

Timik tümör sınıflaması Classification of Timic Tumor

Betül Çelik ¹, Leyla Memiş ²

¹ Kırıkkale Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü, KIRIKKALE

² Gazi Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Timomaların sınıflaması zordur ve henüz bir görüş birliği yoktur. Timoma klasifikasyonunda geleneksel yaklaşım 1961'de Bematz tarafından önerilen ve baskın olan hücre tipine dayanan sınıflamadır. 1985'te Marino ve Müller-Hermelink, neoplastik epitelial hücrelerin hem morfolojik hem de fonksiyonel olarak normal timusun kortikal ve medüller epitelial hücrelerine benzerliğine dayanan yeni bir klasifikasyon geliştirmiştir. Suster ve Moran tarafından 1999'da önerilen son sınıflama ise primer timik epitelial neoplazmların, "farklı diferansiyasyon spektrumu gösteren tek bir lezyon" öngörüsüne dayanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada, timomalara ait tüm histopatolojik sınıflamalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Timoma, sınıflama

Classification of thymomas is difficult and controversial. The traditional approach to classification of thymomas is based on predominant cell type proposed by Bernatz in 1961. In 1985, Marino and Müller-Hermelink developed a new classification of thymic epithelial neoplasms based on the resemblance of the neoplastic epithelial cells, both morphologic and functional, to normal thymic cortical and medullary epithelial cells. The last classification proposed by Suster and Moran in 1999 is based on the premise that primary thymic epithelial neoplasms correspond to a single family of lesions showing a variable spectrum of differentiation. In this study, all classifications of thymomas have been reviewed.

Key Words: Thymoma, classification

Her iki akciğer arasında ve sternum arkasında yer alan mediastinal bölge, ön-orta ve arka olmak üzere 3 ana kompartmana ayrılır. Bu bölgenin primer tümör ve kistleri genelde asemptomatik lezyonlardır ve çoğu hastada lezyonun bulunduğu kompartmana göre ayırıcı tanıları kısmen yapılabilmektedir.

Erişkinlerde mediastinal primer lezyonlar en fazla ön mediastende (% 49-58) gelişir. Timoma en sık görülen

lezyondur. Yavaş büyüyen bir benign tümör olarak timoma, rastlantısal tanı alır. Timomaların % 40'ında kistik değişiklik görülür ⁽¹⁾ ve multilokuler timik kist, nodüler sklerozan Hodgkin Hastalığı ve seminom ile ayrımı gerekir ⁽²⁾. Multilokuler timik kist, timomadan farklı olarak bir epitel dökeli olup kistik yapı şeklindedir. Kist duvarındaki timik dokuda perivasküler ve medüller diferansiyasyon alanı bulunmaz.

Timomalarda ilk sınıflama, 1961 yılında Bematz ve arkadaşları tarafından önerilmiş ve tümör içindeki lenfositlerle epitelial hücrelerin birbirine oranı gözetilerek yapılmıştır (Tablo 1). Tümör kapsülü parametre olarak alınmamıştır ve gerçek timik karsinom bu sınıflama içinde değildir. Bu sınıflamaya göre yapılan çalışmalarda spindle cell timoma ile lenfosit zengin timomada klinik davranışın iyi olduğu bulunmuştur ^(2,4-6). Günümüze kadar en çok kullanılan sınıflama olmasına karşın tümör biyolojisi ile morfoloji arasında paralellik bulunmadığı saptanmıştır. Örneğin spindle hücreli timoma ve lenfosit zengin timomalarla yapılan bir çalışmada bulgular kapsül invazyonu ile karşılaştırılmış ve kötü klinik davranış gösterdiği saptanmıştır ⁽⁷⁾. 1978 yılında Levine ve Rosai timomayı timusun epitelial hücrelerinden köken alan bir tümör olarak tanımlayarak kapsül invazyonuna göre benign ve malign şeklinde kategorize etmişlerdir. Aynı araştırmacılar ilk kez olarak epitelial hücrelerdeki sitolojik atipiyi dikkate almış ve malign tümörleri kendi içinde de iki alt gruba ayırmışlardır: Tip 1 malign timoma (kapsül invazyonu gösteren timoma, sitolojik atipi yok veya minimal) ve Tip 2 malign timoma (sitolojik atipi mevcut gerçek timik karsinom ⁽⁸⁾ sınıflamaları histolojiden bağımsızdır ve histoloji ne olursa olsun tüm timomalar, invaziv ise (Tip 1 kategori) malign timoma olarak adlandırılmalıdır. Tip 2 gerçek timik karsinomların son derece nadir görülmesi "malign timoma" tanılarının yanlışlıkla "Tip 2 gerçek timik karsinom" olarak algılanmasına ve özellikle bu konuda deneyimsiz genç patoloğların malignite kararı verirken kavram karmaşası yaşamalarına neden olmaktadır.

Bu iki sınıflamanın kullanıldığı 200 olguluk bir seride ⁽⁹⁾ histolojik tiplendirme Bernatz sınıflamasına göre yapılmış ve epitelial hücreden zengin timomalar;

1-Diferansiyasyon epitelial hücrelerden zengin ve

Bernatz, 1961	Marino ve Müller-Hermelink, 1985	Suster ve Moran, 1999	WHO, 1999
Epitelial hücreden zengin	Kortikal	Timoma (İDTET)	Tip B1
Lenfositlerden zengin	Predominantly kortikal (organoid)	" "	Tip B2
Miks tip	Miks	" "	Tip AB
Spindle hücreli	Medüller	" "	Tip A
--	İyi diferansiye timik karsinom (İDTC)	Atipik timoma (ODTET)	Tip B3
Gerçek timik karsinom	Gerçek timik karsinom	Gerçek timik karsinom (ADTET)	Tip C

Kısaltmalar : İDTET, iyi diferansiye timik epitelial tümör, ODTET, orta derecede diferansiye timik epitelial tümör, WDTC, iyi diferansiye timik karsinom.

Tablo 1: Timomalarda Histolojik Sınıflamalar.

2-Andiferansiye epitelial hücrelerden zengin olarak ikiye ayrılmıştır. Bu ikinci grup Levine ve Rosai'nin Tip 2 malign timomasına uymaktadır. Bu çalışmada diferansiye ve andiferansiye epitelial hücreden zengin grupta invazyon, rekürrens ve metastazın sık olduğu; andiferansiye grubun bir yıl içinde rekürrens gösterdiği ve 5 yıllık yaşam süresinin çok az olduğu gözlenmiştir. Spindle hücreli ve lenfositlerden zengin tipte invazyonun az olduğu ve varsa (Levine ve Rosai'ye göre Tip 1) prognoz, diferansiye epitelial hücreden zengin grubun oranlarına yaklaştığı saptanmıştır. Tüm bu verilere rağmen % 20 olguda invazyon ve histolojik tip arasında bir ilişkinin kurulamadığı görülmüş ve intermediyer tiplerin varlığı sorgulanmaya başlanmıştır ⁽¹¹⁾. 1985 yılında Marino ve Müller-Hermelink isimli araştırmacılar, timusun kortikal (nükleolü belirgin poligonal hücreler) veya medüller yönde (nükleoli belirsiz, diffüz kromatini olan spindle hücre) diferansiye olduğunu öne sürerek, timomalarda histogenetik sınıflamayı tanımlamışlardır ^(9,10,12). Bu sınıflamada medüller timoma, spindle hücrelerden oluşan tümör olarak; kortikal timoma, iri veziküler nükleuslu poligonal hücrelerden oluşan tümör olarak tariflenmiştir. Buna karşılık baskın olarak kortikal timoma, lenfositlerden zengin kortikal alanlar ile küçük medüller alanların olduğu organoid görünümlü tümör şeklinde ve mikst timoma da medüller ve kortikal timoma komponenti olan tümör olarak tariflenmiştir.

Aynı araştırmacılar 1992 yılında sitolojik olarak benign görünümlü timomalarda ekstratorasik metatazların bulunduğunu belirttikleri çalışmada sınıflamalarına iyi diferansiye timik karsinomu (İDTK) eklemiştir ⁽¹¹⁾ (Tablo 2). Myastenia Gravis'in yüksek oranda eşlik ettiği ve kendine özgü histolojisi olan bu tümörlerde lobular büyüme paterni izlenir. Perivasküler alanda palizat

yapan epitelial hücreler ve hafif-orta derecede sitolojik atipi gösteren epidermoid diferansiyasyon alanları ile intraepitelial kortikal timositler vardır. Araştırmacılara göre epidermoid diferansiyasyon önemlidir ve herhangi bir timomada bu alanların oranı % 50'nin üzerindeyse timoma İDTK olarak adlandırılmalıdır. Epidermoid diferansiyasyon gösteren hücrelerde köprüleşme ve keratinizasyon yoktur. Nadiren görülen keratinizasyon da Hassal korpusküllerine benzer. İDTK medüller timomaya benzer ve ayırımı gerekir. Medüller timomada hücreler spindle veya glandüler olup epidermoid görünüm içermez. İyi diferansiye timik karsinomdaki tersine retiküler lifleri her hücreyi çevreler. İyi diferansiye timik karsinom, skuamoid (epidermoid) timoma, poligonal cell timoma veya agresif tip timoma olarak da adlandırılmıştır. Ancak ne Levine ve Rosai'nin Tip 1 ve 2 malign timomasına ne de iyi diferansiye epidermoid karsinomla benzerlik göstermez. Bu sınıflamada eleştiriler timusun kortikal ve medüller olarak ikili sınıflaması ve iyi diferansiye timik karsinoma yöneliktir. Timusta ultrastrüktürel olarak altı farklı tipte epitelial hücre gösterilmiştir. İyi diferansiye timik karsinomdaki epitelial hücrelerde ve kortikal timomalarda, kemik iliği kökenli T hücre prekürsörlerinden immatür T hücre oluşumunun devam ettiği ancak timik karsinomda bulunmadığı saptanmıştır ^(10,11). Ek olarak myastenia gravisin timik karsinomlarda hiç görülmemesi ⁽¹¹⁾ iyi diferansiye timik karsinomun timik karsinomdan çok kortikal timoma ile biyolojik benzerliğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Müller-Hermelink timik tümörleri 2 ana gruba ayırarak iyi diferansiye timik karsinomu timoma içine almaktadır ⁽¹³⁾: Buna göre;

1. Organotipik Epitelial Tümör (Bu grup benign medüller ve miks timoma ile düşük grade'li olan

- Stary-sky görünümü
- Adenoid paternli
- Mikrosistik paternli
- Kistik değişiklikler gösteren
- Kribriform paternli
- Şeffaf hücreli
- Plazma hücrelerinden zengin
- Rabdomyomatöz

Tablo 2: Round/Poligonal hücre tipindeki timomalarda morfolojik görünüm.

- Belirgin storiform paternli
- Psödosarkomatöz stromalı
- Hemanjioperistik büyüme paternli
- Rozet senzeri yapılara sahip
- Kist, gland ve papiller yapılara sahip
- Mikronoduler büyüme paternli
- Bazoloid görünümü

Tablo 3: Spindle hücreli timomalarda morfolojik görünüm.

A) Düşük histolojik grade'li

1. Timusun keratinize skuamöz hücreli karsinomu
2. Mukoepidermoid karsinoma
3. Mediasten bazaloid skuamöz hücreli karsinomu

B) Yüksek histolojik grade'li

- 1- Nonkeratinize skuamöz timik karsinom
(Anaplastik karsinom, "large cell" karsinom)
2. Lenfoepitelioma benzeri skuamöz timik karsinom
3. Şeffaf hücreli timik karsinom
4. Mediastinal nöroendokrin karsinomlar (small cell karsinom)
5. Adenoskuamöz karsinom
6. Sarkomatoid timik karsinom
7. Primer timik karsinom

Tablo 4: Spindle hücreli timomalarda morfolojik görünüm.

organoid timoma, kortikal timoma ve İDTK'dan oluşur);
2. Nonorganotipik Timik Epitelial Tümör (timik karsinom: yüksek grade).

Son olarak Suster ve Moran 1999 yılında timomaların, farklı diferansiasyon spektrumu olan tek bir tümör olduğunu öne sürerek yeni bir sınıflama ortaya atmıştır. Bu sınıflama Haynes'in bulgularına dayanır. Haynes çalışmasında epidermisteki keratinositlerdekine benzer şekilde, timusta subkapsuler korteksten Hassal korpusküllerine doğru epitelial hücrelerin maturasyonunu göstermiştir.

Ek olarak subkapsuler, derin kortikal ve medüller epitelial hücrelerden timik hormonlar sekrete edilerek Class I ve II MHC moleküllerinin ekspresyonu ile T hücreler uyarılmaktadır. Hassal korpusküllerindeki keratinize hücreler hormonal olarak inaktiftir, sadece antijen ve antikor yerleşimi için uygun alanlar olarak bilinirler. Burada Hassal korpusküllerinin, timik epitel hücrelerinin dejeneratif şekli ve timik epitelial hücrelerdeki keratinizasyonun regrese bir olay olduğu kabul edilmektedir. Öyleyse çocukta ve yetişkinde (spindle hücreli tip) timusa benzeyen tüm histolojik tipler (Tablo 2 ve 3) iyi diferansiye bir tümörü yansıtır ve tüm diğer tümör tiplerinde olduğu gibi diferansiasyonun kaybı ile orta ve az diferansiye tipler ortaya çıkmaktadır. Bir anlamda, histolojileri veya kapsül durumları ne olursa olsun timomaların başlangıçtan itibaren malign potansiyele sahip tümörler oldukları kabul edilmektedir^(14,15). Böylece epitelial hücrelerdeki sitolojik atipi ve tümörün köken aldığı organa benzerlik derecesi esas alınarak timomalar iyi-orta-az diferansiye "Timik Epitelial Neoplazm" (TEN) olarak sınıflanmaktadır. Fonksiyone timusa benzeme çabesindeki tümörler lenfosit zengin olacak bu çabası yetersiz kalıyorsa epitelial hücrelerin sayısı fazla olacaktır. Ayrıca, spindle hücrelerden oluşan bir tümör, yetişkinde inaktif timusa benzeme çabasıdır ve iyi diferansiye TEN olup, Müller-Hermelink sınıflamasındaki "medüller" diferansiasyonu yansıtmamaktadır. İyi diferansiye ve az diferansiye tümörler arasındaki tümörler "Atipik Timoma" olarak ayrılır. Atipik timoma, Bematz'ın sınıflamasındaki epitelial hücreden zengin timoma ve Müller-Hermelink'in sınıflamasındaki İDTK'a karşılık gelir. Tümörde lenfosit seyrek olup hücreler büyük ve yuvarlak poligonal şekillidir, sınırları net seçilebilen bol sitoplazma ile iri veziküler nükleus içerir. Nükleol belirgin, mitoz nadirdir ve sık olarak tek hücre keratinizasyonu izlenir.

Timomalarda fonksiyonel diferansiasyon kaybı skuamöz diferansiasyon olarak görülür ve bir regresyondur. Diferansiasyonun kaybı ile skuamöz hücreli karsinom ve varyantları oluşur (Tablo 4). Aynı araştırmacılar iyi diferansiye TEN'ların en iyi prognostik göstergesinin evre olduğunu belirterek kapsül, çevre yapılara invazyon ve metastazların ayrıca değerlendirilmesinin gerekli olduğunu belirtmektedirler.^(7,15)

Malign timoma tanısı yakın zamana kadar morfoloji ile konulsa da son zamanlarda nadir de görülseler, timik

- Tip A** Homojen neoplastik epitel hücre popülasyonundan oluşan tümörde spindle/oval şekilli, nükleer atipinin eşlik etmediği nükleuslar. Non-neoplastik lenfositler yok veya az.
- Tip AB** Tip A'ya benzer ama arada lenfositler zengin alanlar var.
- Tip B1** Normal fonksiyonel timusa benzer şekilde timik korteksten ayırd edilemeyen geniş alanlar ve arada timik medullaya benzer alanlar var.
- Tip B2** Neoplastik epitelial hücreleri veziküler nükleuslu belirgin nükleollü şiş hücreler ve arada çok sayıda lenfositler var. Perivasküler alanlar sık
- Tip B3** Tümör öncelikle yuvarlak veya poligonal şekilli, orta derecede atipisi olan epitelial hücrelerden oluşur. Lenfositler az, skuamöz metaplazi alanları ve perivasküler alanlar sık
- Tip C** Timik karsinom

Tablo 5: Timik epitelial tümör sınıflamasında WHO klasifikasyonu

- Evre I** Makroskopik olarak tamamen kapsüllü ve mikroskopik olarak kapsül invazyonu yok.
- Evre II** 1- Çevre yağ doku veya mediastinal plevraya makroskopik invazyon ya da;
2- Kapsüle mikroskopik invazyon
- Evre III** Komşu organlara (perikard, büyük damar, akciğer) makroskopik invazyon
- Evre IV** a- Plevra veya perikarda yayılım.
b- Lenfojen veya hematojen yayılım.

Tablo 6 : Timomada klinik evreleme

karsinomlar ve bunlara ait farklı morfolojiler tanımlanmaktadır (Tablo 4) ^(14,16,17). Bu grup, Levine ve Rosainin tanımladığı Tip 2 Malign Timoma karşılığıdır. Genelde de novo görülse de çoğu skuamoid ve spindle hücreli timomadan köken alarak timoma atiplik timoma timik karsinomaya geçişin gösterilebildiği olgular yayınlanmıştır ⁽¹⁴⁾. Timik karsinomlar genelde kapsülsüz tümörler olup timomalarda görmeye alıştığımız internal fibröz septasyon bunlarda gözlenmez. Nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon daha sık karşımıza çıkar ve medias-

tenin kistik lezyonları ile ayırımı gerekir. Timomalarda özellikle spindle hücreli ve epitelial hücreden zengin (kortikal) tiplerde nekrotik alan içinde malign komponent gösterilmiştir ^(13,14). Özellikle bu tür değişiklik gösteren tümörlerin olası bir malign komponent için çok sayıda örneklerle incelenmesi önerilmektedir.

Mediastinal nöroendokrin karsinomlar (NEK) sıklıkla akciğer metastazıdır ancak primer timik NEK'lar da vardır. Timik karsinoid tümör veya timik NEK olarak da adlandırılabilen bu tümörler, mediasten teratomunun bir bileşeni olarak, keratinize skuamöz hücreli karsinom ile beraber veya daha sık olarak tek başına karşımıza; ⁽³⁾, çıkarlar ve bazı sendromlarla birlikte görülebilirler (Cushing sendromu, Eaton-Lambert sendromu, MEN-I ve 2).

Bazı timomaların, sitolojisinin benign olmasına karşın metastaz yaptığı görülmüştür. Özellikle spindle hücreli timomalarında görülen bu durum için metastaz gösteren timoma terimi önerilmekte ve timoma sınıflamasında tümörlerin başlangıçtan itibaren malign potansiyele sahip tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğine bir kanıt olarak sunulmaktadır.

WHO sınıflamasında timomalar, neoplastik epitelial hücrelerin ve nükleuslarının spindle/oval; yani medüller (Tip A) veya şiş/epiteloid; yani kortikal (Tip B) görünümü olmasına göre 2 gruba ayrılarak sınıflanmıştır. Bu sınıflamada, iki görünümü birlikte içerenler Tip AB olarak tanımlanır (Tablo 5).

Timomalarda klinik gidişle korelasyon gösteren bir histolojik görünüm yoktur ve gerçekten de invazyon gösteren timomalarda malign görünüm izlenmemektedir. Ancak timomalarda prognozu lokal invazyonun belirlediği yolunda hiçbir kuşku yoktur ve 1981'de yapılan Masaoka evrelemesi bugün için en çok kullanılan evrelemedir ^(2,5) (Tablo 6). Ancak Masaoka evrelemesi benign sitolojideki timomalar için düşünülmüştür ve gerçek timik karsinomlarda güvenilirliği tartışmalıdır.

Tüm timik epitelial tümörleri içerecek bir evreleme sistemi gereksinmesi gündemde ise de TNM evrelemesi de dahil olmak üzere henüz bir fikir birliğine varılamamıştır ^(4,15,20). Özetle, bugün için timomalarda yapılması gereken, tümörün mümkün olduğunca cerrahi eksizyonu ve atipi ile kapsüller invazyonun doğru olarak değerlendirilebilmesi için çok sayıda patolojik örneklemesidir. Hangi sınıflama kullanılırsa kullanılsın tüm yazarların ortak görüşü, histolojik tip, histolojik grade, tümör çapı, kapsül ve çevre yapıların durumu, lenf nodu metastazı ile uzak metastazların varlığının mutlaka raporlarda belirtilmesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Erol Y.: Mediastenin primer tümör ve kistlerine cerrahi yaklaşım. TC Sağlık Bakanlığı Uzmanlık Tezi. Ankara 1992
2. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma. Cancer 1998; 83:1495-1503

3. Suster S, Rosai J: Cystic thymomas. *Cancer* 1992; 69:92-7
4. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 8th Ed St. Louis, Mosby 1996, 5. 442-58
5. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioaka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92
6. Verley J, Hollmann K: Thymoma. *Cancer* 1985; 55:1074-86
7. Suster, CA Moran: Primary thymic epithelial neoplasms: Spectrum of differentiation and histological features. *Sem Diag Pathol* 1999; 116:2-17
8. Okumura, S Miyoshi, Y Takeuchi et al: Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 605-13
9. Suster S, Moran CA.: Thymoma classification: *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 308-10
10. Homstein M.: Thymoma classification: My opinion. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 304-7
11. Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Müller-Hermelink H.: WDTC. An organotypically low grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol*. 1992; 116: 1153-69
12. Harris N, Müller-Hermelink H.: Thymoma classification. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 299-303
13. P Engel A Marx, HK Müller-Hermelink.: Thymic tumours in Denmark. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 565-70
14. Kuo T., Chan JKC.: Thymic carcinoma arising in thymoma is associated with alterations in immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol* 1998;122: 1474-81
15. Suster S, Moran C: Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 826-33
16. JH Ritter, MR Wick: Primary carcinoma of the thymus gland. *Sem Diag Pathol* 1999; 16: 18- 31
17. Suster S, Rosai J.: Thymic carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 1025-32
18. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y , Takeuchi Y , Shiono H et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 103-10
19. Blumberg D, Burt M, Bains M, Downey R, Martini N et al: Thymic carcinoma. Current Staging does not predict prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998: 115: 303-9
20. Masaoka A. WDTC: is it thymic carcinoma or not? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 628-30