmıştır.

Son yapılan sınıflandırma, Bernatz ve arkadaşlarına (2) aittir. Basit olarak timomaları; lenfoid, iğ hücreli, mikst ve epitelial olarak ayırmaktadırlar.

Timomaların Görülme Sıklığı :

Timomaların, diğer tümörler içindeki yeri veya görülme sıklığı ile ilgili her hangi bir uygun yazı bulunmadığı için bu konuyu inceleyemedik. Ancak Symmers (35) 1932 yılında 17000 otopsi materyeli üzerinde yaptığı araştırmada, 25 timik tümör bulunduğunu bildirmiştir.

Timomalar erkeklerde daha sık olarak görülürler. Bu oran üç erkeğe karşılık bir kadındır (27). Le Golvan'ın (27) 44 vakalık serisinde, lenfoepitelial grupta kadın/erkek oranı 2/1 dir. Oysa epitelial grupta bu oran 3/1 dir. İncelediğimiz literatüre göre timomalar, yirmi yaşın üzerinde meydana gelmekte ve seksen yaşına kadar görülebilmektedir (20, 27). Yapılan incelemelerde ortalama yaş 47 (27) ve 48 (2) olarak bulunmuştur.

Timomaların Tanınması :

Timomaların % 40 kadarı dispne, öksürük, ağrı ve disfaji belirtilerine sahiptirler. Belirtiler, nedenleri araştırılırken ya da zaman zaman çekilen göğüs filmlerinde bir raslantı olarak bulunabilirler. Örneğin, yayınlanan 44 timoma vakasının 43 ünde timoma tanısı, röntgen incelemesinde verilmiştir (18). Röntgen tanısının dışında timomalar, pnömomediastinografi, torakotomi ve histolojik inceleme ile tanınırlar (8, 24, 25). Myastenili vakalarda, timusla ilgili değişiklikler düşünüldüğü için, göğüsün röntgenolojik olarak incelenmesine gerek vardır (18). Timomalar bazen de otopside raslantı olarak gözlemlenirler. Lattes'in 11 vakasında olduğu gibi (25).

Timomaların histolojik tanısı büyük bir sorun meydana getirmemektedir. Timomaların, lenfoid ve epitelyal belli başlı iki yapısının bilinmesi, tanıyı kolaylaştırır. Ayrıca, timusun gerilediği 14 - 16 yaşından sonraki kişilerde, ön mediastendeki büyümeler akla timomayı getirmelidir.

Timomaların Patolojisi :

Timomalar, timusun normal olarak bulunduğu anterior mediastinumda servikal bölgeye doğru yerleşirler. Bazen timus glandı bir futbol topu büyüklüğüne erişebilir. Yani 1 cm. çapından 20 cm. çapa ulaşanlar vardır. Ağırlığının ise 960 grama ulaşanları bildirilmiştir (25). Genellikle kapsüllüdürler. Çevre organlara yapışıklıklar gösterebildikleri gibi akciğerin spikal kısımlarına dahi yapışabilirler. Nadir olarak retroperitoneal yerleşirler (28). Bir vakada timoma, azigos veni arkasında tespit edilmiştir (7). Lobüllü, antero-posterior yönde yassılaştırmış olabilir. Kesit yüzü, gri, pembe ve sarı renktedir, ince bağ dokusu septaları ile ayrılmıştır. Bazı timomalar nodülerdir (18). Büyük tümörlerde kistik dejeneresans meydana gelebilir ve tümörün büyük kısmını kapsayabilir. Frost'un (15) 67 yaşındaki erkek hastasında perikarda yapışık 8x5 cm. çaplarında, 0.2-0.5 cm. kalınlıkta, içinde yumuşak beyaz madde bulunan yer yer yassı epitelle döşeli bir kist gözlenmiştir. Ayrıca, kist duvarında yassı hücreli kanser sahaları ve timus dokusu bulunmuştur. Lattes (25), bu kistlerin 25 cm. çapa ulaşabilenleri bildirmiştir.

Kalsifikasyon, timomalarda çok sık değilsede rastlanabilir.

Tümörün kenar kısımlarının araştırılmasında, timus dokusu kalıntılarının bulunduğu görülmüştür (25).

Timomaların Mikroskopik Özellikleri :

Timomaların mikroskopik özellikleri, timusu oluşturan değişik elemanlarla yakından ilgilidir. Değişik sınıflandırmalar timus tümörlerinin karışık histolojik yapısını yansıtır niteliktedir. Sınıflandırmaların ışığı altında, timomaların histolojik yapılarını inceliyeceğiz. Timomalarda histolojik tanı, genellikle histolojik olarak egemen elemene göre yapılmaktadır.

I. Lenfoid Tip Timoma :

Diğer histolojik tipler içinde en sık rastlananıdır. Lattes'in serisinde, timomaların % 40'a yakını (25), Bernatz ve arkadaşlarının (2) serisinde ise % 30'u lenfoid tiptedir. Lenfoid tip yaygın bir şekil gösterir ve fibröz septalarla ayrılmış lobüllerden yapılmıştır. Folliküller ve jerminal merkezler yoktur. Arada tek tek ya da az sayıda saydam, bol stoplazmalı, bazen iğ şeklinde epitel hücreleri görülebilir. Hassal korpüskülleri az da olsa görülebilirler. Arada az miktarda retikulin lifleri de bulunabilir.

2. İğ Hücreli Timoma :

Lattes'in serisinde (24, 25) % 24 oranında tesbit edilmiştir. İğ hücrelerinin epitelyal olduğu düşünülmektedir. İğ hücreleri bir bağ dokusundaki gibi dizilebilirler veya girdaplar oluştururlar. Bazı sahalarda kribriform veya mikrokistikdir. İğ hücreli timomalar diğerlerinden daha çok kalsifikasyon, bağ dokusu ve mikro kistleri kapsayabilirler. Bu tip timomalarda myastenide de çok az görülen bir klinik belirtidir (25, 27).

3. Epitelyal Tip Timoma :

Timomaların % 18 kadarını oluşturur (2, 25). Yassı veya kübik karakterdeki epitel hücreleri, lobülün periferik kısımlarında veya damarlar çevresinde şeritler ve kordonlar tarzında dizilirler. Bazen de epitelyal hücreler palizadlar meydana getirirler. Epitelyal hücrelerde mitoz az görülür. Epitel hücrelerinin stoplazmaları saydamdır. Yukarıda da değinildiği gibi, bu tip epitel bazılarında göre myasteniden sorumludur (4, 20). Epitelyal tip, lenfoid tiplerle karışık olarak bulunabilir. Hassal korpüskülleri epitelyal sahalarda görülebilir. Epitelyal sahalarda keratinizasyon odakları bulunmaz.

4. Yalancı Rozet Yapan Tip :

Bu tip timomaya, diğer tipler arasında en az rastlanır. Yalancı rozet yapan timoma, her hangi bir lümen olmaksızın,

merkezi bir kısım etrafında yerleşen epitel hücrelerinden oluşur.

5. Granüloamatöz Tip Timoma :

Bu tip timomada oldukça az görülür. Sadece timusa özgü olan, mediastinal veya periferik lenf bezlerini tutmayan, timik epitelle ilgili olarak, kordonlar veya kistleri kapsayan, histolojik olarak da Hodgkin Hastalığına benzeyen nitelikleri vardır.

Lattes'in serisinde 7 vaka vardır (25). Katz ve Lattes (21) daha sonra 24 granüloamatöz timoma vakası yayınlamışlardır. Bu vakalarda yazarlar aşağıdaki kriterleri uygulamışlardır. a. Lezyon timusta olmalıdır, mediastinal veya periferik lenf bezlerinde hastalık bulunmamalıdır. b. Granüloamatöz konponent, skleroze Hodgkin Hastalığına benzemelidir. Ancak Sternberg - Dorothy - Reed hücrelerinin stoplazmasında PAS + materyel vardır. c. Yassı epitel ile döşeli kistler bulunabilir. d. Nodüler skleroze foküsün ortasında Hassal Korpüskülleri ve timik epitel odakları yer alır.

Keller ve Castleman'da (23), mediastene lokalize 44 Hodgkin Hastalığı vakası bildirmişlerdir. Bu 44 vakanın 10 tanesi sadece timusta, 11'i timusta ve mediasten lenf bezlerinde, 19'u ise sadece mediasten lenf bezlerine lokalizedir.

6. Seminomatöz Tip Timoma :

Timusta, testisin seminomasına veya overin disgerminomasına benzeyen tümörler yayınlanmıştır (20, 25, 31). Bunlara psöydoseminoma benzer tümör, germinoma veya gonositoma adları da verilmiştir.

Iverson (20), 11 timik seminoma vakası yayınlamıştır. Vakalarının birinde Aschheim - Zondek pozitifdir. Histolojik olarak tümör, Hassal Korpüsküllerinden, lenfoid dokudan, yassı epitele benzer epitelden yapılmıştır. Bu yapılar arasında karakteristik yapıyı, yuvarlak lenfoid hücreler, büyük, stoplazmaları saydam ve eozinofilik hücreler meydana getirir. Seminoma sa-

halarında bir kısım hücrelerin epitel hücrelerine benzemesi olağandır.

Yukarda tanımlanan timoma şekilleri dışında, Lattes'in tanımladığı (25) «granüloma ile birlikte atipik epitelyal timoma» vardır. Bu tipte; granüloma, eozinofiller, fokal nekroz ve epitelyal sahalar yer almaktadır. Hücrelerin bir kısmı seminoma hücresi niteliği gösterirler, ve arada Sternberg - Dorothy - Reed dev hücreleri yer alabilir.

Bazen de timomalarda, Gamma - Gandi cisimciklerine benzer cisimcikler bulunabilir (36). Damarlarla ilgili olarak meydana gelen cisimcikler timomalarda nadir bir bulguyu oluştururlar.

Retiküler epitelyoma ise, timik epitelyal retiküler hücrelerin damarlar çevresinde yer almasından meydana gelir (31).

Timomaların Elektron Mikroskopik Yapıları :

Timomaların elektron mikroskopik incelenmesi sonucu, tümörün yapısına giren lenfositlerin, dolanan lenfositlerden ayrılabilirlikleri gösterilmiştir. Retikülum hücrelerinin ise kapsadıkları nükleer ve stoplazmik organelleri bakımından farklı oldukları tesbit edilmiştir. Retiküler hücrelerde stoplazmik lifler ve desmozomların bulunuşu, retiküler hücrelerin epitelyal nitelikte olduğunu göstermektedir (9).

Timoma hücrelerinin stoplazmasında, endokrin tipte sekresyon granüllerinin bulunuşu bazıları tarafından tesbit edilmiştir (29). Bu granüllerin pek az kısmı, insan pankreasının alfa hücrelerinin granüllerine benzemektedir. Kay (22), myasteni ile birlikte timus hiperplazisi, malign epitelyal timoma ve benign kistik timomaların elektron mikroskopik incelenmesini yapmış ve hücrelerde sekretuar granülleri tesbit edememiştir. Oysa sekret granülleri ACTH salgısı ile karakterli timomalarda bulunabilmektedir.

Malign Timomalar :

Sınıflandırmanın incelenmesinden de anlaşılacağı gibi, başlangıçta, sarkomatöz ve karsinomatöz timomalar yayınlan-

miştir. Oysa, sonraları bu sözcükler daha değişik anlamlar kazanmıştır. Bunun nedeni, timomaların daima malign olabilecekleri olasılığından ileri gelmektedir.

Castleman'a göre (4), timomalar embolik metastazlarla yayılmıyorsa, cerrahiden sonra rekürrens gösterebilir veya plevraya küçük enplantasyonlar yapsalar ve çevre dokulara yayılsalar bile malign düşünülmemelidir. Lattes (25), malignitenin kapsadığı anlamın iyi bilinmesine gerek olduğunu hatırlatarak, gerçek timomaların lokal ekstansiyon veya plöral enplantasyon nedeni ile inoperabl ve uzak organ metastazları ile malign olabileceğini söylemektedir. Charpin ve arkadaşları (6), histolojik kriterlere göre malignite tanısı koymanın güçlüğüne belirtmişler ve malign timoma tanısının en iyi şekilde operasyonda konabileceğini düşünmektedirler. Fechner'de (14), klinik olarak timomanın ameliyatta etrafa enfiltre ise malign, yok rezeke edilebilir ise benign olarak adlandırılabilceğini ileri sürmektedir. Yazar, kapsüllü olduğu halde enfiltrasyon gösterenler bulunabileceği için, tümörün rezeke edilebilir olup olmasının önem taşıdığına inanmaktadır.

Guillan ve arkadaşları (17), 1971 yılına kadar, metastaz yapan 11 malign timoma tesbit etmişlerdir. Metastazlar uzak organlara, karın içindeki lenf bezlerine, karaciğere, perikarda, akciğerlere ve kemikleredir (17, 18, 19, 30). Guillan ve arkadaşları (17), kendi vakalarını da ekleyerek 12 vakanın ayrıntılarını ortaya koymuşlar ve iki vakada myasteni tesbit etmişlerdir. 8 vakada epitelyal timoma söz konusudur. Metastaz olan vakalarda hücre atipizmi azdır.

Hale ve Scowen (18), malignite kriterlerini enfiltrasyon ve lokal yayılma timomaları da potansiyel olarak malign kabul etmektedirler.

Timomalarda Klinik Özellikler :

Timomalarda en belli başlı klinik özelliklerden bir tanesi myastenia gravistir. Klinik olarak myasteni, istemli kasların zayıflığı ve çabuk yorulmaları ile karakterlidir. Timoma vakalarının 1/3 ünde myastenia tesbit edilmiştir. Myasteni bazı se-

rilere göre, timomaların % 47 (2), % 21 (25), % 43 (33) ve bir seride de % 34 (27) ünde görülmüştür. Myastenili klinik belirtisi ile gelen 167 hastadan çıkarılan timusların 53 ünde timoma bulunmuştur (18). Bu % 31 gibi bir oran tutmaktadır. Literatüre göre, myastenili hastaların en genci 4.5 ve en yaşlısı 81 yaşındadır. Myasteni 20 yaşından önce görülürse bu timik tümörle ilgili değildir. 40 yaşın üzerinde ise tümör, sık olarak myasteniye eşlik eder (18). Myastenia, timusun lenfoid hiperplazisi ile ilgili olarak da meydana gelebilir (3).

Myastenili ve myastenisiz timomalar arasında histolojik bir ayırım güçtür (18). Ancak Castleman (4), Iverson (20) ve Lattes'in (24) timoma serilerinde lenfoid tip timoma ile myastenia arasında bir ilgi mevcuttur. Ayrıca Castleman (4), büyük saydam sitoplazmalı epitel hücrelerinin myasteni için karakteristik olabileceğini düşünmektedir. Bir seride 88 timoma vakasının 38 inde myasteni bulunduğu bildirilmiştir (33). Bu 38 vakanın 19'u epidermoid, 14'ü lenfoepitelyaldir.

23 myasteni vakasında, yapılan timektomi sonucunda, 2 vaka orta derecede lenfoid hiperplazi, diğer vakalarda ise timus normal veya yağla enfiltre bulunmuştur. 17 normal glandın 12 si hiperplazi göstermiş (3). Bir diğer seride 44 timoma vakasının 15'inde myasteni görülmüştür. Myasteni olan vakalarda iğ hücre tesbit edilmemiştir (27).

Timomalarda Myasteni Dışındaki Klinik Bulgular :

Timomalarda myasteni dışında belirtiler de vardır. Bunlar superior vena kava sendromu, dispne, öksürük, göğüs ağrısı ve disfajidir (24, 25, 28). Bazen de timomalarda her hangi bir belirti bulunmayabilir (25). Bir kısım vakalarda aplastik anemi (24, 28, 34), kilo kaybı, fasyal ödem, intrakranial baskıda artma, sternum üst tarafında kitle, kolay yorulma ve uykuya eğilim tesbit edilmiştir (28). Timomalarda immün yetersizlik ve hipogammaglobulinemi de bulunur (16).

Timomaların Prognozu ve Tedavilerinin Genel Prensipleri :

Timomaların prognozu da ayrı bir öneme sahiptir. Prognozu etkileyen koşulların başında myasteni gelir. Bu konuyu Lat-

tes (25), timik tümörün makroskopik, topoğrafik özelliklerinden çok myasteninin prognozu etkilediği şeklinde belirtmektedir. Prognoz, tümörün kapsüllü olup olmamasına da bağlıdır. Kapsül, timomaların ancak % 10 ununda bulunmaktadır. Kapsülsüz tümörlerde envazyon ve rekürrensler, kapsüllü olanlardan daha sıklıkla rastlanmıştır (25). Charpin ve arkadaşları (6), timomaların mikst tiplerinin rekürrens gösterebilecekleri için malign olabilecekleri kanısındadırlar. Timomalarda 5 yıllık yaşama süresi % 65 tir (27). 40 hasta 20 yıl izlenmiş ve hayatta kalanların ancak dokuzunun hastalıktan öldüğü tesbit edilmiştir (27). Granüloamatöz timomada 5 yıllık yaşama süresi % 79 dur ve inceleme sonunda hastaların çoğu diafragma üzerinde rekürrensler göstermişlerdir (23). Katz ve Lattes (21), tedavi edilen 17 granüloamatöz timomanın 10 nunda 2 ile 9 yıl sonra hastalık belirtilerinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

Timomaların tedavisi cerrahi olmalıdır. Yani cerrahi ilk seçilecek yoldur. Cerrahi uygulanamıyan vakalarda radyasyon bir iyileştirme aracıdır. Önce cerrahi sonra radyasyon belki en iyi yol gibi gelirse de, buna karar vermek yazarların (O. B. ve H. Y.) konusu dışında kalmaktadır.

Le Brigand ve arkadaşları (26), operasyondan sonra mediasteninin, timoma ister benign isterse malign olsun ışınlanmasını öğütlemektedirler.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmamızda arşimizdeki materyalden yararlanılmış ve 1950 - 1974 yılları arasında timoma tanısı almış 11 vaka en son literatürün ışığı altında yeniden gözden geçirilmiştir. Bu materyel; seks, yaş, alınma şekli, histopatolojik bulgular ve tanılara göre timomaların literatürdeki sınıflandırmalarına uygun biçimde gruplandırılmıştır.

BULGULAR

1950 - 1974 yılları arasında, kürsümüze gönderilen cerrahi materyel içinde gözlenen 11 timoma vakası takdim edilmiştir. 2, 3, 4. no.lu tabloların incelenmesinden de anlaşılacağı gibi

vakalarımızın 8'i ameliyat, 3'ü biyopsi materyalidir. Ortalama 3 erkeğe karşılık 1 kadında görülmektedir (8 erkek, 3 kadın).

Yaş dağılımı ise; en çok dördüncü dekadda (6 vaka) görülmekte, diğer yaş guruplarında ise göze çarpar bir özellik bulunmamaktadır.

11 vakanın histopatolojik ayrımı; lenfoid tipte 4 vaka (% 36), lenfoid-epitelyal tipte 1 vaka (% 9,5), epitelyal tipte 5 vaka (% 45), granülomatöz tipte 1 vaka (% 9,5) şeklindedir (Resim: 1, 2, 3, 4). Vakalarımızın klinik ayrıntıları verilmiş ve histopatolojik sınıflandırma, literatürdeki tanımlamalara uygun olarak yapılmıştır (24, 25).

TARTIŞMA

Timomaların değişik şekilde, değişik adlar altında toplanması histolojik olarak kapsadıkları yapılardan ileri gelmektedir. Ayrıca retikülo-epitelyumun lenfosit meydana getirebileceği hususunda göz önünde bulundurulursa, timomaların çoğunda niçin lenfo-epitelyoma sözcüğünün sıklıkla kullanıldığı da anlaşılabilir. Timus hakkında son yirmi yıl içinde, özellikle fonksiyonu ve immünolojideki yeri üzerindeki araştırmalar, timomaların daha iyi anlaşılmasına olanak vermiştir.

Ewing ve diğerleri tarafından, uzun yıllar sarkom ve kanser sözcükleri, timomaları nitelemek için kullanılmıştır. Timomaların malign olmaları konusu da uzun süre tartışılmıştır, veya eski kriterlerin bırakılması uzun zaman almıştır. Zira, timomalardaki malignite kriterleri, timomalı hastaların doğru olarak izlenmeleri sonucu elde edilebilmiştir. Örneğin, tümörlerde envazyon veya çevreye enfiltrasyon, malignitenin kriterleri olarak kabul edilirken, timomalar için malignite kriterleri, tümör embolileri ve metastazlar olarak ele alınmaktadır (4). Geçmiş yıllarda timusun epidermoid kanserlerinden sıklıkla bahsedilirken (38), bunların yerini epitelyal timomalar almıştır. Son zamanlarda kistik timomalardan gelişen yassı hücreli kanser vakaları bildirilmiştir (15, 30). Bu olaylar timik epitelden doğan yassı hücreli kanser olarak kabul edilmiştir (15). Hassal korpüsküllerinden, yassı hücreli kanserlerin meydana gelip

gelmiyeceği tartışma konusudur. Kanımıza göre, eğer timusun yassı hücreli kanseri meydana gelirse, bu daha çok timik epitel ile ilgili olmalıdır.

Timusta, timoma meydana geldikten yıllar sonra, immüno-
lojik yetmezlik, otoimmün hastalıklar ve hipogammaglobulinemi tesbit edilmiştir (16). Hipogammaglobulineminin meydana gelmesi, timus ve bursa sistemlerini ilgilendiren bozukluklar sonucu olabilir. Bundan başka stem hücrelerin defektif olması da ileri sürülmüştür. Özellikle stem hücrelerinde bozukluk olabileceği fikri, timomalarda görülen aplastik anemileri de açıklar niteliktedir (16).

Timomalarda dikkati çeken ikinci konu, granümatöz tipleridir. Yani granümatöz timomamı? yoksa, Hodgkin Hastalığı mı? söz konusudur. Fechner (13), timusta, Hodgkin Hastalığının granümatöz timoma olarak tanımlandığı düşüncesindedir. Lattes (25), granümatöz timoma sözcüğünü primer timoma için kullanmakta ve Hodgkin Hastalığını kabul etmemektedir. Katz ve Lattes (21), 24 granümatöz timomanın sadece timusta lokalize olması gereğini savunmuşlardır. Çünkü, mediasten lenf bezlerinde metastaz varsa bu, Hodgkin Hastalığıdır demektedirler. Yazarlar yaptıkları incelemelerde, Sternberg-Dorothy-Reed hücrelerinin stoplazmasında PAS + materyelin ve endodermik enklüzyonların bulunduğunu göstermişler ve bu hücrelerin atipik olduğunu söylemişlerdir. Sternberg - Dorothy - Reed hücrelerinin epitelyal kökenli olduklarına inanmaktadırlar. Granümatöz timomalarda, Hodgkin Hastalığının aksine, silendirik epitel hücreleri ile döşeli kistlerin, skleroze nodülün ortasında Hassal korpüsküllerinin bulunduğu aynı yazarlar tarafından gösterilmiştir.

Keller ve Castleman (23), timusun granümatöz timomasının, timusun Hodgkin Hastalığı olduğuna inanmaktadırlar. Mediastene lokalize 44 Hodgkin Hastalığı incelemişler, 10 vakanın sadece timusta, 11 vakanın timus ve mediasten lenf bezlerinde, 19 vakanın ise sadece lenf bezlerine lokalize olduğunu tesbit etmişlerdir. Yazarlara göre 44 vakanın, 40 tanesi eklerozan Hodgkin Hastalığıdır.

Timomaların histogenezlerine yukarda yer yer değinilmiştir. Histogenezdeki karışıklık son yıllarda azalmıştır. Bunun nedeni timus lenfositlerinin kökenlerinin açık bir şekilde ortaya konmasıdır. Timus lenfositlerinin kökenleri ile ilgili her hangi bir tartışmaya burada yer verilemedi ise de, bu gün timustaki lenfositlerin epitelyal retikülumdan meydana gelebileceğini kanıtlayanlar da vardır (*). Timus lenfositlerinin epitelyal retikülumdan köken alabileceği düşünülünce, Willis'in (38) timomaları lenfoepitelyal tümörler olarak görmesine hak verilebilir. Çünkü Willis (38), timomaların da nazofarenks veya nazal lenfoepitelyomalara benzediğini, timusun nazofarenks gibi endodermden gelişen organ olduğunu ve bu nedenle timus ve nazofarenks tümörlerinin lenfoepitelyal tümörler olabileceklerini savunmaktadır. Ona göre, timomaların tanısında çok kez hata yapılır. Zira, doğru bir timoma tanısı için mediasten organlarının ve organizmanın diğer yerlerinde de primer tümörlerin bulunup bulunmadığının araştırılması gerekmektedir. Gene Willis (38), lenfoepitelyoma gibi kanserlerin lenfositlerden çok zengin olduklarını ve lenfosarkom olarak adlandırılmış bir timomanın sonradan bir anaplastik lenfoepitelyoma olduğunun anlaşıldığını ileri sürmektedir. Cazal (5), lenfosit enfiltrasyonu için değişik bir görüşe sahiptir ve diferansiyasyon sınırlı ise, lenfositlerin proliferasyonunu kolaylaştıran koşullar uzun süre var olmazsa, tümör epitelyal olarak gelişir demektedir.

Yukardaki bilgilerin ışığı altında seminomaların histogenezini aydınlatmak güçtür. Ancak seminomaların, özel olarak timusta da yerleşseler de teratomlardan geliştikleri kabul edilmektedir (4, 20, 25, 32). Yazarlar (4, 20, 32) jerm hücrelerinin genital çıkıntıya, vitellus kesesinden dorzal mezanter boyunca giderken, organizmanın başka yerlerine de gidebileceğini ileri sürmektedirler. Aslında genel kanı da bu yöndedir ve pineal glandın seminomatöz tümörleri de bu şekilde izah edilmektedir (**).

(*) Auerbach, R.: Morphogenetic Interactions in the Development of the Mouse Thymus Gland. ve Developmental Biol. 3: 336, 1961.

(**) Borden, S., Weber, L., Toch, R. ve Wang, C. Am. J. Di. Child, 126: 214, 1973. —)

ÖZET

1950 - 1974 yılları arasında, Kürsümüz cerrahi materyelleri arasında 11 timoma vakası bulunmuştur. Bunların 8'i ameliyat, kalanı ise biyopsi materyelidir. Seks dağılımı ise 3 erkeğe karşılık 1 kadındır. En çok görülme yaşı dördüncü dekadıdır.

Vakalarımızın histolojik dağılımında: 4 (36%) Lenfoid tipde, 5 (45%) Epitelyal tipde, Lenfoid - Epitelyal (Mikst) ve Granülomatöz tiplerde ise birer vaka vardır.

Timomaların değişik şekilde, değişik adlar altında toplanması, değişik histolojik yapıların bir arada bulunmasından ileri gelir. Biz vakalarımızın sınıflandırmasında Lattes'in (24) sınıflandırmasını esas olarak aldık.

Timomalar, çevre dokulara invazyon ve infiltrasyon yapmış ise klinik olarak malign kabul edilmelidir.

Timomalarda, granülomatöz timoma ile Hodgkin Hastalığının karışması sorunu vardır. Bir timomaya granülomatöz timoma diyebilmek için, tümörün sadece timusda olması, yakın lenf bezlerinde de aynı anda aynı lezyonun bulunmaması ve orijin olarak epitelyal olduğu düşünülen Sternberg - Dorothy - Reed hücrelerinde PAS + materyelin bulunması gerekir.

SUMMARY

Studying retrospectively the surgical specimens in our Department from 1950 - 1974 we have found eleven thymomas, 8 of which are surgical specimens and the rest are biopsies. The ratio of the distribution of the sex is 3 to 1 in favour of male. The tumour where it's most frequently seen, is the fourth decade.

The histologic diagnosis of thymomas is distributed as follows: 4 Lymphocytic type (36%), 5 Epithelial type (45%), 1 Mixt type (Lymphoid-Epithelial) and 1 Granulomatous type.

The difference between the names and description about the thymomas come from the mixt cellular composition of the tumor and from the different elements of the thymus itself. The classification used in our series is based on Lattes (24).

Current view for malignant thymomas are invasive in nature and they may be encapsulated or they may not.

Another difficulty is to diagnose a thymoma whether it's granulomatous type or Hodgkin's Disease. The description of granulomatous type thymoma needs some limitations such as the location in thymus itself; without any evidence of invasion of peripheral lymph nodes, and PAS positive material in Sternberg-Dorothy-Reed cells must have been thought epithelial in origin.

KAYNAKLAR

- 1 — ANDRITSAKIS, G. D., SOMMERS, S. C. : Criteria of Thymic Cancer and Clinical Correlations of Thymic Tumors, *J. Thor Surg.* 37: 273, 1959.
- 2 — BERNATZ, P. E., HARRISON, E. G., CLAGETT, D. T. : Thymoma: A Clinicopathologic Study. *J. Thor Surg.* 42: 424, 1961.
- 3 — BRAYN, A. L., MC. DONALD, J. R., CLAGETT, D. T. : Comparison of Thymic Hyperplasia in Myastenia Gravis and Exophthalmic Goiter. *Arch. Path.* 46: 212, 1948.
- 4 — CASTLEMAN, B. : Tumor of the Thymus Gland. *Atlas of Tumor Pathology.* 5: 19, 1955.
- 5 — CAZAL, P. : Anatomie Pathologique des Tumeurs Thymiques. *Poumon Coeur.* 23/8 (925-935), 1967.
- 6 — CHARPIN, J., DOR, J., PAYAN, H., GAYRARD, P., LOGEFAIT, H., MOUTAFIAN, M. : Diagnostic et Pronostic des Tumeurs Thymiques de L'Adulte. (Apropos de 28 Cas). *Poumon Coeur.* 23/8 (961-973), 1967.
- 7 — COOPER, G. N., NARODICK, B. G. : Posterior Mediastinal Thymoma. Case Report. *Thoracic Cardiovasc. Surg.* 83: 561, 1972.

- 8 — COURY, C., REICHEN, C. : Diagnostic Clinique et Paraclinique des Tumeurs de la Loge Thymique. *Gazmed. Fr.* 76/6 (1107-1118), 1969.
- 9 — CYRIL, T. : Thymoma. An Ultrastructural Study. *Cancer* 28: 1171, 1968
- 10 — EFFLER, D. B., MC. CORMACK, L. J. : Thymic Neoplasms. *J. Thor Surg.* 31: 60, 1956.
- 11 — EISENBERG, S. T. and SAHYOUN, P. F. : Mixed Tumors of the Thymus Criteriator their Differentiation and their Radiotheurapeutic Response. *Arch. Path.* 49: 404, 1950.
- 12 — EWING, J. : Thymus and its Tumors Report of 3 Cases of Thymomas. *Surg. Gynec. Obst.* 22: 461, 1916.
- 13 — FECHNER, R. E. : Hodgkin's Disease of the Thymus. *Cancer* 23: 16, 1969.
- 14 — FECHNER, R. E. : Recurrence of Noninvazive Thymomas Report of Four Cases and Review of Literature. *Cancer* 23: 1423, 1969.
- 15 — FROST, J. L. : Mediastinal Squamous Cell Carcinoma Arising From Thymic Epitelium. *Lab. Invest.* 30: 397, 1974.
- 16 — GABRIELSEN, A. E., GOOD, R. A. : Thymoma. *Annals. Inter. Med.* 65: 607, 1966.
- 17 — GUILLAN, R. A., ZELMAN, S., SMALLEY, R. L., IGLESIAS, P. A. : Malignant Thymoma Associated with Myastenia Gravis and Evidence of Extrathoracic Metastases. An Analysis of Published Cases and Report of a Case. *Cancer* 27: 823, 1971.
- 18 — HALE, J. F. and SCOWEN, E. F. : Thymic Tumours, Their Association with Myastenia Gravis and their Treatment by Radiotherapy. Lloyd-Luke (Medical Books) LTD, London, 1967.
- 19 — HELLWIG, C. A. : Malignant Thymoma Clinical Pathological Study of Eight Cases. *Surg. Gynec. Obst.* 73: 851, 1941.
- 20 — IVERSON, L. : Thymoma. A Review and Reclassification. *Am. J. Path.* 32: 695, 1956.
- 21 — KATZ, A. and LATTES, R. : Granulomatous Thymoma or Hodgkin's Disease of Thymus. *Cancer* 23: I, 1969.
- 22 — KAY, S. : Comparative Ultrastructural Studies on Three Thymic Lesions. *Arch. Path.* 90/5 (416-422), 1970.
- 23 — KELLER, A. R. And CASTLEMAN, B. : Hodgkin's Disease of the Thymus Gland.

- 24 — LATTES, R. : JONAS, S. : Pathological and Clinical Features in 80 Cases of Thymoma. *Bull. N.Y. Acad. Med.* 33: 145, 1957.
- 25 — LATTES, R. : Thymoma and Other Tumors of the Thymus. *Cancer* 15: 1224, 1962.
- 26 — LE BRIGAND, H., MERLIER, M., LEVASSEUR, P. et ROJAS, M. A. : A Propos des Thymomes Envahissants. *Lyon Chir* 67: 277, 1971.
- 27 — LE GOLVAN, D. : Thymoma: A Clinicopathologic Study of Forty - Four Cases. *Lab. Invest* 30: 380, 1974.
- 28 — LOWENHAUPT, E. : Tumors of the Thymus in Relation to the Thymic Epithelial Anlage. *Cancer I*: 547, 1948.
- 29 — MACADAM, R. F. And VETTERS, J. M. : Fine Structural Evidence For Hormone Secretion by A Human Thymic Tumour. *J. Clin. Path.* 22/4 (407-409), 1969.
- 30 — MINKOWITZ, S., SOLOMON, L., NICASTRI, A. U. : Cytologically Malignant Thymoma with Distant Metastasis. *Cancer* 21: 426, 1968.
- 31 — POPE, R. H. And OSGOOD, R. : Reticular Perithelioma of the Thymus. *Am. J. Path.* 29: 85, 1953.
- 32 — PUGSLEY, W. S., CARLETON, R. L. : Germinal Nature of Teratoid Tumors of Thymus. *Am Arch. Path.* 56: 341, 1953.
- 33 — HOLMES SELLORS, T., THACKRAY, A. C. And THOMSON, A. D. : Tumours of the Thymus. A Review of 88 Operation Cases. *Thorax* 22/3 (193-220), 1967.
- 34 — SCHIMID, J. R., KIELY, J. M., HARRISON, E. G. Jr., BAYRD, E. D., PEASE, G. L. : Thymoma Associated with Pure Reed-Cell Agensis. Review of Literature and Report of 4 Cases. *Cancer* 18: 216, 1965.
- 35 — SYMMERS, D. : Malignant Tumors and Tumor-Like Growths of the Thymic Region. *Ann. Surg.* 95: 544, 1932.
- 36 — TEDESCHI, L. G., SHERMAN, J. D. And TEDESCHI, C. G. : Solero-siderotic Granulomatous in Thymoma. *Arch. Path.* 80: 235, 1965.
- 37 — THOMSON, A. D. And THACKRAY, A. C. : The Histology of Tumors of the Thymus. *Brit. J. Cancer II*: 348, 1957.
- 38 — WILLIS, R. A. : Pathology of Tumors. London, Butterworth and Co (Publishers) Ltd, 1948. Chapter 37.