

TİMOMA VE İYİ DİFERANSİYE TİMİK KARSİNOMLARDA HISTOPATOLOJİK KRİTERLER EŞLİĞİNDE BCL-2 PROTEİNİNİN AYIRICI TANIDAKİ ROLÜ

Yard. Doç. Dr. Mine HEKİMGİL*, Uz. Dr. Semin AYHAN*, Yard. Doç. Dr. Aydın İŞİSAĞ**, Prof. Dr. Saliha SOYDAN*,
Uz. Dr. Funda YILMAZ*

ÖZET: Çalışmada, Müller-Hermelink sistemine göre sınıflandırılmış, beş kortikal, iki kortikal hakim (organoid), üç mikst ve üç medüller tipte olmak üzere toplam 13 timoma ve dört iyi diferansiye timik karsinomda immünohistokimyasal yöntemle bcl-2 proteininin dağılımı ve ayırıcı tanidaki rolü araştırılmıştır. Bcl-2 proteini medüller tipteki üç olgunun üçünde de iğsi epitelyal hücrelerde kuvvetli pozitiflik vermişti. Mikst timomalarda ise iğsi epitelyal hücreler pozitif iken, kortikal timik epitel özellikleri taşıyan hücreler negatif bulunmuştur. Kortikal ve organoid histolojik tipler ile iyi diferansiye timik karsinomlarda epitelyal hücrelerde pozitiflik saptanmamıştır. Zemin lenfositleri incelendiğinde, medüller ve mikst timomalara kıyasla kortikal timomaların çoğunluğu, organoid timomalar ve iyi diferansiye timik karsinomlarda daha yoğun bcl-2 pozitifliği dikkati çekmiştir. Literatür bulguları ışığında, medüller ve mikst tip timomaların diğer histolojik tiplerden ayırıcı tanısının yapılmasının prognostik önemi anlaşılmaktadır ve bcl-2 proteininin ayırıcı tanıda yardımcı olması amacıyla tüm timoma olgularında immünohistokimyasal yöntemlerle çalışılmasının yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Timoma, iyi diferansiye timik karsinom, immünohistokimya, bcl-2 proteini.

SUMMARY: THE ROLE OF BCL-2 PROTEIN IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THYMOMAS AND WELL-DIFFERENTIATED THYMIC CARCINOMAS IN RELATION TO HISTOPATHOLOGIC CRITERIA. In the study, four well-differentiated thymic carcinomas and 13 cases of thymoma, classified as five cortical, two predominantly cortical (organoid), three mixed, and three medullary type according to Müller-Hermelink system were studied with immunohistochemical techniques for the expression of bcl-2 protein and its role in differential diagnosis. Bcl-2 protein was strongly positive in the spindle cells of all three cases of medullary thymomas. In mixed thymomas, the spindle epithelial cells showed bcl-2 expression and the cells with features of cortical type epithelia were nonreactive. No staining was identified in cortical and organoid type thymomas and well-differentiated thymic carcinomas. Evaluation of the background lymphocytes revealed stronger bcl-2 protein expression in most of the cortical thymomas, organoid thymomas, and well-differentiated thymic carcinomas in comparison to medullary and mixed subtypes. In the light of literature, the prognostic importance of the differential diagnosis of medullary and mixed type thymomas from other histologic subtypes is well understood and it is postulated that an immunohistochemical study for bcl-2 protein expression in all cases of thymomas will be helpful for this differential diagnosis.

KEY WORDS: Thymoma, well-differentiated thymic carcinoma, immunohistochemistry, bcl-2 protein.

GİRİŞ

Bcl-2 protoonkogeni, esas olarak iç mitokondrial membranda yer alan programlanmış hücre ölümünü bloke eden 24 kd'luk bir proteini kodlar (1). Hockenbery ve ark. (2), hormon veya büyüme faktörlerinin hiperplazi ve involüsyonu kontrol altında tuttuğu bez epitellerinde, deri ve barsak gibi uzun yaşam süreli stem hücrelerle karakterli kompleks diferansiasyon gösteren epitellerde ve nöronlar gibi postmitotik hücrelerde bcl-2 proteininin varlığını vurgulamışlardır. Bcl-2 proteini immünohistokimyasal olarak lenfoid dokuda yoğun olarak çalışılmış, lenf nodüllerindeki germinal merkezleri saran follikül manşet hücrelerinde ve timik medulladaki T hücrelerde saptanmış (2), LeBrun ve ark. (3) fetal timik medulla ve nadiren de korteks hücrelerinde bcl-2 pozitifliğini göstermişlerdir.

Timik epitelyal hücrelerden köken alan, değişken sayılarda benign lenfoid hücrelerin de eşlik ettiği timomalar için bugüne dek çok sayıda histolojik sınıflandırma geliştirilmiş ve bunlardan en sık kullanılan alanı bulanlar, tümör içindeki lenfosit ve epitelyal hücre oranına dayanan sınıflandırmalar olmuştur (4, 5, 6, 7). Epitelyal hücre komponentinin morfolojik özelliklerini temel alan Müller-Hermelink ve ark. (8, 9, 10) tarafından geliştirilmiş olan sınıflandırmayı kullanan serilerde histolojik tipler ve klinik davranış arasında uyum bulunmuştur (11, 12, 13).

Hematolojik maligniteler için özellikle folliküler lenfomalarda, parafin kesitlerde immünohistokimyasal inceleme ile bcl-2 proteini pozitifliğinin saptanması ayırıcı tanıda yardımcı bir yöntem olarak kabul edilmiştir (14, 15). Timomalarda ise bugüne dek yalnızca Brocheriou ve ark. (16) tarafından çalışılmış ve bcl-2 ile medüller diferansiasyonun ayırd edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada, literatür bulguları eşliğinde 13 timoma ve 4 iyi diferansiye timik karsinomda bcl-2 proteininin dağılımı ve ayırıcı tanidaki rolü araştırılmıştır.

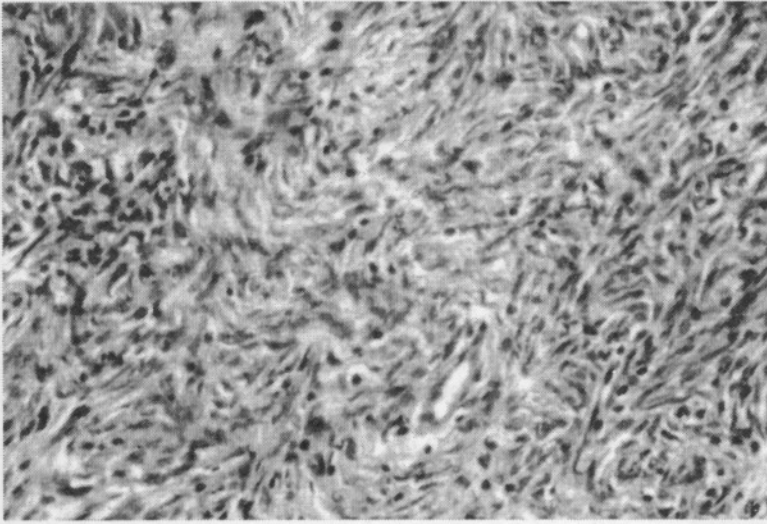
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 1984-Temmuz 1996 tarihleri arasında EÜTF Patoloji Anabilim Dalında timik epitelyal tümör tanısı almış toplam 17 olgu katılmıştır. Olgular 25-65 yaş arasında (ortalama yaş 49) 6 kadın ve 11 erkek hastadan oluşmaktadır. Olguların arşivdeki hematoksilen-eosin boyalı preparatları tekrar histopatolojik değerlendirmeye alınmış, Müller-Hermelink sistemine (8, 9, 10) göre yeniden sınıflandırılmıştır. Bu sisteme göre neoplastik epitelyal hücreler normal timustaki eşdeğerleri ile kıyaslanarak, timomalar, kortikal tip, kortikal hakim (organoid) tip, mikst tip ve medüller tip olarak dörde ayrılmıştır.

Olguların tümünde arşivde yer alan formalin tesbitli, parafine gömülü doku bloklarından hazırlanan kesitlere immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Polilizin kaplı hazır preparatlara (Menzel-Glaser, Almanya) 5 µ kalınlıkta kesitler alınmış ve her olgu için bir seri negatif kontrol kesidi ha-

* Patoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir

** Patoloji Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa



Resim 1. Medüller timomada storiform patern gösteren iğsi neoplastik epitelyal hücreler ve seyrek matür lenfosit infiltrasyonu (HEEx400).

zırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak önceden pozitifliği bilinen lenfoid doku hiperplazisi gösteren bir tonsil kesidi kullanılmıştır. Ayrıca bir normal timus ve bir folliküler hiperplazi gösteren timus olgusu da immünohistokimyasal inceleme-ye dahil edilmiştir.

İmmünohistokimyasal inceleme için bir gece 60°C ısıda etüvde tutulan kesitler, ksilol ve azalan konsantrasyonlarda alkol takibi ile rutin deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemine tabi tutulduktan sonra, 0.01 M sodyum sitrat tamponu (6.0 pH) içinde beşer dakikadan iki kez mikrodalgaya alınmışlardır. Preparatlar oda ısısına ulaştıktan sonra, bcl-2 proteinini saptamak amacıyla sentetik bir polipeptide karşı geliştirilmiş predilue monoklonal antikor (Dako, Danimarka) ile 30 dakika inkübe edilmiştir. Negatif kontroller ise bu basamakta TRIS tamponunda (TBS) tutulmuştur. İmmün boyama için hazır kit (LSAB2, Dako, Danimarka) ile streptavidin-biotin, alkalen fosfataz yöntemi uygulanmıştır. İnkübasyonları takiben her basamak arasında kesitler TBS tampon ile ikişer kez 10'ar dakika yıkanmıştır. Son basamakta kromojen solüsyon olarak new-fuchsin (Kod no. Dako, Danimarka), ardından nuklear zıt boya boyanması için Mayer hematoksilen kullanılmış ve kesitler sulu kapatma vasatı ile kapatılmıştır.

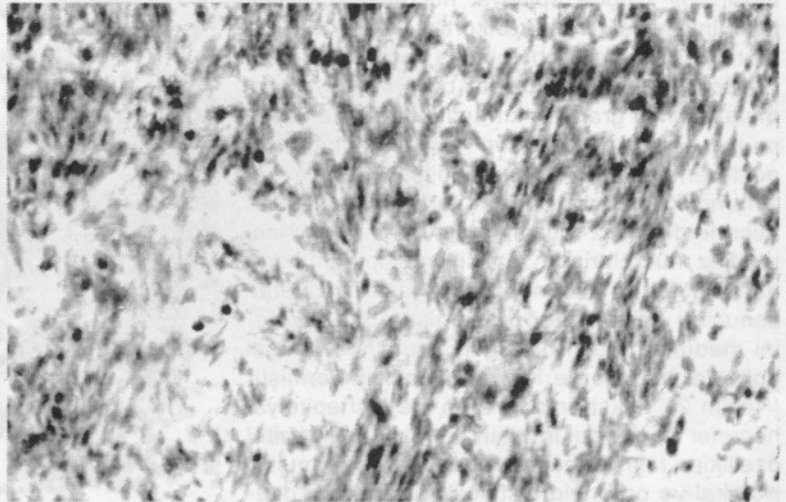
İmmünohistokimyasal inceleme sonucunda ele alınan hücre kompartmanının % 1-50'si pozitif reaksiyon veriyorsa 1+, % 50-75'i için 2+ ve % 75-100'ü için 3+ şeklide değerlendirme yapılmıştır. Her olgu için epitelyal ve lenfoid olmak üzere iki hücresel kompartman ayrı olarak incelenmiştir.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 13 timoma olgusu Müller-Hermelink sistemine (8,9,10) göre sınıflandı-

rıldığında, beşi kortikal tip, ikisi kortikal hakim (organoid) tip, üçü mikst tip ve üçü medüller tipte gruplandırılmıştır. Kortikal timomalarda neoplastik epitelyal komponenti, morfolojik olarak normal timus korteksindekileri andıran, veziküler kromatin ağı içeren, yuvarlak ya da oval nukleuslu, merkezde yer alan belirgin nukleollu orta ve büyük boyutta hücreler oluşturmuştur ve olguların tümünde lenfosit infiltrasyonu yoğun bulunmuştur. Bir olguda fibröz kapsül altında normal timus doku bileşkesinde Hassall korpüslerinin andıran bir epitelyal hücre kümesi dikkati çekmiştir. Medüller timomalarda ise aksine nukleolleri belirsiz, çoğunlukla iğ şeklinde nukleuslara sahip, küçük ve orta boy timik medulla hücrelerine benzer iğsi hücreler neoplastik epitelyal komponenti oluşturmuş, matür lenfositler ise nadir ya da orta derecede saptanmıştır. Bir olguda belirgin storiform patern dikkati çekmiştir (Resim 1). Mikst timomaya sahip üç olgudan birinde hem medüller, hem de kortikal tipte vurgulanan epitelyal komponentler yaklaşık eşit oran-

larda belirsiz sınırlarla geçiş göstermiş, arada alandan alana değişen oranlarda, kortikal epiteli andıran epitel barındıran odaklarda daha da yoğunlaşan matür lenfositler tesbit edilmiştir. Diğer bir olguda lenfositten zengin kortikal tip epitele benzer epitelyal komponent tümöre hakim olup, yaygın odaklar halinde oval ya da iğ şeklinde hücreleri barındıran lenfositten fakir küçük yuvalar tarzında medüller komponent saptanmıştır. Bir olguda ise her iki epitelyal komponent tümörün farklı lobüllerinde izlenmiştir. Olguların hiçbirinde Hassall korpüskülü bulunmamıştır. İki olguda ise ince fibröz bağ dokusu septaları ile birbirinden ayrılmış, lenfositten zengin, az sayıda kortikal tip epitel hücrelerini içeren alanların hakim olduğu, normal timusu andıran histoloji saptanmış ve bu olgular lenfositten hakim (organoid) tip timoma olarak sınıflandırılmışlardır. Bu



Resim 2. Medüller timomada iğsi epitelyal hücrelerde kuvvetli bcl-2 pozitifliği (streptavidin-biotin, alkalen fosfataz x400).

TABLO 1. MÜLLER-HERMELINK SİSTEMİNE GÖRE SINIFLANDIRILAN OLGULARDA BCL-2 İMMÜN BOYAMA SONUÇLARI

OLGU SAYISI	HİSTOPATOLOJİK TİP	EPİTELYAL HÜCRELER	LENFOİD HÜCRELER
1	MEDÜLLER	3+	2+
2	MEDÜLLER	3+	2+
3	MEDÜLLER	3+	2+
4	MİKST	medüller ep. 3+	2+
5	MİKST	medüller ep. 3+	2+
6	MİKST	medüller ep. 3+	2+
7	ORGANOİD	-	3+
8	ORGANOİD	-	3+
9	KORTİKAL	-	3+
10	KORTİKAL	-	3+
11	KORTİKAL	-	3+
12	KORTİKAL	-	2+
13	KORTİKAL	-	2+
14	İYİ DİF. TİMİK CA.	-	3+
15	İYİ DİF. TİMİK CA.	-	3+
16	İYİ DİF. TİMİK CA.	-	3+
17	İYİ DİF. TİMİK CA.	-	2+

iki olguda küçük büyütmede daha soluk olarak izlenen mikroskobik medüller adalarda nadir Hassall korpüskülü tesbit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen dört olgu ise iyi diferansiye timik karsinom histolojisinde bulunmuştur. Bu olgularda solid adalar oluşturan epitelyal hücreler görünüme hakim olup, lenfositler nadir olarak izlenmiştir. Olguların tümünde septalar boyunca ve perivasküler boşluklar çevresinde epitelyal hücrelerde yer yer ya da yaygın palizatik dizilim dikkati çekmiştir. Neoplastik epitelyal hücreler kortikal timomalara kıyasla daha küçük çaplı, nukleoller belirsiz, sitoplazmaları berrak olarak izlenmiş, üç olguda fokal sitolojik atipi tesbit edilmiştir. Olguların hiçbirinde keratinizasyon ve Hassall korpüsküllerini andıran yapılar izlenmemiştir. Bir olguda epitelyal hücrelerde nukleol belirginleşmesi ile birlikte kortikal özellikler saptanmış ve lenfositler bu odakta yoğunlaşmıştır.

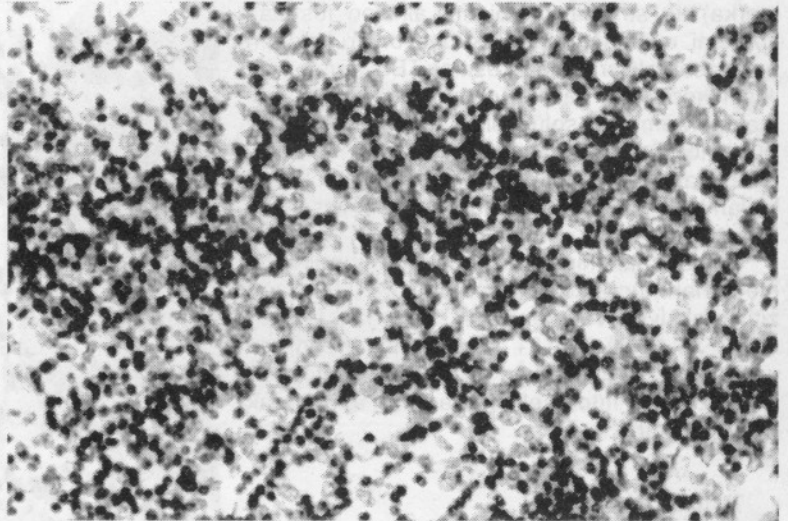
Bcl-2 proteini ile pozitif boyanma sitoplazmalarda ince granüler kırmızılık şeklinde görülmüştür. Normal tonsil ve folliküler hiperplazi gösteren timus dokularında folliküllerin manşet zonundaki hücrelerde ve nadir interfolliküler hücrelerde bcl-2 pozitif bulunurken, germinal merkez hücrelerinde reaksiyon saptanmamıştır. Olguların immünohistokimyasal inceleme sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir. Bcl-2 proteini medüller tipteki üç olgunun üçünde de iğsi epitelyal hücrelerde kuvvetli pozitiflik vermiştir (Resim 2). Mikst timomalarda ise iğsi epitelyal hücreler pozitif bulunurken, kortikal timik epitel özellikleri taşıyan hücreler negatif saptanmıştır. Kortikal ve organoid histolojik tipler ile iyi diferansiye timik karsinomda epitelyal hücrelerde pozitiflik saptanmamıştır. Medüller ve mikst ti-

momalarda zemin lenfositleri % 50-75 oranında bcl-2 pozitif iken, kortikal timomaların çoğunluğu (3/5) (Resim 3), organoid timomalar (2/2) ve iyi diferansiye timik karsinomlarda (3/4) zemin lenfositlerinin % 75-100'ü bcl-2 ile reaksiyon vermiştir. Mikst timoma olgularındaki reaksiyon medüller ve kortikal alanlardaki lenfositler arasında farklılık göstermemiştir.

TARTIŞMA

Timomalar üzerinde bcl-2 proteini ile yaptığımız immünohistokimyasal inceleme sonucunda medüller ve mikst timomaların iğsi neoplastik epitel komponentinde bcl-2 pozitifliği saptanırken, lenfosit hakim organoid tip, kortikal tip ve mikst tip timomaların kortikal tipteki epitelyal hücrelerinde bcl-2 kesin olarak negatif bulunmuştur. Bcl-2 timomalarda bugüne dek yalnızca Brocheriou ve ark. larının (16) bir çalışmasında araştırılmış, iğ hücreler timomalarda bcl-2 proteini iğ hücre popülasyonunun tümünde saptanırken, kortikal timomalar ile mikst timomaların kortikal özellikler gösteren alanlarındaki epitelyal hücrelerde hiçbir pozitiflik bildirilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları bizim bulgularımıza tamamiyle paralellik göstermektedir. Hockenbery ve ark. (2) normal timuslarda bcl-2'nin yalnızca lenfositlere sınırlı olduğunu saptamışlar, epitelyal hücrelerde reaksiyon görmemişlerdir. Ancak daha sonra LeBrun ve ark. (3) fetal timik medullanın çoğu epitelyal hücrelerinde ve fetal timik korteksin nadir hücrelerinde bcl-2 proteininin varlığını göstermişlerdir. Fetal dokularda saptanan bu bulgu neoplastik medüller tip epitelyal hücrelerde bcl-2 proteininin pozitifliğini açıklamaktadır.

Olgularımızda medüller ve mikst timomalarda zemin lenfositlerinin % 50-75'i bcl-2 pozitifdir. Brocheriou ve ark.



Resim 3. Kortikal timomada epitelyal hücrelerde reaksiyon görülmezken, zemin lenfositlerde yoğun bcl-2 pozitifliği (streptavidin-biotin, alkalen fosfatazx400).

(16) lenfositlerin sayıca çok az olduğu ve epitelyal komponent içinde seyrek dağılım gösterdiği medüller timoma olgularında bcl-2 proteininin lenfositlerde de yoğun reaksiyon verdiğini, kortikal timomalarda ise epitelyal komponent yanı sıra lenfosit popülasyonunun da negatif olduğunu, ancak nadir birkaç lenfositte pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise beş kortikal timoma olgusunun üçünde bcl-2 lenfositlerin % 75-100'ünde, kalan ikisinde ise % 50-70'inde pozitif bulunmuştur. Ayrıca mikst timoma olgularındaki reaksiyon, medüller ve kortikal alanlardaki lenfositler arasında farklılık göstermemiştir. Brocheriou ve ark.larının (16) çalışmasında olgular arasında lenfosit hakimiyeti gösteren organoid timoma ve iyi diferansiye timik karsinom bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda ise iki organoid timoma ve dört iyi diferansiye timik karsinom olgusu incelenmiştir. Organoid timoma olgularının her ikisi ve iyi diferansiye timik karsinomların üçünde zemin lenfositlerinin % 75-100'ü bcl-2 protein ile reaksiyon vermiş, diğer iyi diferansiye timik karsinom olgusunda ise lenfositlerin % 50-75'inde reaksiyon izlenmiştir. Lenfosit zengin organoid tip timomalarda da lenfositlerin yoğun pozitiflik göstermesinin, kortikal timomalardaki reaksiyonla birlikte anlamlı olduğu kanısındayız.

Hockenbery ve ark. (2) normal timusta kortikal ve medüller bölgelerde timositlerin bir seri halinde matürasyon evreleri gösterdiğini bildirmişlerdir. Kortesteki timositlerin çoğunluğu bcl-2 negatif olup yalnızca nadir birkaç hücrenin pozitif olduğunu vurgulamışlardır. Korteks ve medulla arasındaki jukstamedüller bileşkeden başlayarak soluk boyanmış timositlerin görülmeye başlandığını, medüllada ise timositlerde yoğun bcl-2 boyanmasının görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar, bu dağılımın timositlerin T hücre reseptörü dağılımına paralellik gösterdiğini, kortekte CD4(+), CD8(+) T hücre prekürsörlerinin yer aldığını, bu timositlerin çoğunun apoptozis yoluyla ortadan kalktığını, az bir kısmının ise medüllada matürasyona giderek CD4(+), CD8(-) veya CD4(-), CD8 (+) T hücrelere dönüştüğünü öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla lenf nodüllerinin germinal merkezlerinin ve timus korteksinin, lenfositlerin selektif apoptozis gösterdiği odaklar olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu organlarda bcl-2'nin matür, uzun yaşam süreli lenfositlerin bulunduğu odaklara sınırlı olarak saptandığını bildirmişlerdir. Bu teoriden yola çıkarak bcl-2 pozitif timositlerin normal timusta medüllada yoğunlaşması anlamlıdır. Çalışmamıza dahil edilen bir normal timus dokusunda da benzer şekilde bcl-2 medula hücrelerinde yoğun, kortekte negatif saptanmıştır. Folliküler hiperplazi gösteren bir timusta da kortekte yer alan genişlemiş folliküllerin manşet zonunda yoğun pozitiflik ve germinal merkezlerde negatiflik görülmüş, bu görünüm tamamıyla folliküler hiperplazi gösteren lenf nodüllerine benzetilmiştir.

Brocheriou ve ark.larının (16) timomalar üzerine yaptığı çalışmada kortikal, mikst ve medüller timomalardaki dağılım paterni normal timustakini andırmaktadır. Bizim çalışmamızın sonuçlarında ise lenfosit dağılımı açısından bir paralellik söz konusu değildir. Bulgularımız ışığında, Brocheriou ve

ark.larının (16) vurguladıklarının aksine neoplastik timomalarda eşlik eden lenfositlerin kortikal ve medüller timosit ayrımı olmaksızın, apoptozisle sonlanmayan, uzun yaşam süreli lenfositlerden oluştuğu, bunun belki de neoplastik epitelyal hücrelerden salgılanan sitokinlerden kaynaklanmış olabileceği, ya da timomaların kortikal ve organoid tipleri de dahil olmak üzere tümünde timositlerin de neoplastik sürece katıldıkları sonucuna ulaşılmıştır. Bu konu, frozen kesitlerde CD4 ve CD8 reseptörleri eşliğinde T ve B hücre belirleyicileri ve bcl-2 antikorı ile yapılacak çift immünohistokimyasal boyamalar ile zemin lenfositlerinin natürünün ve T lenfositlerinin matürasyon düzeyinin belirginleştirilmesi ile aydınlatılabilecektir.

Bcl-2'nin hücre sürvisini sağladığı ve neoplastik transformasyon ile sonlanan bir daimi yaşama neden olduğu bugün için iyi bilinmektedir (1). Çalışmamızdaki bulgular eşliğinde değerlendirildiğinde, timomaların bir grubunda bcl-2 proteininin folliküler lenfomalardakine (14,15) benzer şekilde neoplastik süreci başlatan bir onkogen olarak rol oynadığı ve medüller tip timomalar ile mikst tip timomalarda iğsi hücre popülasyonunu belirginleştirerek ayırıcı tanıda yardımcı olduğu düşünülmüştür. Timomalarda Müller-Hermelink sınıflandırma sistemini kullanarak prognozla korelasyon gösteren geniş serili çalışmalarda (11,12,13), medüller ve mikst tipteki timomaların genellikle kapsüllü olduğu ve organoid ile kortikal tiplerin hem invazyon oranının (% 50) hem de myastenia gravis riskinin (%72) yüksek olduğu gösterilmiştir. En yüksek invazyon insidansı ise iyi diferansiye timik karsinomlarda bulunmuş, olguların tümünde mikroskobik, % 81'inde ise cerrahi işlem sırasında makroskobik invazyon saptanmıştır (13). Bu literatür bulguları ışığında, medüller ve mikst tip timomaların diğer histolojik tiplerden ayırıcı tanısının yapılmasını prognostik önemi anlaşılmaktadır ve bcl-2 proteininin ayırıcı tanıda yardımcı olması amacıyla tüm timoma olgularında immünohistokimyasal çalışılmanın yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348:334-6.
2. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6961-5.
3. LeBrun DP, Warnke RA, Cleary ML. Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am J Pathol* 1993;142:743-53.
4. Lattes R. Thymoma and other of the thymus. An analysis of 107 cases. *Cancer* 1962;15:1224-60.
5. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma A clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976;37:229-49.
6. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In: *Atlas of tumor pathology, Second series*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976:34-161.
7. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43.
8. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: Relation of epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of the thymus. *Wichows Arch [A]* 1985;407:119-49.
9. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, et al. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Wichows Arch [A]* 1985; 408:143-61.
10. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epit-

- helial tumors. *Curr Top Pathol* 1986;75:207-68.
11. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. The prognostic implication of thymoma histologic subtyping. A study of 80 consecutive cases. *Am J Clin Pathol* 1990;93:190-195.
 12. Kuo TT, Lo SK. Thymoma: a study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Müller-Hermelink system. *Hum Pathol* 1993;24:766-71.
 13. Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Ferry JA, Harris NL. Thymoma-morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunohisto-

- logic features: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1993; 24:958-69.
14. Zutter M, Hockenbery D, Silverman GA, Korsmeyer SJ. Immunolocalization of the bcl-2 protein within hematopoietic neoplasms. *Blood* 1991;78:1062-8.
 15. Gaulard P, d'Agay MF, Peucmaur M, et al. Expression of the bcl-2 gene product in follicular lymphoma. *Am J Pathol* 1992;140:1089-95.
 16. Brocheriou I, Carnot F, Briere J. Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in thymoma. *Histopathology* 1995;27:251-5.

KAYNAKLAR

1. Hockenbery D, Nunez G, Martin SJ, et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990;348:332-335.
2. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
3. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
4. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
5. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
6. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
7. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
8. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
9. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.
10. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 protein is involved in cell death in tissues characterized by apoptosis cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8981-5.

Brocheriou ve arkadaşlarının (16) timomalar üzerine yaptıkları çalışmada korhikal, mikel ve medüller timomalarla başlıca olarak normal timustaki andimiklarla aynı yapıları ve morfolojilerini izledikleri görülmüştür. Brocheriou ve