

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

TİMOMA CERRAHİSİ YÖNETİMİ VE POSTOPERATİF SONUÇLARI

DR. MERVE ŞENGÜL İNAN

GÖĞÜS CERRAHİSİ KLİNİĞİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
OP.DR.S.Ş.ERKMEN GÜLHAN

ANKARA

2017

1. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her daim desteklerini yanımda hissettiğim azim, disiplin ve çalışkan kişilikleri ile örnek aldığım, eğitimim süresince bilimsel, akademik cerrahi teknik ve yenilikler, hastaya yaklaşım, doğru karar vermek, etik davranış biçimi edinmek konularında beni eğiten ve mesleki eğitimimin gerektirdiği tüm olanakları ve fırsatları bana hoşgörüyü sağlayan değerli hocalarım Op. Dr. Sadi Kaya'ya , Doç.Dr.Göktürk Fındık'a , Doç.Dr. Koray Aydoğdu' na,

Eğitimim süresince her zaman öncelik vererek, eğitimimize katkıda bulunan, bizleri cesaretlendiren, hoşgörülerini eksik etmeyen ve sabırla öğrenmem ve yetişmem için emek harcayan, tezimin hazırlanması esnasında ilgi ve emeğini eksik etmeyen, değerli hocam Op.Dr. S.Ş.Erkmen Gülhan'a,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşmaktan mutluluk duyan ve desteklerini her zaman hissettiğim Op.Dr. Leyla Nesrin Acar'a, Op.Dr. Nevzat Kılıç'a, Op.Dr. Funda İncekara'ya, Op.Dr. Ş.Mustafa Demiröz'e ve Op.Dr. Seray Hazer'e,

Tüm eğitimim sürecince dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Hayatlarını beni yetişmeye adayan annem Birgül Şengül'e ve babam Mustafa Şengül'e , her daim destekçim olan ablam Dr. Zeynep Şengül Emeksiz'e,

Gösterdiği anlayış, özveri ve sonsuz destekten ötürü eşim Op.Dr.Kubilay İnan'a gönülden teşekkürlerimi sunarım.

2.İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ.....	2
2.İÇİNDEKİLER	3
3.ÖZET.....	6
4.ABSTRACT.....	8
5. GENEL BİLGİLER	10
5.1.Timusun Embriyolojik Özellikleri.....	11
5.2. Timusun Histolojik Özellikleri	12
5.3. Timus Anatomisi.....	13
5.4.Timus Hastalıkları	16
5.4.1 Timik Kist	16
5.4.2. Timik Hiperplazi	16
5.4.2.1. Lenfoid veya Foliküler Hiperplazi.....	16
5.4.2.2. Gerçek Timik Hiperplazi	16
5.4.2.2.1. Timik Rebound Hiperplazi.....	17
5.4.2.2.2. İdyopatik Gerçek (Masif) Timik Hiperplazi	17
5.4.3. Timusun Epitelyal Hücre Tümörleri (Timomalar)	17
5.4.3.1. Lokalizasyon	17
5.4.3.2. Patolojik özellikler ve sınıflandırma	17
1. Tip A Timoma	20
2. Tip AB Timoma	20
3. Tip B1 Timoma.....	21
4. Tip B2 Timoma.....	21
5. Tip B3 Timoma.....	22
6. Tip C Timoma	23
5.4.3.3. Makroskopik özellikler	23
5.4.3.4. Timomada Klinik Bulgular	25
5.4.3.5. Timoma ile ilişkili sistemik hastalıklar (Paratimik Hastalıklar)	26
Myastenia Gravis (MG).....	26
Saf Kırmızı Hücre Aplazisi	30
Sistemik Lupus Eritomatozis.....	30
Ülseratif Kolit (ÜK).....	30
Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı.....	30
5.4.3.6. Timomada Tanı	31
5.4.3.7. Timomada Tedavi Seçenekleri	33
5.4.4. Timik Karsinoma	36
5.4.5. Timusun Nöroendokrin Tümörleri	37
5.4.7. Preoperatif hazırlık	37
2.4.8. Anestezi Yönetimi.....	38
MG'in anestezi açısından önemi	38
5.4.9. Cerrahi Teknikler	41
Parsiyel Sternotomi Kesisi	42
Tam medyan sternotomi.....	44
Transservikal Timektomi.....	45
VATS ile Timektomi	46
6. MATERYAL VE METOT	48
7. BULGULAR	51
Yaş grupları ve Dağılımları	51
Cinsiyete göre hastaların dağılımı.....	52
Başvuru semptomlarına göre hastaların dağılımı	52

Myastenia Gravis birlikteliği	53
Charlson Komorbidite İndeksine (CKİ) göre hastaların dağılımı	53
Operasyon şekline göre dağılım.....	54
Operasyon şekline göre postoperatif R durumu dağılımı	54
Evrelere göre hasta dağılımı	54
Preoperatif PET-BT çekilme durumuna göre hastaların dağılımı.....	55
Evreye göre ortalama SUVmax değerleri	55
Kitle boyutu ile SUVmax değerinin ilişkisi	56
Operasyon şekline göre yatis ve dren süreleri	56
Cerrahiye ek tedavi alan hastaların dağılımı	57
Komplikasyon	57
Mortalite	57
Kemoterapi alan hastaların dağılımı	58
Radyoterapi alan hastaların dağılımı	59
Yaşa göre sağkalım.....	59
Kitle boyutuna göre sağkalım	60
Postoperatif R durumuna göre sağkalım	60
Evreye göre sağkalım	62
Kemotrapıye göre sağkalım.....	65
Radyoterapiye göre sağkalım	66
Rezeksiyon durumuna şekline göre nüks oranları	68
Yaşa göre nüks	68
Evrelere göre nüks	68
8. TARTIŞMA.....	70
9. SONUÇLAR.....	79
10. KAYNAKLAR.....	81

Şekil 1 Timusun embriyolojik migrasyonu [4].....	11
Şekil 2 Timusun genel anatomik görünümü [8].	14
Şekil 3 Ektopik timus dokusu alanları [4].....	15
Şekil 4 Tip A, AB, B1 ve B2 timomanın histopatolojik preperatlarda görüntüsü.....	22
Şekil 5 Tip B3 timomanın ve timik neoplastik hücrelerin histopatolojik preperatlarda görüntüsü.....	23
Şekil 6 Parsiyel sternotomi [21].....	43
Şekil 7 Mediansternotomi [21]	45
Şekil 8 Videotorakoskopik timektomi operasyonunda port insizyonları [48]	47
Şekil 9 Hastaların yaşlarına göre dağılımı. X:sayı (adet) , Y: yaş	51
Şekil 10 Yaşa göre sağkalım(x: ay y: yaş).....	60
Şekil 11 R rezeksiyon durumuna göre sağkalım.....	61
Şekil 12 WHO evrelemesine göre genel ve ortalama sağkalım eğrileri	63
Şekil 13 Masaoka evresine göre genel ve ortalama sağkalım dağılımı	64
Şekil 14 KT'ye göre sağkalım eğrisi	66
Şekil 15 RT' ye göre genel ve ortalama sağkalım dağılımı.....	67
Tablo 1 Timomalı hastalarda görülen bulgular [26]	25
Tablo 2 Timomada cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım ve nüks oranları [39].	35
Tablo 3 Timomada önemli sağkalım çalışmaları [26]	36
Tablo 4 Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	51
Tablo 5 Hastaların cinsiyete göre dağılımı	52
Tablo 6 Semptomlara göre dağılım.....	52

Tablo 7 Myastenia Gravis birlikteliği	53
Tablo 8 CKİ'ne göre hastaların dağılımı	53
Tablo 9 Operasyon şekline göre dağılım	54
Tablo 10 Operasyon şekline göre R dağılımı	54
Tablo 11 Evrelere göre hastaların dağılımları	55
Tablo 12 WHO Evresine göre ortalama SUVmax değerleri	56
Tablo 13 Masaoka evrelemesine göre ortalama SUVmax değerleri	56
Tablo 14 Dren ve yatış sürelerinin (gün) dağılımı	57
Tablo 15 WHO evrelemesine göre KT alan hastaların dağılımı	58
Tablo 16 Masaoka evrelemesine göre KT alan hastaların dağılımı	58
Tablo 17 WHO evrelemesine göre RT alan hastaların dağılımı	59
Tablo 18 Masaoka evrelemesine göre RT alan hastaların dağılımı	59
Tablo 19 Rezeksiyon durumuna göre genel sağkalım yüzdesi	61
Tablo 20 Rezeksiyon durumuna göre ortalama sağkalım (ay)	61
Tablo 21 WHO evresine göre genel sağkalım (overall survival)	62
Tablo 22 WHO evresine göre ortalama sağkalım (medyan sağkalım) dağılımı	62
Tablo 23 Masaoka evresine göre genel sağkalım	64
Tablo 24 Masaoka evresine göre ortalama sağkalım (ay)	64
Tablo 25 KT'ye göre genel sağkalım	65
Tablo 26 KT'ye göre ortalama sağkalım (ay)	65
Tablo 27 RT'ye göre genel sağkalım	67
Tablo 28 RT'ye göre ortalama sağkalım (ay)	67
Tablo 29 Rezeksiyon durumuna şekline göre nüks oranları	68
Tablo 30 WHO evrelemesine göre nüks ilişkisi	69
Tablo 31 Masaoka evrelemesine göre nüks	69

3.ÖZET

Timus yetişkin bir insanda sternum arkasında, büyük damarların ve perikardın önünde yer alır. Maksimum ağırlığına pubertede ulaşır ve bundan sonra involusyona uğrar, ana kan desteğini internal torasik arterden alırken inferior tiroid ve perikardiyofrenik arterlerden de beslenir.

Timoma, anterior mediastende lokalize lenfoid bir organ olan timusun epitel hücrelerinden kaynaklanır. Genel popülasyonda nadir görülmelerine karşın anterior mediasteninin en sık primer malign tümörüdür. Lezyonların invazyon ve metastatik özelliklerine göre değişik evrelemeler yapılmıştır ve en sık Masaoka evrelemesi kullanılmaktadır. Timomanın tedavisi, klinik görünümüne, kitlenin kapsüllü olup olmamasına ve çevre dokulara invaze olup olmamasına göre değişir. Cerrahi eksizyon tedavide en önemli basamağı oluşturur.

Bu çalışmada, Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, Ocak 2005-Aralık 2016 yılları arasında anterior mediasten kitle nedeniyle ameliyat edilmiş 55 timoma olgusu tedavi ve prognoz açısından retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların klinik dosyaları, ameliyat kayıtları, patoloji raporları yeniden gözden geçirildi. Hastaların son durumlarını belirleyebilmek amacıyla poliklinik kayıtları incelendi, hastalarla veya hasta yakınlarıyla telefon ile iletişim kuruldu.

Olgular yaş, cinsiyet, semptom, sigara kullanma hikayesi, komorbiditeleri, operasyon şekli, MG varlığı, timik patoloji, hastanede kalış süresi, dren süresi, kitle çapı, evre , SUVmax tutulumu, RT ve veya KT alma durumu, komplikasyon, nüks ve sağkalım açısından irdelendi.

Timoma olgularının 24'ü kadın, 31'i erkekti. En genç hasta 10, en yaşlı hasta 73 yaşında idi (median 48,7 yaş). En sık görülen semptomlar ; nefes darlığı (n= 14) ve göğüs ağrısı (n=10) idi. Timoma olgularının 6'sında MG vardı. Hastalarımızın hiçbirinde MG dışındaki paratimik sendromlardan birine rastlanmadı.

Hastaların 15'ine posterolateral torakotomi, 32'sine median sternotomi, 5'ine VATS uygulandı. Olguların 43'ine R0 rezeksiyon, 7'sine R1 rezeksiyon ve 2'sine R2 rezeksiyon yapıldı.

WHO evrelemesine göre hastaların 4'ü A (%7,2), 13'ü AB (%23,6), 13'ü B1 (%23,6), 15'i B2 (% 27,2), 10'u ise B3 grubunda (%18,1) yer aldı. Masaoka

evrelemesine göre ise hastaların 24'ü Evre 1 (%43,6), 8'i evre 2A (%14,5), 11'i evre 2B (%20) , 9'u evre 3 (%16,3) ve 3'ü evre 4 grubunda (%16,5) yer aldı.

Hastaların 10'u (%18,1) kemoterapi , 22'si (%40) radyoterapi, 9'u (%16,3) ise hem KT hem RT almıştır. Sadece RT alan 13 (%23,6) hasta varken sadece KT alan hastamız yoktu.

Timomada prognoz evreye ve cerrahi rezeksiyona bağlıdır. Erken evre tümörlerde prognoz çok iyidir. En iyi sonuçlar komplet rezeksiyon uygulanmış hastalardan alınır. İnkomplet rezeksiyon sağkalıma kötü etki eder.



4.ABSTRACT

Thymus is located behind the sternum in front of the great vessels; it reaches its maximum weight at puberty and undergoes involution thereafter. The main blood supply is from the internal thoracic arteries; however, the gland also is supplied with blood by the inferior thyroid and pericardiophrenic arteries.

Thymoma originates within the epithelial cells of the thymus, a lymphoid organ located in the anterior mediastinum. Although they are rare in general population, thymomas are a common primary tumor in the anterior mediastinum. Several staging system exist that depend on invasiveness and metastatic features of thymomas, the Masaoka staging system is the most widely accepted. The treatment of thymoma mostly related to clinical status, existence of a capsule or not and if there is invasion to near tissues or not. Surgical excision is the most important step in the treatment.

In this study, Ministry of Health, Governorship of Ankara, University of Health Sciences, Atatürk Chest Diseases and Chest Surgery Education and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, 55 patients were operated on for thymoma between January 2005 to December 2016 has been retrospectively evaluated according to their treatment and prognosis. Clinical records, operation data, pathological reports of all patients were reaudited. The outpatient clinic records were reviewed and patients or relatives were contacted by telephone to determine the current status of the patients.

In this study, age, sex, symptoms, smoking history, comorbidities, type of operation, the presence of Myasthenia Gravis, thymic pathology, hospital stay, duration of drain, group size, stage, radiotherapy, chemotherapy, complications, SUVmax values, survival rates and recurrences were compared according to WHO classification and Masaoka clinical staging.

Twenty four of the thymoma patients were female and 31 of them were male. The younger patient was 10 and the older one was 73 years old (median age 48,7). The most common symptoms were dyspnea (n= 14) and chest pain (n = 10). 6 patients has MG with their thymomas. No parathymic syndrome was determined except MG.

Median sternotomy was performed to 32 cases, posterolateral thoracotomy was performed to 15 cases and VATS was performed to 5 cases. RO resection

accomplished in 43 cases, R1 resection was performed to 7 cases and R2 resection was performed to 2 cases. According to WHO classification, respectively: 4 (%7,2) were group A, 13 were group AB (%23,6), 13 were group B1 (%23,6), 15 were group B2 (% 27,2) and 10 were group B3 (%18,1). According to Masaoka clinical stage; 24 (%43,6) were stage 1, 8 were (%14,5) stage 2A, 11 (%20) were stage 2B, 9 (%16,3) were stage 3 and 3 (%16,5) were stage 4.

Chemotherapy (CT) was given to 10 (%18,1) patients while radiotherapy was given to 22 (%40) patients. CT with RT was given to 9 (%16,3) patients. RT was given alone to 13 (%23,6) patients. There was no patient that taken CT alone.

Prognosis is related to stage and surgical resection. In early stage tumors, the prognosis is very good. In thymomas the best results are achieved by complete surgical resection. Incomplete resections have negative effect on survival.

5. GENEL BİLGİLER

İlk olarak yaklaşık 2000 yıl önce Pergamum’lu Galen (MÖ 130-200) tarafından tanımlandığından bu yana timus tıp dünyası için gizemini korumuştur. Timus “siğilli yumru” anlamına gelen yunanca “thymos” kelimesinden kaynaklanır. “Thymos” aynı zamanda “ruh” anlamına da geldiğinden antik Yunancada ruhun yerleştiği yer olarak timus tanımlanmıştır [1].

Timus primer lenfoid bir organdır. Yetişkin bir insanda superior ve anterior mediastinumda yerleşiktir. Aşağıda 4. kıkırdak kaburgaya kadar iner. Sivri üst uçları bazen tiroid beze kadar uzanabilir. Önde sternum, üst 4. kıkırdak kaburganın sternuma yakın bölümleri, *m. sternohyoideus* ve *m. sternothyroideus* ile komşudur. Arkada, trakeanın ön ve yan kısımları sol v. *brachiocephalica*, arkus aorta, arkus aortanın dalları ve perikardla komşuluk yapar. Timus erken neonatal dönemde ortalama 10-15 gr ağırlığındadır. Yeni doğanda 16-27 gr’dır. Puberte’ye kadar büyümeye devam eden timus, 30-40 gr’a kadar erişir. Daha sonra atrofiye olarak yerini yağ dokusuna bırakır ve ağırlığı da 10 gr’a kadar iner.

Timik doku %44.4 oranında anterior mediastinal yağlı dokuda, %7.4 oranında retrokarinal yağlı dokuda saptanır. Timik doku mikroskopik veya makroskopik olarak identifiye edilebilir. Bunlar mediastinal lob şeklinde olabildiği gibi timus bezinin kapsülü dışında doku adacıkları şeklinde boyundan diyafragma kadar olan bölgede bulunabilmektedir. Klasik servikomediastinal loblar %98, ekstrakapsüler mediastinal loblar %90, frenik sinir lateralinde %72, mediastinal yağ dokusu içinde timus 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.

5.1.Timusun Embriyolojik Özellikleri

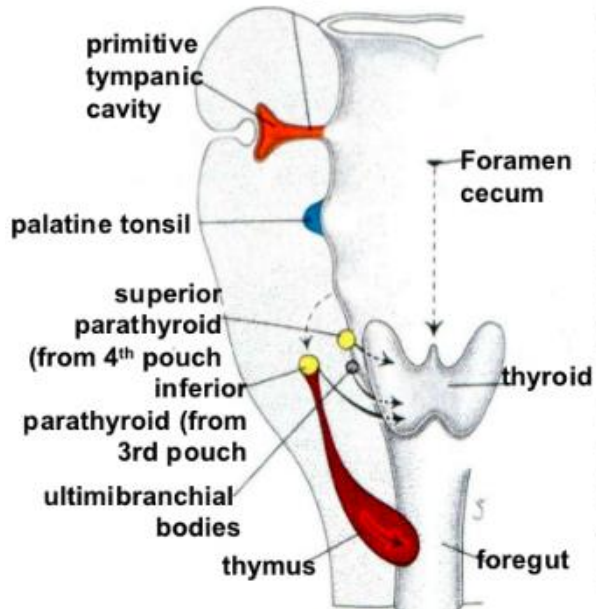
İnsanda timus üçüncü ve dördüncü farengeal poştan gelişir. Dördüncü farengeal poştan kaynaklanan timus dokusu genellikle tiroid ile ilişkilidir ve tiroid dokusu içinde gömülü halde bulunur [2].

Timik doku 6. gestasyonel haftanın sonlarına doğru 3. farengeal poşun ventral çıkıntısı olarak açığa çıkar. Timusta kortekste ki epitelyal hücrelerinin ektoderm, medulladaki epitelyal hücrelerin ise endoderm kökenli olduğu ileri sürülmüştür (Resim 1).

İnsan epitelyal hücrelerinin 7.gestasyonel haftada genel ortak antijenlere sahip olduğu gösterilmiştir [3]. Korteks ve medulladaki epitelyal hücreler immunohistokimyasal olarak belirlenebilen farklı yüzey antijenine sahiptir.

Timus, sternum arkasında büyük damarların önünde ilerleyerek mediasteninin antero-superiorunda perikardın ventral yüzeyiyle temas halinde uzanır. Timusun bu göçü esnasında izlediği yol boyunca ektopik timus dokusu görülebilir.

İlk 9 haftada sadece epiteloid özellikler taşıyan timus dokusuna 10. haftadan itibaren karaciğer ve kemik iliğinden küçük lenfoid hücreler göç eder. Bu sayede timus lobule yapısını kazanır. Gestasyonun 14-16. haftasında korteks ve medulla yapısı oluşmuştur.



Şekil 1 Timusun embriyolojik migrasyonu [4].

5.2. Timusun Histolojik Özellikleri

Timus doğumda tam olarak oluşmuştur ve fonksiyoneldir. Puberteye kadar büyük bir organ olarak kalır. Pubertede T hücre diferansiasyonu ve proliferasyonu azalır ve lenfatik dokunun çoğu yağ dokusu ile yer değiştirir. Fakat hızlı T hücre proliferasyonuna ihtiyaç duyulan durumlarda yeniden stimüle olabilir.

Timusu ince bir bağ dokusu kapsül çevreler. Kapsülden organın içine trabeküller uzanır. Trabeküller organı timik lobüllere bölerler ancak bunlar gerçek lobüller değildir. Kapsül ve trabeküllerin içinde kan damarları, efferent lenfatikler ve sinirler bulunur. Timusta afferent lenfatik damar bulunmaz. Timusta kapsül yapısında kollajen lifler ve fibroblastlara ek olarak çok sayıda plazma hücresi, granülositler, mast hücreleri, yağ hücreleri ve makrofajlar bulunur.

Timus korteksinde çoğunlukla gelişen T lenfositler bulunurken az miktarda epitelyal ve mezenkimal hücre bulunur. Bu hücreler hem T lenfositler için iskelet oluştururlar hem de hücrelerarası bağlantıları ve ara filamentleri içerirler. Epitelyal hücreler, T lenfositlerin matürasyonu için vazgeçilmezdir. Timik kortekste makrofajlar da bulunur ve bunlar timik hücre eğitiminin gereklerini yerine getirmeyen hücreleri fagosite ederler. T hücrelerin yaklaşık %98'i apoptozise uğrarlar ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Büyük lizozomlarından dolayı bu makrofajlar PAS ile boyanırlar ve PAS hücreleri olarak da isimlendirilirler [4].

Altı tip epitelioretiküler hücre tanımlanmıştır. Üçü kortekste üçü medullada yerleşmiştir. Tip I epitelioretiküler hücreler korteks ve bağ dokusu kapsül sınırında yerleşir. Aynı zamanda kortikal kan damarlarının adventisiasını çevrelediğinden bariyer fonksiyonu görür ve gelişen T lenfositleri bağ dokusundan izole etmeyi sağlar. Tip II epitelioretiküler hücreler korteks içinde lokalizedirler. Timik hücre eğitimi ile ilgili olarak MHC I ve MHC II molekülleri içerirler. Tip III epitelioretiküler hücreler korteks medulla sınırında lokalizedirler. Korteks ve medulla arasında fonksiyonel bir bariyer oluştururlar. MHC I ve MHC II molekülleri taşırlar.

Medulla ise korteksin tersine çok sayıda epitelyal hücreye nazaran az miktarda lenfositten oluşur. Hassal korpüskülleri daha çok medullada bulunur. Tip IV epitelioretiküler hücreler korteks medulla sınırında bulunurlar. Kortikomeduller kavşakta bir bariyer oluştururlar. Tip V epitelioretiküler hücreler medulla boyunca bulunurlar. Tip VI epitelioretiküler hücreler 'timik korpüskül' ya da 'Hassal cisimciklerini' oluşturur. Bunlar timik medullanın en belirgin yapılarıdır. Hassal cisimcikleri; medullanın yegane antijenik olarak farklı, fonksiyonel olarak aktif

multisellüler komponentleridir. Timik hormonlar (timozin, timopoetin), interlökinler, koloni stimulan faktörler ve interferon gama üretirler. Tüm bu hormonlar T hücreler için stimulandır [5].

Kan damarları timik parankime girmek için trabekülden geçerler. Trabekülden medullaya bağ dokusu kılıf içinde girerler. Bu bağ dokusu kılıfta retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, plazma hücreleri bulunabilir.

Aralarında sıkı bağlantı kompleksleri bulunduğundan dolayı epiteloretiküler hücreler timus parankimasını dış ortamdan izole ederek, damar duvarı epiteli ve perivasküler makrofajların da katkıda bulunduğu kan-timus bariyerini oluştururlar.

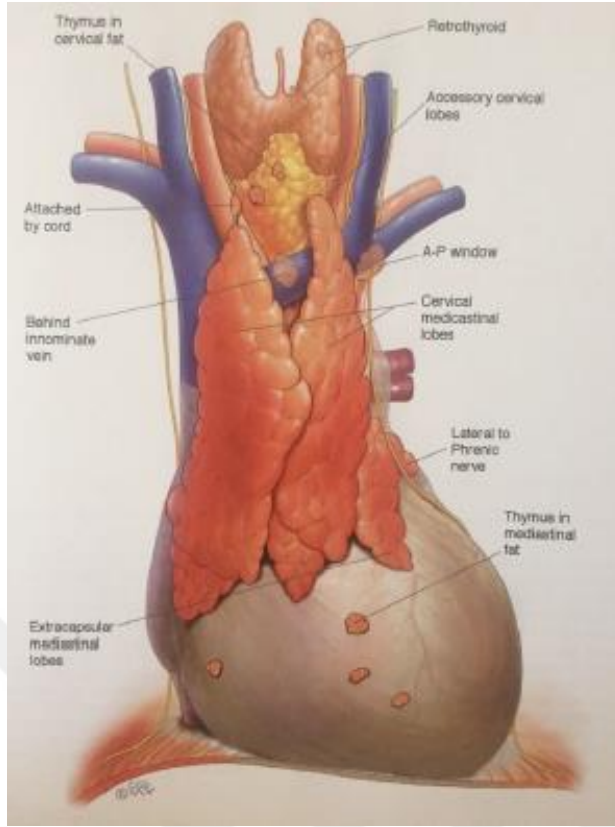
Kan- Timus Bariyeri Bileşenleri;

- 1 Kapiller duvarın endoteli : Sıkı bağlantı kompleksleri olan devamlı tipte epiteldir. Makromolekülleri yüksek oranda geçirmez. Bariyerin majör komponentidir.
- 2 Kapiller endotelin bazal laminası
- 3 Perisitler
- 4 Makrofajlar: Kapiller lümeninden kaçan antijenik moleküller bu makrofajlar tarafından fagosit edilir.
- 5 Tip I epiteloretiküler hücreler: Hücreler arasında sıkı bağlantı kompleksleri bulunur. Gelişen lenfositlere daha ileri bir savunma sağlarlar. Tip I epiteloretiküler hücreler kortekste kapiller duvarını çevrelerler ve bazal laminaları ile birlikte kan-timus bariyerinin bir diğer önemli komponentini oluştururlar.

5.3. Timus Anatomisi

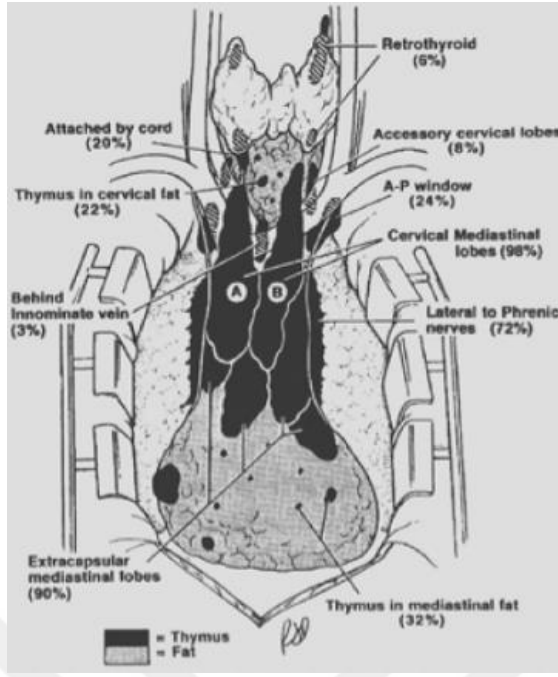
Erken neonatal periyotta ortalama 15 gr. ağırlığındadır. Puberteye dek büyümeye devam eder ve ortalama 30-40 gr. ağırlığına ulaşır. Yetişkin dönemde 5-25 gr. involusyona uğrar ve yaş ilerledikçe timustaki yağ miktarı artar. 85 yaşın üstündeki kişiler dışında tüm yaş gruplarında timus ağırlığı 20-28 gr.'dır [6].

Timus önde; manibrium sterni ile , anterolateralde; üst 4 kıkırdak kaburganın sternuma yakın bölümleri, m. sternohyoideus ve m. sternothyroideus ile, lateralde; frenik sinir, ve mediastinal plevra ile, posteriorda; trakeanın ön ve yan kısımları, sol v.brachiocephalica, arcus aorta, arkus aortanın dalları ve perikardiumla komşuluk yapar [3].



Şekil 2 Timusun genel anatomik görünümü [8].

Timus aslında 3 ve daha fazla lobüler yapı barındırır. Ancak klasik olarak sağ ve sol lob olarak (lobus dexter ve lobus sinister) asimetrik iki lobdan oluştuğu tanımlanmıştır. H harfi şeklindeki bezin superior polleri boyun tabanına ve tirotimik ligament yardımıyla da tiroide uzanır. İnferior poller her iki tarafta perikarda dek uzanır. Timik doku mikroskopik veya makroskopik olarak ayırt edilebilir. Bunlar mediastinal lob şeklinde olabildiği gibi timus bezinin kapsülü dışında doku adacıkları şeklinde boyundan diyafragma kadar olan bölgede bulunabilmektedir. Masaoka ve arkadaşları anterior mediastinal komponentte timik kapsül dışındaki mediastinal yağlı doku içinde %72 olasılıkla mikroskopik timus dokularına rastlanabileceğini bildirmişlerdir [7]. Klasik servikomediastinal loblar %98, ekstrakapsüler mediastinal loblar %90, frenik sinir lateralinde %72, mediastinal yağ dokusu içinde timoma adacıkları %32, servikal yağ dokusu içinde %22, aortikopulmoner pencerede %24, aksesuar servikal lob %8, retrotiroid olarak %6 ve innominate ven posteriorunda %3 oranında bulunur. Bu lokalizasyonlarda timik epitelial tümörler, timik hiperplazi ve timik kistler gelişebilir [8].



Şekil 3 Ektopik timus dokusu alanları [4].

Timus bezinin arterial kanlanması, a. thoracica interna'nın lateral ve pericardiophyrenic dalları ile a. thyroidea inferior'dan gelen küçük aa.thymicae'lardan sağlanır. Venöz drenajı ise v.brachiocephalica sinistra, v. thoracica interna ve v. thyroidea inferior'a açılan vv.thymicae'ler tarafından sağlanır. Bez innervasyonu ganglion cervicothoracicum ve ansa subclavia'dan sempatik, n vagus'tan da parasempatik lifler tarafından sağlanır. N. phrenicus'un bir kısım lifleri de bezin kapsülünden duyu alır. Timus lenf nodlarının aksine afferent lenfatik kanal içermez. Timus içi lenfositler efferent yollarla timustan ayrılmaz. İnternal torasik, pulmoner, hiler ve mediastinal lenf damarları ise yalnızca kapsülü ve fibröz septayı drene eder [9].

5.4.Timüs Hastalıkları

5.4.1 Timik Kist

Timusun nadir ve genellikle konjenital lezyonlarıdır. Üçüncü faringeal poş anomalilerinden veya Hassal cisimciklerinin kistik dejenerasyonundan köken alırlar. Timik kistler her yaşta görülür ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta rastlanır. Genellikle asemptomatiktir ancak kistin büyüklüğüne bağlı olarak göğüs ağrısı, göğüste dolgunluk hissi, dispne ve disfaji semptomları görülebilmektedir. Tüm mediastinal kitlelerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır.

Radyolojik olarak anterior mediastende, düzgün sınırlı, oval lezyon olarak görülürler. BT ile kistik yapı doğrulanabilir. Timusun diğer patolojileri ve tiroid patolojileri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Tedavisi komplet cerrahi rezeksiyondur. Çok iyi prognozludur ve nüks çok nadirdir.

5.4.2. Timik Hiperplazi

Timusun lenfatik içeriği ve yapısı bir çok otoimmün duruma bağlı değişir. Morfolojisine ve histolojik özelliklerine göre timik hiperplazi ikiye ayrılır. İlki, aktive germinal merkezlerde lenfoid foliküllerin varlığı ile tanınan lenfoid veya foliküler hiperplazi, ikincisi, timusun hem boyutunda hem de ağırlığında artış ile tanınan gerçek timik hiperplazidir. Gerçek timik hiperplazide aktive lenfoid foliküller bulunmaz.

5.4.2.1. Lenfoid veya Foliküler Hiperplazi

Lenfoid veya foliküler hiperplazi sıklıkla otoimmün hastalıklarla birlikte görülür. Timoması olmayan myastenia gravis hastalarının %60-90'ında foliküler hiperplazi gösterilmiştir. Foliküler hiperplazinin timüs ağırlığını arttırması şart değildir.

5.4.2.2. Gerçek Timik Hiperplazi

Çeşitli tümöral hastalıklar sebebiyle tedavi alan çocuklarda izlenen timüs bezinin rebound hiperplazisi ve belirgin sebebi olmadan timusta gelişen masif genişleme olmak üzere iki tipi vardır.

5.4.2.2.1. Timik Rebound Hiperplazi

İlk defa Hodgkin hastalığı sebebiyle tedavi alan çocuklarda bildirilen bu antite daha sonra primer hipotiroidi ve yanık tedavisi sonrasında da bildirilmiştir. Ayrıca Myastenia Gravis, Non-Hodgkin Lenfoma ve Beckwith-Widemann Sendromu ile de birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bu birlikteliğin neden sonuç ilişkisi içinde mi olduğu yoksa tamamıyla koincidans mı olduğu açıklanamamıştır [3]. Timik hiperplazinin rebound etkisiyle oluştuğunun anlaşılmasıyla ek tedavi gerekliliği ortadan kalkar. Bu antitenin aksine idyopatik gerçek timik hiperplazide tedavi her zaman cerrahi eksizyondur.

5.4.2.2.2. İdyopatik Gerçek (Masif) Timik Hiperplazi

Gerçek sayısının belirlenmesi zor olmakla birlikte literatürde 50'den az vaka bildirimi yapılmıştır. En önemli özelliği farkedilebilir bir sebebinin olmamasıdır. En sık 1 yaş ve altında görülür. Bildirilen vakalara göre erkeklerde 2 kat daha sık görülür. Hastaların %15'i asemptomatik olmakla birlikte en sık nefes darlığı, öksürük, solunum yetmezliği ve pulmoner enfeksiyonlar görülür. Her iki hemitoraksta uzanan büyük anterior mediastinal kitle radyolojide dikkat çekicidir. Biyopsi yapılabilir ancak temel tedavi yaklaşımı cerrahi eksizyondur [10].

5.4.3. Timusun Epitelyal Hücre Tümörleri (Timomalar)

5.4.3.1. Lokalizasyon

Nadir olarak boyunda, sol hiler alanda, pulmoner parankimde ve visseral kompartmanda, supradiafragmatik alanda hatta paravertebral sulkusta gözlenebilmesine rağmen timomaların %95'i anterior mediastende yerleşir. Kapsüllüdür.

5.4.3.2. Patolojik özellikler ve sınıflandırma

Tüm timomalar epitel hücrelerden gelişir ancak McKenna ve arkadaşları yalnızca %4 oranında pür epitelyal içerik bulunduğunu bildirmişlerdir [11]. Çoğu timoma değişik oranda lenfosit ve epitel hücre karışımından oluşur. İmmunohistokimyasal çalışmalar ile timomalardaki epitelyal içerik belirlenebilir.

Bernatz, Lewis ve arkadaşları timomaları epitelyal varyantlarına göre 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 (diğer iki kriteri karşılamayan tip)
- d) spindle hücreli tümör (epitel subgrupundan hücrelerin farklı histolojik yapısı sebebiyle ayrılır.) [12]

Göreceli olarak basit bu sınıflama orijinine ve immunohistokimyasal özelliklerine göre epitelyal tümörleri klasifiye etmede yeterli olmamıştır ve sonuçta 20. yy'ın son yıllarında histolojik sınıflama sürekli değişikliğe uğramıştır. Yine de araştırmacıların görüş birliği farklı tümörlerde lenfositlerin sayı ve çeşitliliğinin büyük farklılık göstermesine rağmen malignitenin epitel hücre transformasyonu sebebiyle gerçekleştiği ve lenfositlerde sitolojik atipinin gözlenmediği yönündedir.

Hüresel atipi, benign görünümlü timik epitelyal tümörler bariz malign timik karsinoma değişirken neoplazinin tespit edilmesinde yol gösterici olur. Timik epitelyal tümörlerde epitel hücre komponenti kural olarak büyük, yuvarlak, oval ve spindle şekilli hücrelerden oluşur. Bu hücreler daha çok kümelenme eğilimindedir.

Mikroskopik olarak timik tümörlerde tespit edilebilen çeşitli hücre özellikleri (rozet formasyonu, gland, pseudogland, myoid hücreler, papiller yapılar, keratinize skuamöz epitel, perivasküler boşluk, kistler, Hassal korpüskülleri, fibröz bantlar, skuamöz ve meduller diferansiasyon) değişik oranlarda bulunur ancak ayırıcı tanıda hiçbirinin majör önemi yoktur. Ancak örneğin timik epitelyal hücreler damar etrafında yerleşir ise hemanjioperisitoma ile karışabilir. Epitel hücrelerin spindle varyantı kıvrımlı şekilde büyüyerek malign fibröz histiositoma benzer görünüm verir. Epitel hücrelerdeki rozet ve glandular formasyon ise metastatik adenokarsinomla karışmasına neden olur. Bu nedenle tanıyı kesinleştirmede immunohistokimyasal teknikler kullanılır. 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. Timik epitelyal tümörlerin kromogranin ile reaksiyon vermemesi timik karsinoidden ayrımını sağlar. Ayrıca CEA ile de reaksiyon vermez [3]. Timik epitel tümörlerin invazivlik özelliği ile VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) ekspresyonu arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir [13].

Bu immunohistokimyasal özelliklerin sonucu olarak timomada kortikal ve medullar fenotipik diferansiyasyonunu baz alarak oluşturulan bir başka histolojik sınıflandırma da Müller-Hermelink tarafından önerilmiştir. Buna göre timomalar;

- a) Medüller timoma
- b) Miks timoma
- c) Organoid (kortikal predominant) timoma
- d) Kortikal timoma
- e) İyi diferansiye timik karsinoma olarak sınıflandırılır [14].

Bu sınıflandırmanın bağımsız prognostik faktörleri belirlediğine dair görüş birliğine varılamamıştır ve bu sebeple kullanılabilir olmaktan çıkmıştır. 1999 yılında klasifikasyonu sadeleştirme çabasıyla Suster ve Moran timik epitelyal tümörleri şu şekilde sınıflandırmıştır.

- 1. Timoma
- 2. Atipik timoma
- 3. Timik karsinom

Epitel hücre morfolojileri ve epitelyal/lenfosit hücre oranı baz alınarak oluşturulan Dünya Sağlık Örgütü'nün *Timus Tümörlerinin Histolojik Tiplendirilmesi* isimli klasifikasyonunun ikinci edisyonu 1999 yılında Rosai ve Sobin tarafından yayınlanmıştır [15].

Dünya Sağlık Örgütüne göre Timik Epitelyal Tümörlerin Sınıflandırılması

Tip A Timoma (medullar)

Tip AB Timoma (miks)

Tip B Timoma^a

Tip B1 (organoid)

Tip B2 (kortikal)

Tip B3 (epitelyal)

Tip C Timoma (timik karsinom)

^a Tip B Timoma B2 ve B3'ün veya B1 veya B2'nin kombinasyonlarını içerebilir.

2001 yılında Dadmanesh ve arkadaşları bu sınıflama üzerinden epitelyal hücre morfolojilerine dayanarak kısa ve akılda kalıcı bir özet öne sürdü. Buna göre;

Tip A; timus hücrelerinin erişkindeki görünümüne dayandırılarak, atrofik

Tip B; fetüs ve infanttaki biyolojik aktif timüs hücre görünümüne dayandırılarak, bioaktif

Tip C; ise karsinoma işaret edilerek özetlendi [16].

1. Tip A Timoma

Morfolojik olarak, tümör, nükleer atipi içermeyen spindle şekilli neoplastik epitel hücrelerden ve eğer varsa çok az miktarda non-neoplastik lenfositlerden oluşur. Tümör hücreleri düzgün nükleus, dağınık kromatin ve göze çarpmayan nükleolus içerir (Resim 4A). Bu tümörün görüntüsü mezenkimal neoplazilerle karışabilir ancak immunohistokimyasal olarak tipik epitelyal neoplazi özelliği gösterir. Tüm timomaların yaklaşık %4-7'sini oluşturur. Hastaların yaklaşık %17'sinde MG ile ilişkili olarak görülür. Çoğunlukla Masaoka Evre I olarak değerlendirilir. Genellikle kapsüllüdür ama nadiren kapsülü aşarak akciğerlere doğru invaze olabilir. Kromozom anomalileri agresif klinik seyirle ilişkilidir. Prognozu çok iyidir. 10 yıllık surveyi %80'in üzerindedir [17] .

2. Tip AB Timoma

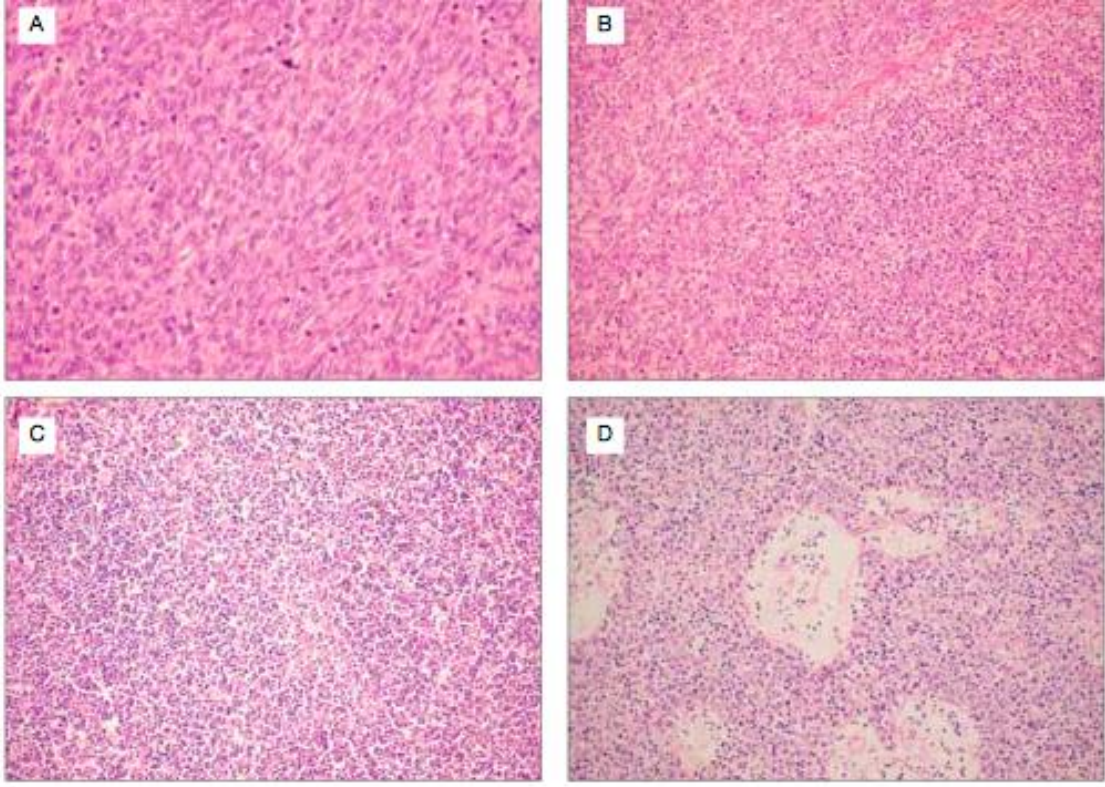
Tüm timomaların %28-34'ünü oluşturur. Olguların yaklaşık %16'sı MG ile ilişkilidir. Morfolojik olarak lenfositten fakir tip A timoma odakları ile zengin non-neoplastik lenfosit odakları içeren odakların karışımından oluşur. Lenfositler, tipik tip A timomadakinden daha fazladır ama B1 timomadakinden daha azdır. Odaklar arasındaki ayrım keskin olabileceği gibi belirgin gözlenmeyebilir. Prognozu iyidir. İki geniş retrospektif çalışmada uzun dönem surveyinin %90'a yakın ve daha fazla olduğu gösterilmiştir (Resim 4B) [18].

3.Tip B1 Timoma

Timomaların yaklaşık %9-20'si tip B1 timomadır. Olguların %57'si MG ile ilişkilidir. Normal fonksiyonel timik kortikal yapısı içinde immatür zengin lenfosit topluluğu arasında dağılmış halde bulunan epitel hücre alanları ile karakterizedir. Neoplastik epitel hücreler küçük ve çok az atipi göstermekle birlikte T lenfositlerce çevrili haldedir. Mikroskopik değerlendirmede normal timustan güçlükle ayırt edilebilir. Diğer B tipi timomalarla karşılaştırılınca tip B1'de perivasküler boşluklar daha azdır. Uzun dönem survey %90 civarındadır [18] (Resim 4C).

4.Tip B2 Timoma

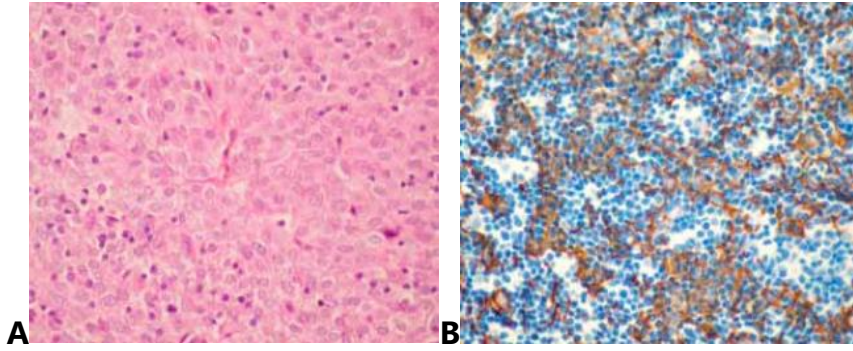
Tüm timomaların %20-36'sını oluşturur. Olguların %71'i MG ile ilişkilidir. Birbirine zayıf bağlantılar gösteren büyük, poligonal neoplastik hücrelerden oluşmuştur. Dağınık ve tombul veziküler nukleus ve yoğun non-neoplastik lenfositlerle çevrelenmiş nukleolus içerirler. İmmatür T lenfositler neoplastik epitel hücrelerden sayıca fazladır. Neoplastik hücreler perivasküler boşluk etrafında ve septalar boyunca zayıf bağlantılar göstererek ışınsal halde sıralanırlar. Lenfosit zenginliği açısından tip B1 timomayı andırır ancak meduller diferansiasyon alanları daha az göze çarpar ya da hiç yoktur. Uzun dönem survey Tip A, AB ve B1'e nazaran daha kötüdür ve %60 civarındadır (Resim 4D).



Şekil 4 Tip A, AB, B1 ve B2 timomanın histopatolojik preparatlarda görüntüsü, A. Timoma Tip A: İğsi şekilli epitel hücrelerinden oluşmuş, lenfositten fakir timoma (H&E X200), B. Timoma Tip AB: İğsi hücreli A alanları ile poligonal epitel hücrelerinden oluşan, lenfositten zengin B alanları içeren timoma (H&E X100), C. Timoma Tip B1: Lenfositlerden çok zengin, dağınık halde küçük epitelyal hücreler içeren, normal timüs dokusuna benzer timoma (H&E X100), D. Timoma Tip B2: Poligonal sitoplazmalı, veziküler nükleuslu epitelyal hücrelerden oluşmuş, intraepitelyal lenfositler içeren, perivasküler alanları belirgin timoma (H&E X100) [19]

5. Tip B3 Timoma

Epitelyal timoma, atipik timoma, squamoid timoma ve iyi diferansiye timik karsinoma olarak da isimlendirilmiştir. Tüm timomaların %10-14'ünü oluşturur. %46 oranında MG ile ilişkilendirilir. Morfolojik olarak, hafif atipi içeren orta boyutlu yuvarlak veya poligonal hücrelerden oluşur. Epitel hücreleri arasına karışmış çok az sayıda lenfosit bulunur. Tümör hücreleri kalın fibröz, hyalinize bir septa ile lobüllere bölünmüş haldedir ve çekirdekleri oluklu ve katlanmış görünümündedir. Perivasküler boşluk etrafında ve septalar boyunca sıralanmaları dikkat çekicidir. Bu tümörler tip B1 ve B2 lezyonlara göre daha agresif tümörlerdir ve nüks oldukça sıktır. 20 yıllık survey yaklaşık %40 civarındadır [18] (Resim 5).



Şekil 5 Tip B3 timomanın ve timik neoplastik hücrelerin histopatolojik preparatlarda görüntüsü, A. Timoma Tip B3: Solid tabakalar oluşturan epitel hücreleri ve az sayıda lenfosit içeren epitelyal proliferasyonu ön planda timoma (H&E X200), B. İmmunhistokimyasal olarak pansitokeratin ile pozitif reaksiyon veren neoplastik epitel hücreleri (X200)

6. Tip C Timoma

Tüm timik tümörlerin %10'undan azını oluşturur ve genellikle MG ile ilişkili değildir [17][15]. Hücre özellikleri normal timüs dokusundan tamamıyla farklılaşmıştır. Tip A ve B timomalardan farklı olarak immatür lenfositler barındırmaz. Varolan tüm lenfositler matürdür ve genellikle plazma hücreleri ile karışmış haldedir (Resim 5B). Farklı histolojik subtipleri barındırır: skuamöz hücreli (epidemoid) timik karsinom, mukoepidermoid timik karsinom, papiller timik adenokarsinom, lenfoepitelyoma benzeri timik karsinom, sarkomatoid timik karsinom (karsinosarkom), şeffaf hücreli timik karsinom ve undiferansiye timik karsinom. 5 yıllık ve 10 yıllık surveyleri sırasıyla %38 ve %28'dir. Tip C tümörlerin prognozunun kötü olması ve histolojik farklılıkları sebebiyle diğer timomalardan ayrı değerlendirilmesi önerilmiştir [20].

Tüm bu farklı sınıflandırmalar birlikte değerlendirilince kapsül dışına mikroskobik ya da gross invazyon olmasının, histolojik özelliklerden bağımsız olarak prognostik önemi olabileceği anlaşıyor.

5.4.3.3. Makroskopik özellikler

Hemoraji, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler timik tümörlerde gözlenebilir. Timusun kistik yapıda olmasının lezyonun invazivlik potansiyeli ile ya da timoma ile birliktelik gösteren sistemik hastalıklarla ilişkisi yoktur.

Makroskopik olarak timoma; lobülasyon gösteren, parankimi gri-pembe renkli ve gri-beyaz septalar içeren kitledir. Çevresinde normal timus dokusu bulunabilir. En önemli özelliği kapsüllü olup olmaması, fiksasyon varlığı ve komşu yapılara invazyon olup olmamasıdır. Kapsülü makroskopik olarak düzgün olarak görülse dahi mikroskopik olarak kapsül invazyonu saptanabilir. Kapsül invazyonu postoperatif nüks ile ilişkilidir. Tümör, mediastinal plevraya, perikarda, akciğere, lenf nodlarına, büyük damarlara, sinirlere ve toraks duvarına invazyon gösterebilir. İnvazyon varlığı tümörün malign karakterde olduğunu düşündürür. Uzak organ metastazları %3-7 oranında görülür. İnfradiyafragmatik olarak, karaciğerde, posterior pararenal boşlukta, paraaortik alanda, perigastrik dokuda ve spinal kanalda yerleşebilir [3].

Timusun epitelyal hücreli tümörlerinde epitel hücreler histolojik olarak benign özellik gösterse dahi uzak metastaz saptanabilir. Bu nedenle sadece histolojik özellikleri gözetmek sınıflandırma için yeterli olmamaktadır. Tedavi yöntemleri ve sonuçlarını da gözetken ve tümörün invaziv ve metastatik karakterini de hesaba katan evreleme sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Lokal nüksü mediastinal plevra invazyonu ile ilişkilendirmek Haniuda ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Buna göre ;

P0: Mediastene fiksasyon veya invazyon yok,

P1: Mediastene fiksasyon var ama invazyon yok,

P2: Mediastinal plevrada mikroskopik invazyon var olarak sınıflandırılmıştır [21].

Bergh-Masaoka ve arkadaşları timomada kapsül invazyonunu sınıflandırmaya ekleyerek günümüzde yaygın olarak kullanılan Modifiye Masaoka evreleme sistemini oluşturmuşlardır. Buna göre;

Evre I: Makroskopik olarak kapsüllü tümör ve mikroskopik kapsül invazyonu yok.

Evre IIA: Çevre yağ doku veya mediastinal plevraya makroskopik invazyon var.

Evre IIB: Mikroskopik kapsül invazyonu var.

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

Evre IVA: Plevral veya perikardiyal yayılım var.

Evre IVB: Hematojen veya lenfojen metastaz var [22].

Regnard ve arkadaşları, Evre III olgularda sağ kalımın azalması nedeniyle evrelemeye rezeksiyon tipini de eklemişlerdir [23]. Buna göre;

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 varlığı

5.4.3.4. Timomada Klinik Bulgular

En sık 5. ve 6. dekatlarda görülür ancak her yaşta ortaya çıkabilir. Cinsiyet açısından görülme sıklığı eşittir. Hastaların %50'den fazlası asemptomatiktir. Göğüs ağrısı , solunum sıkıntısı, öksürük gibi genel semptomlar görülebilir ama semptomlar sıklıkla tümörün lokal etkisine bağlıdır. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafragma paralizisi, laringeal sinir tutulumuna bağlı ses kısıklığı, superior vena kavanın obstrüksiyonu, plevral veya perikardial efüzyon gibi bulgular yayılım gösteren malign hastalığa aittir. Timoma olgularının %18'inde tanıyı güçleştirici ve kafa karıştırıcı kilo kaybı, halsizlik, ateş, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar görülür. Literatürdeki büyük hasta sayılı timoma serilerinde en sık görülen bulgular Tablo 1 'de gösterilmiştir. Timomalı olgularda çoğunlukla otoimmün sistemik bir hastalık (paratimik sendrom) ek bir patoloji olarak görülmektedir [3]. Bunlardan en sık görüleni Myastenia Gravidir (MG) ve %45 oranında görülür. MG dışı otoimmün hastalıklar ise %6 oranında görülür.

Çalışma	Hasta sayısı	Hiç bulgu yok	MG	Paratimik bulgu	Kilo kaybı	Ateş	Diğer sistemik bulgular	Dispne	Göğüs ağrısı	Öksürük ses kısıklığı	Superior vena cava sendromu	Diğer lokal bulgular
Lewis	283	60			8	3	10	17	25	12	2	23
Park	150	26	30									
Wilkins	136	32										
Ogawa	103	63	32	1								
Chalabreysse	90	37	36	6	3			8	4			3
Moore	71	25	30						20	18		

Tablo 1 Timomalı hastalarda görülen bulgular [26]

5.4.3.5. Timoma ile ilişkili sistemik hastalıklar (Paratimik Hastalıklar)

Timoma nadir bir hastalıktır. Bu sebeple diğer hastalıklarla birlikte bulunması dikkate değerdir ve timik fonksiyonların daha iyi anlaşılmasına yol açar. Timomali hastaların %40'ında herhangi bir paratimik sendrom saptanır. Bu hastaların üçte birinde ise iki ya da daha fazla paratimik sendrom birlikte görülür. Timoma ile ilişkili klinik hastalıklar aşağıda listelenmiştir.

Timoma ile İlişkili Hastalıklar

Nöromusküler sendrom

MG
Miyostrofik Distrofi
Eaton-Lambert Sendromu
Miyozitis

Hematolojik Sendromlar

Red Cell hipoplazi
Polimiyozitis
Eritrositozis
Pansitopeni
Megakaryositopeni
T-hücre Lenfositozis
Akut Lösemi
Multiple Miyeloma

İmmün Yetmezlik Sendromları

Hipogamaglobülinemi
T-hücre yetmezlik sendromu

Kollajen Hastalıklar ve diğer Otoimmün Hastalıklar

Sistemik Lupus Eritomatozis
Romatoid Artrit
Polimiyozit
Myokardit

Sjögren Sendromu

Skleroderma
Ülseratif Kolit

Dermatolojik Hastalıklar

Pemfigus
Kronik mukokutanöz kandidiazis

Endokrin Hastalıklar

Hiperparatiroidizm
Hashimoto Tiroiditi
Addison Hastalığı
Kemodektoma

Renal Hastalıklar

Nefrotik Sendrom
Nefropati

Kemik Hastalıkları

Hipertrofik Osteoartropati

Malignite

Kaposi Sarkomu
Hodgkin ve non-Hodgkin Lenfoma
Karsinomlar (akciğer, kolon ve diğerler)

Kaynak [24]

Myastenia Gravis (MG)

MG, timoma ile en sık ilişkilendirilen hastalıktır. Timoma olgularının %30'unda MG vardır. Buna karşın MG olgularının %5-15'inde timoma tespit edilir. Daha yüksek oranlar veren çalışmalarda mevcuttur ancak yüksek oranlar spesifik hasta grubunda çalışılmasına bağlanmıştır. 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 [17].

MG, istemli kasların tekrarlayan aktivitesi ile artan zayıflık ve yorgunluk ile karakterize nöromusküler iletim bozukluğudur. Postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoimmün reaksiyon sonucu gelişir. Dinlenmekle ve

antikolinesterazlarla kısmen veya tamamen düzelir. Elektrofizyolojik olarak tek fiberli elektromiyografide tekrarlayan uyarılara karşı azalan cevap mevcuttur.

Kadınlarda 20-30 yaş civarında ve 50 yaş üstünde, erkeklerde ise 50 yaşın üstünde görülür. Bir yaş altında görülmez. Erkeklerde timoma birlikteliği daha sıktır. İnsidansı 4-15/milyon/yıl iken prevalansı ise 45-150/milyon arasında değişir. Semptomlar sıklıkla 3. dekatta başlar. Proksimal kaslar distalden, kollar bacaklardan daha çok tutulur. Hastaların %60-70'inde ilk önce göz kaslarında tutulum mevcuttur. Göz tutulumu zamanla %90'a çıkar. Ptozis ve diplopi olur. Cogan bulgusu (yukarı bakış sonrası ptozis) tipiktir. Muskularis orbicularis okuli kası gevşekliği MG'in sabit bulgusudur. Remisyonadaki hastalarda dahi gözlenebilir. Hastalarda gülme esnasında ağzın vertikal yönde kayması sonucu hastalığa özgü gülüş oluşur (myastenik snarl). Solunum güçlüğü, disfaji, dizartri, nazal konuşma görülen semptomlardır. Klinik seyir kesin olarak bilinemez. Hastaların ancak %10'unda hastalık oküler form ile sınırlı kalır. Boyun ekstansör kasları, diafragma ve ekstremiteler proksimal kasları etkilenirse jeneralize myastenia gravisten söz edilir. Osserman ve Genkins sınıflaması MG klinik bulgularını derecelendirmiştir .

MG Klinik Bulguları Osserman ve Genkins sınıflaması

1. Pediatrik MG

a) Neonatal grup (%1)

- MG'li annelerin infantlarında görülür.
- Kendiliğinden iyileşir.
- Doğumdan sonra en uzun 6 hafta sürer.
- Plasenta vasıtasıyla geçen asetilkolin reseptörlerine bağlı olduğu düşünülür.

b) Juvenil grup (%9)

- MG olmayan annelerin çocuklarında görülür.
- Doğumdan puberteye kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkar.
- Kalıcı olmaya meyillidir.
- Ailede diğer bireylerde MG vardır.
- Erişkin MG gibi sınıflandırılabilir.

2. Erişkin MG

- a) **Grup I.** Oküler MG (%15-20)
 - Sadece oküler kaslar ile sınırlıdır.
 - % 40 hastada jeneralize gruba geçiş gözlenir.
 - Periferik kas gruplarında EMG sonuçları pozitif (+) olabilir.
- b) **Grup IIA** Hafif jeneralize (% 30)
 - Kranial, ekstremit ve gövde kaslarını tutar
 - Solunum kaslarının korunmuştur.
 - Antikolinesteraz tedavisine iyi yanıt alınır.
 - Mortalite düşüktür.
- c) **Grup IIB.** Orta derecede ciddi Jeneralize MG (%20)
 - Belirgin diplopi ve pitozis gözlenir.
 - Bulbar kas tutulumu olanlarda dizatri, disfaji ve beslenme zorluğu görülür.
 - Ekstremitelerde zayıflık vardır.
 - Egzersiz intoleransı izlenir
- d) **Grup III.** Akut fulminan MG (%11)
 - Hastalık aniden ortaya çıkar.
 - En ciddi semptomları 6 ay içinde görülür.
 - Solunum kasları erken dönemde tutulur.
 - Bulbar, ekstremit ve gövde kaslarında ciddi zayıflık vardır.
 - Antikolinesteraz tedavisine yanıtı düşüktür.
 - Krizler sık tekrarlar.
 - Mortalite yüksektir.
- e) **Grup IV.** Geç ciddi hastalık (%9)
 - 2 yıl içinde hafif hastalıktan ciddi tabloya geçiş gözlenir.
 - Timoma insidansı yüksektir.
 - Rölatif olarak kötü prognozludur.

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. Timomada MG gelişimi için patojenik bir model tanımlanmıştır. Bu modelde, timomada intratümöral antikör üretiminin nadir olduğu ve timomaların gelişmekte olan T hücrelerini üretilip, periferik yaydıkları kanıtına dayanmaktadır. Dışarı salınan timomadan derivate edilmiş bu T hücrelerinin organlarda dolaştığı ve patogeneze katkı da bulunduğu ileri sürülmüştür. Tümör içindeki timosit maturasyonu defekti, otoreaktif T hücrelerinin gelişimine kısmen yol açabilir.

Bu saf T hücreleri periferde aktive olur ve sırayla timoma dışında otoantikör üreten B hücrelerine yardım ederler. Timomalarda otoreaktif T hücresi üretimi kısmen CD4(+), CD25(+), FOXP3(+) ve düzenleyici T hücrelerinin yetersiz üretimine bağlı olabilir [25].

MG tedavisinde antikolinesterazlar; asetilkolin yıkımını engelleyerek reseptör üzerindeki etkisini arttırarak kas gücünde düzelme sağlar ancak remisyon sağlamaz. Ayrıca düz kas ve otonom sinir sistemini de etkileyerek diyare, bulantı, tükürük ve göz yaşında artmaya neden olurlar.

Kortikosteroidler; MG semptomlarının düzelmesini sağlamak amacıyla kullanılan bir diğer yöntemdir. Plazmaferez, hastalarda hızlı ama geçici iyileşme sağlar. Timektomi öncesi ve sonrasında kullanılır. Klinik yarar için gün aşırı 4-6 defa tekrarlanmalıdır.

Timomalı tüm olgularda timektomi endikasyonu vardır. MG'de medikal tedavi yetersiz kaldığında, genç hastalarda ve kısa süreli semptom varlığında timektomi önerilir. Timektomide amaç timus bezinin komplet rezeksiyonudur. 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 antikörleri 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 olgulara timektomi yapılması şart değildir.

Timektomiden sonra her MG tanısı olan hastada remisyon görülmemesi şu nedenlere bağlı olabilir; inkomplet timektomi, geri dönüşümsüz nöromusküler kavşak hasarı, timus dışında başka organlarda yerleşmiş lenfositler, uzun süre yaşayan T lenfosit toplulukları ve henüz bilinmeyen faktörler. 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 erken mobilizasyon sağlanmalıdır. Kas güçsüzlüğü saptanırsa antikolinesteraz ilaçlar tekrar başlanır. Medikal tedaviye rağmen solunum güçlüğü olursa plazmaferez uygulanır. Preoperatif plazmaferez uygulanan hastalarda postoperatif plazmaferez nadiren gerekli olur.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi

Timoma ve ciddi anemi, kemik iliğinde eritrogenezin supresyonu ile açıklanır. Kırmızı hücre prekürsörleri azalırken myelopoez ve megarkaryositopoez normal veya artmıştır. Eritropoetin ve hemoglobülin sentezini inhibe eden ve eritroblastlara toksik olan immunoglobulin G bu hastalarda görülür. Kırmızı hücre aplazisi olan hastaların %50'si timoma ile ilişkilidir, ancak timomalı hastaların %5'inde kırmızı hücre aplazisi vardır. Hastaların %25-33'ü timomanın eksizyonundan fayda görür [24].

Sistemik Lupus Eritomatozis

Timoma ve sistemik lupus eritomatozis (SLE) birlikteliği nadir görülür. Maggi ve arkadaşları bu oranı 241 hastalık serilerinde %2,5 olarak saptamıştır. Timomanın çıkarılmasının sistemik hastalık seyrini değiştirmedeği belirtilmiştir. Bu hastalarda prognoz kötüdür [26].

Ülseratif Kolit (ÜK)

Souadjian ve arkadaşları, 598 timomalı hastada 2 ülseratif kolit (ÜK) birlikteliği bularak, sıklığını %0,3 olarak tespit etmiştir. Bunun koinsidans olması olasıdır ancak ÜK hastalarında timektomi yapılmasının kliniğin düzelmesiyle ilişkili olduğunu belirten yayınlar mevcuttur.

Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınımı

Nadir olarak görülmesine rağmen timoma klinik olarak semptomatik uygunsuz ADH salgınımına neden olabilir.

5.4.3.6. Timomada Tanı

Her zaman patolojik verifikasyon gerekmele birlikte timomada tanı radyolojik görünüme ve varsa semptomlara dayanır. Postero-anterior ve lateral toraks grafileri çekilmelidir. Bu grafilerde anterior mediastende yumuşak doku dansitesinde bir kitle görünümü %50-94 arasında saptanabilir [27]. Bilgisayarlı Tomografi (BT), anterior mediastendeki kitle varlığını doğrular ve içeriğinin kistik ya da solid olması, kalsifikasyon varlığı ile ilgili bilgi verir. Ayrıca çevre yapılarla olan ilişkisini ortaya koyar. Bu tümörler genellikle BT’ de anterosuperior mediastende sol brakiosephalik venin hemen altında, sternuma bitişik düzgün sınırlı, yuvarlak veya oval yapılar olarak görünür. Büyük lezyonlar pulmoner hilusa dek ilerleyebilir. Yaklaşık %15 hastada kalsifikasyon saptanır. Sıklığı az da olsa lezyon kistik olabilir ve bazen tamamıyla nekrotiktir. Lezyonun mediastinal yağlı dokuya ve çevre yapılara invazyonu BT ile saptanabilir ancak bu değerlendirme %20 oranında yanlış pozitif % 7 oranında da yanlış negatiftir [28]. Vasküler invazyon, plevral yayılım maligniteye işaret eden bulgulardır. Plevral yayılım, plevral efüzyon ve sitoloji pozitifliği ile ilişkili olabilir. Timomayı timik karsinomdan ve ayırmada BT bulgularını baz alan çalışmalarda yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranları yüksek bulunmuştur [29]. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) nörovasküler yapılarla ilişkiyi ortaya koymada yardımcıdır.

F18- Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi (F18-FDG PET/BT) giderek artan oranda tümör tanısı, evrelendirilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve radyoterapi planlamada kullanılmaktadır. Kombine PET/BT cihazları, tek bir görüntülemde hem F18- FDG PET’den metabolik bilgi, hem de BT’den anatomik bilgi sağlamaktadır. Bilinen ya da kuşkulu malignitelerde PET/BT’den sağlanan bilgi; yalnız PET ya da BT’den elde edilen veya ayrı ayrı çekilip yan yana değerlendirilen bilgiden klinik olarak daha yararlıdır. Anormal ¹⁸F-FDG tutulumunun yeri, boyutu ve yoğunluğunun benzer dokulardaki normal tutulum paterni ile karşılaştırılarak ve PET’te tanımlanan anormallikler ile BT görüntülerinde ortaya çıkan ilgili morfolojik bulguların tanımlanması ¹⁸F-FDG tutulumunun yoğunluğu SUV değerleri ile verilebilir (ortalama SUV: 2.0-3.0; maksimum SUV: 3,0-4,0) ; ancak tutulumun yoğunluğu hafif, orta, yoğun olarak ya da normal hepatik parankimdeki zemin aktivitesi ile ilişkilendirilerek de tanımlanabilir.

Entegre PET/BT raporu, BT’de görülen, hasta sağlığı ile ilgili olabilecek rastlantısal herhangi bir bulguyu da içerir [30]. F-FDG tutulum paterni ve spesifik BT bulguları ile hastaların öykü, fizik muayene ve diğer görüntüleme modaliteleri ile olan korelasyonu benign-malign lezyon ayırımında en önemli parametrelerdir. Tedavi yanıtı ve hastaların prognozunun değerlendirilmesinde semikantitatif ölçümler (SUV) yararlı olabilmektedir.

Timoma ve timik karsinomu ayırt etmede semi-quantatif maksimum standart uptake (SUVmax) değerlerini kullanmak yardımcı olabilir, ama PET, invaziv tümörleri non-invaziv tümörlerden ayırt etmede tutarsız kalmıştır [30]. Ancak MG’li ve büyümüş timuslu hastalarda PET kullanımının, timomalar ile basit büyümüş timüs hiperplazisinin ayırımının yapılmasında etkin olduğu gösterilmiştir. Hiperplastik timüs dokusunda homojen bir tutulum olup SUV değeri 0.7-2.5’dur. Timomada ise bu oran 3.1-6.1 arasındadır [31] .

Preoperatif tanı asemptomatik olgularda şart değildir. Ancak neoadjuvan tedavi planlanan hastalarda, diğer mediasten tümörlerinden ayırımın yapılamadığı anterior mediasten tümörlerinde, lokal olarak semptomatik tümörlerde ve tam rezeke edilemeyen tümörlerde tedaviye kararı belirlemede biyopsi önerilir. Kitlenin yerleşim yeri ve niteliğine göre tanı için, Bilgisayarlı tomografi eşliğinde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), mediastinoskopi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya torakotomi yapılabilir.

5.4.3.7.Timomada Tedavi Seçenekleri

Klinik evre uygun tedavi seçiminde belirleyici olmakla birlikte timomada esas tedavi cerrahidir. Tüm timik tümörlerde yapılabiliyorsa komplet rezeksiyon her zaman en iyi seçenektir. İnkomplet rezeksiyon öngörülüyorsa indüksiyon tedavisi düşünülmelidir [32]. Masaoka evrelemesine göre tavsiye edilen tedavi seçenekleri aşağıda gösterilmiştir.

Masaoka evrelemesine göre timomalı hastalarda tavsiye edilen tedavi yaklaşımları

Evre I Cerrahi, kapsül invazyonu olan ve rekürrens açısından yüksek risk grubunda olan hastalar için radyoterapi

Evre II Cerrahi, kapsül invazyonu olan ve rekürrens açısından yüksek risk grubunda olan hastalar için radyoterapi

Evre III Cerrahi, komplet rezeksiyona uygun değilse neoadjuvan kemoterapi/radyoterapi , inkomplet rezeksiyon varsa radyoterapi ve kemoterapi

Evre IVa Uygun vakalarda neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi, cerrahiye uygun değilse kemoterapi ve veya radyoterapi

Evre IVb Kemoterapi

Kaynak. [33]

Timomaların çoğu lokal hastalık olduğundan ana tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahide esas hedef komplet rezeksiyon olmalıdır. En önemli prognostik faktörün timomanın komplet rezeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Ameliyat mortalitesi %2, morbiditesi %20 ‘dir. Timik epitelyal tümörlerde cerrahi üç gruptur. total rezeksiyon (makroskopik olarak tümör yok), subtotal rezeksiyon (tümörün çoğu makroskopik olarak rezeke edilmiş) ve inoperable tümör. Evre I ‘den Evre IV’e sırasıyla rezeksiyon oranları %100, %100, %85, %42’dir [34].

Evre I timomada komplet rezeksiyon oldukça iyi sağkalım sağlar. Adjuvan tedavi gerekli değildir.

MG'li hastalarda kitle ile beraber total timektomi yapılması uygundur ancak total timektominin sağkalıma olumlu etkisi kanıtlanamamıştır. JART çalışması Evre I- II timoması olup MG'i olmayan veya asetilkolin esteraz antikoru tespit edilemeyen olgularda kitlenin geride timüs dokusu bırakılarak geniş cerrahi sınırla çıkarılmasının yeterli olduğunu ileri sürmüştür [35].

Rastlantısal olarak BT'de saptanan bir cm'den küçük timomalar için sıkı takip ile cerrahi için beklenebilir. MG varlığı araştırılmalıdır. Böyle hastalarda asetilkolin esteraz antikoru takibi yapılmalıdır [35].

Evre II timoma kapsül invazyonu ve mediastinal plevra invazyonu gösterebilmekle birlikte cerrahiye uygundur. Cerrahi, Evre II'de kesinlikle sağkalıma olumlu katkı yapar ancak ilave adjuvan radyoterapinin sağkalıma ve lokal nükse olumlu etkisi yoktur ve bu sebeple rutin postoperatif radyoterapi önerilmez. Evre II timomada nüks oranı %4.1'dir [35].

Evre III'de eğer tümörün invazyon bölgeleri geniş cerrahi sınır ile çıkarılmış ise uzun sağkalım elde edilir. Preoperatif değerlendirmede komplet rezeksiyon mümkün görünmüyorsa kemoterapi ve veya radyoterapi uygulanabilir. İntraoperatif olarak tümörün büyük damarlar, trakea, kalp, vena kava invazyonu tespit edilirse tümörün komplet rezeksiyonu olası değildir ve unrezektabıl olarak kabul edilir ancak çıkarılabildiği kadarıyla çıkarılması esastır (debulking). Bu işlem sağkalıma olumlu etki eder. Yalnızca timik karsinomlarda debulking cerrahinin surveye katkısı yoktur. Adjuvan kemoterapi inkomplet rezeksiyon yapılmışsa verilmelidir [35]. Evre III'de komplet rezeksiyon yapılmışsa sağkalım evre I ve II ile eşdeğerdir [36].

Evre IVa hastalarda dahi cerrahi şansı olabilir. Perioperatif rastlantısal saptanan plevra veya perikardiyal bir kaç adet implant yeterli makroskopik cerrahi sınır bırakılarak çıkarılmalıdır. Eğer bu tip yayılım preoperatif saptanır ise, neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi uygulanabilir. Fokal yayılım mevcut ise radyoterapi düşünülebilir.

Cerrahi rezeksiyon sonrası 10 yıllık sağkalım ve nüks oranları şu şekildedir [37] (Tablo 2).

	Sağkalım	Nüks
EvreI	%90	%3
EvreII	%70	%11
EvreIII	%55	%30
Evre IVa	%35	%43

Tablo 2 Timomada cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım ve nüks oranları [39].

Timomalı hastalarda en sık kullanılan cerrahi yaklaşım median sternotomidir. akciğer ve büyük damarlara invazyon net değerlendirilebilir. Sternotomi hızlı açıp kapama, büyük torasik kasların korunması, postoperatif ağrının az olması açısından avantajlıdır. Posterolateral yapılar tam değerlendirilemez ve sternum enfeksiyonu riski sebebiyle dezavantajlıdır. Tümörün komplet çıkarılması için mediansternotomiye transservikal insizyonlar ya da torakotomi eklenebilir. Clamshell insizyon (bilateral torakotomi ve mediansternotomi) her iki plevral boşluğa yayılan büyük tümörlere yaklaşımda kullanılır. Ağrılı olması ve enfeksiyonla alakalı olmayan sternum komplikasyonları açısından dezavantajlıdır. Videotorakoskopik, transservikal ve robotik cerrahi gibi minimal invaziv yöntemler de kullanılabilir.

Neoadjuvan tedavi ile birlikte plöropnömonektomi ileri evre (evre IVa) hastalarda az sayıda hasta grubunda uygulanmış ve iyi sağkalım sonuçları bildirilmiştir [38].

Plevral yayılımı olan timomalarda termokemoterapi tedavi seçeneğidir. Primer tümörün rezeksiyonunu takiben intraoperatif olarak uygulanan hipertermik plevra perfüzyonu ile birleştirilmiştir [39].

Genel durumu kötü, rezeksiyona uygun olmayan veya cerrahi tedaviyi istemeyen hastalarda glikokortikoid tedavinin tümör boyutunu küçülttüğü ve bu sebeple neoadjuvan tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [24]. Tip AB, B1 ve B2 histolojik tiplerinde bu küçülme etkisi daha belirgindir. Kortikosteroid tümördeki T hücrelerini yok ederek etki gösterir ancak bu etki geçicidir.

Nüks timomalı hastalarda en iyi seçenek yine cerrahidir. Eğer tümör rezeke edilemez ise kemoterapi önerilir.

MG’i olmayanlar timomali hastaların MG’si olanlarla karşılaştırınca daha kötü sağkalım gösterdiği belirlenmiştir. MG varlığında timomanın daha erken evrelerde yakalanabilmesi bunda etkili olabilir. Önemli prognostik faktörlerden biri ise tümörün komplet rezeksiyonudur. Komplet rezeksiyonda her zaman sağkalım daha iyidir [24]. Bir diğer önemli prognostik faktör ise hastalığın evresidir. Önemli sağkalım çalışmaları Tablo 7’de özetlenmiştir.

Yıl	Yazarlar	Hasta sayısı	Komplet rezeksiyon yapılan hasta yüzdesi	Masaoka evresine göre 5 ve ve 10 yıllık sağkalım %			
				I	II	III	IVa
2003	Kondo, Manden	924	92	100-100	98-98	89-78	71-47
1998	Nakahara	141	80	100-100	92-84	88-77	47-47
1994	Pan	112	80	94-87	85-69	63-68	41-22

Tablo 3 Timomada önemli sağkalım çalışmaları [26]

5.4.4. Timik Karsinoma

Timik karsinomalar timomalar gibi timik epitelyal hücre orjinlidirler. Ancak histolojik olarak malign sitolojik özellikleriyle ve klinik olarak daha malign davranışlı olmaları ile timomadan ayrılırlar. İnsidansı on milyonda 1-3’tür. Timomada normal timus dokusunun özelliğini taşıyan hücreler varken timik karsinomalarda yüksek derecede histolojik anaplazi, aşık selüler atipi ve artmış proliferatif aktiviteye sahip hücreler vardır. İyi diferansiye timik karsinomlar timoma sınıflandırması içinde yer alır ve WHO’ya göre Tip B3 olarak isimlendirilir.

Timik karsinomalar genellikle invazivlerdir ve hem cerrahi hemde medikal tedaviye dirençlidirler. Nüks sıktır. Lenf nodları, akciğer, karaciğer ve kemik gibi yapılara uzak metastaz sıktır. Prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım yaklaşık 20 aydır.

Timik karsinomalar nadir olduğundan, standart terapötik strateji olmadığı gibi evrensel olarak kabul edilmiş bir evreleme sistemide yoktur. Tedavi sonuçları ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. En sık yaklaşım cerrahi rezeksiyonu takiben RT, KT veya her

ikisidir. Tam rezeksiyon sadece iyi ankapsüle tümörü olan hastalarda faydalı olabilir. Maalesef, çoğu tümör rezektabl değildir ve tam rezeksiyon yapılabilse dahi, yaşamda cerrahinin etkisi timomadaki gibi açık değildir. Radyasyon tedavisinin %80'e yakın bir cevap oranı vardır. Kemoterapi genellikle sisplatin bağımlıdır ve başarısı sınırlıdır [24].

5.4.5. Timusun Nöroendokrin Tümörleri

Timusun primer nöroendokrin tümörleri eskiden timoma olarak kabul edilirken ilk kez 1972 yılında ayrı bir tümör olarak tanımlanmıştır. On milyonda 1 sıklığı vardır ve anterior mediastinal tümörlerin %2-4' ünü oluşturur. Erkeklerde üç kat daha sıktır. Ortalama görülme yaşı 54'tür [33]. Çeşitli hormonlar sekrete edilebilirler ve sıklıkla ektopik ACTH üretiminden ve Cushing sendromundan sorumludurlar. Karsinoid sendromla bir ilişkisi bildirilmemiştir. Bronşial karsinoidlerden farklı olarak timik karsinoidler genellikle tekrarlayan ve sıklıkla yaygın metastaz oluşturan agresif tümörlerdir. Diğer anterior mediastinal kitlelerden ayırımında preoperatif tanı önem kazanır. Tümörlerin %86'sı rezektabıldır. Prognozda en önemli faktör, Masaoka evresidir. Beraberindeki endokrin sorunlar prognozda etkilidir. Timusun nöroendokrin hücre orjinli tümörleri, timik karsinoid tümör (tipik ve atipik) ve küçük hücreli karsinomdur [40].

5.4.6. Timolipoma

Kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Hastaların yarısı kitlenin basısına bağlı semptomatiktir. MG ile birlikte görülebilir. İyi huylu tümör olmalarına rağmen mediastinal yapılara bası yapması nedeniyle cerrahi endikasyon mevcuttur. Cerrahi rezeksiyon küratiftir ve nüks bildirilmemiştir [24].

5.4.7. Preoperatif hazırlık

Hastaların pulmoner fonksiyonları muhakkak değerlendirilmelidir. Postoperatif öksürük etkinliğini belirlediğinden maksimal ekspiratuar güç ölçümü,

vital kapasite ölçümünden daha değerlidir. Basınç 40-50 cmH₂O'nun altında ise postoperatif solunum komplikasyonları gelişme riski artar.

MG'de 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.

Preoperatif enfeksiyonlar, klinik olarak silik olsa dahi, sistemik immün fonksiyonlara etki edebileceğinden timektomi öncesinde mutlaka tedavi edilmelidir.

2.4.8. Anestezi Yönetimi

MG'in anestezi açısından önemi

Yalnızca MG değil, nöromusküler kavşakta herhangi bir patolojik durum sonucu sinaps disfonksiyonuna neden olan her türlü hastalık anestezi uzmanları dikkatlerini artırmaya iter. Anti-asetilkolinesteraz antikolları, postsinaptik kavşaktaki asetilkolin reseptörlerini hedef alarak, normal fonksiyon gösteren reseptörlerin oranını üçte iki oranında azaltır. Ayrıca değişen reseptörlerin yarı ömrü de 10 günden 3 güne düşer ve total reseptör sayısında azalmaya neden olur. Böylece nöromusküler aktarım azalır. Anti-MuSK pozitif MG tipinde ise, agrin-bağımlı kümeleşme oluşumu normal fizyolojinin dışında gerçekleşir ve bu da reseptör fonksiyonunu değiştirir. Bu hastalık grubunda, hastalığın kendisi postoperatif başlı başına yeterince risk oluştururken, uygulanan her nöromusküler bloker ajanın solunumsal yada bulbar kas yetmezliğine neden olabileceği unutulmamalıdır [41].

Hastanın geçireceği cerrahi tipi ve fonksiyonel durumu preoperatif değerlendirmeyi yönlendiren faktörlerdendir. Kortikosteroidler, aminoglikozitler, vankomisin, kinidin, ester yapılı lokal anestezikler, furosemid, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler gibi bazı ilaçlar nöromusküler bloğu etkileme özelliğine sahiptirler. Hastanın plazmaferez alması da süksinilkolin, mivakuryum, remifentanil ve esmololun etkilerini, plazma kolinesteraz düzeylerini düşürmesi nedeniyle uzatacaktır.

Ameliyat öncesi, hastanın nöroloğu ile görüşülmeli ve cerrahi öncesi immunsupressif tedaviye devam edip etmeyeceği belirlenmelidir. Aynı zamanda hasta kortikosteroid kullanıyorsa, anestezi sırasında hidrokortizon takviyesi yapılması gerekir. Preoperatif değerlendirme dikkatli bir solunumsal ve bulbar fonksiyon (dizartri, çiğneme zorluğu, disfaji) kontrolünü içermelidir. Solunum fonksiyon testleri sırasında görülen düşük Zorlu Vital Kapasite (FVC) (< 2.9 L), postoperatif dönemde hastanın mekanik ventilasyon destek ihtiyacı riskini arttırmaktadır. Solunum fonksiyon testleri sonucuna göre, ameliyat öncesi yapılacak bir fizyoterapi hastaya yarar sağlayabilir. Premedikasyon olarak sedatif ve opioid türevlerine de solunum depresyonu açısından dikkat edilmelidir [42].

Ameliyat öncesi oral antikolinesterazların kullanımının devamı konusunda iki farklı görüş vardır. Bir görüş vagal cevap riski ve kolinesteraz aktivitesini düşürdüğü gerekçesiyle kullanımının kesilmesini desteklerken diğer bir görüş kas gücünü azaltmamak amacıyla devam edilmesini önermektedir.

Preoperatif değerlendirmede hastanın postoperatif geçirebileceği miyastenik krizi öngörmek zordur. Bu amaçla postoperatif miyastenik kriz için risk belirleyicileri bulunmaktadır. Bunlar; hastalığın 6 yıldan uzun bir süredir varolması, ameliyat öncesi bulunan solunumsal sorunlar ve akciğer hasarı, günlük 750 mg'dan fazla piridostigmin kullanımı ve preoperatif FVC' nin 2.9 L' den düşük olmasıdır. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu risk faktörlerine hastanın daha önceki kardiyorespiratuar hastalıkları, daha önce geçirmiş olduğu miyastenik kriz varlığı asetilkolin reseptör antikorunun 100 nmol L⁻¹2den fazla olması ve intraoperatif kan kaybının 1000 mL'den fazla olması da eklenmiştir. Hastalığın Osserman evreleme sistemine göre evresi, preoperatif sınırlı solunumsal kapasite ve transternal yaklaşımla timektomi operasyonu postoperatif mekanik ventilatör gereksinimi riskini arttıran faktörler olarak gösterilmiştir [43]. MG hastalarında hipertiroidi de sık gözlenen bir durum olduğundan preoperatif değerlendirmede tiroid fonksiyon testlerine dikkat edilmesi gerekir.

MG hastalarında rutin monitorizasyon dışında periferik sinir stimülatörü de kullanılması önerilir. Ayrıca mekanomiyografi, elektromiyografi ve akseleromiyografi de kullanılabilir. Nöromusküler blokajın derecesini ölçmek

amacıyla genellikle ulnar veya fasyal sinir kullanılmaktadır. Cevaplar adductor pollicis ve orbikularis okuli kaslarından görülür. Eğer hasta median sternotomi yöntemi ile timektomi operasyonu geçirecekse sol koldan açılan invazif kan basıncı ölçümüne gerek duyulur.

MG hastaları asetilkolin reseptörlerinin sayısının azalması nedeniyle nöromüsküler blok ajanlarına karşı aşırı reaksiyon gösterirler. Küçük dozlarla bile blokaj uzun ve derin olur. Hastalar süksinilkoline karşı dirençlidir ve kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Hasta duyarlılığı bakımından nondepolarizan nöromüsküler ajanlar arasında çok az fark vardır. Atrakuryum, Hoffmann eliminasyonu yöntemiyle metabolize olduğundan tercih edilebilir. Roküronyum ve veküronyumun etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Yakın zamanda kullanılmaya başlanan sugammadex, roküronyumun etkisinin ortadan kaldırılmasında oldukça etkili bulunmuştur.

Volatil ajanlar refrakter periyodu uzatarak, asetilkolinin yer değişimini presinaptik inhibe ederek ve reseptörleri uyararak nöromüsküler iletiyi azaltırlar. Miyastenik hastaların volatil ajanlarla oluşturulan kas gevşekliği etkisine daha duyarlı oldukları ortaya konulmuştur. Volatil ajanların kesildikleri zaman kısa bir süre içinde nöromüsküler iletinin geri döndüğü görülmüştür. Böylelikle, nöromüsküler ajan kullanmaksızın bazı cerrahi girişimlerin yapılmasında kolaylık sağlamaktadırlar [42].

Rejyonal anestezi MG hastaları için güvenli bir yöntemdir. İnterskalen yaklaşımla brakial pleksus bloğu uygulanırken, frenik sinir bloğu olmamasına veya epidural blok yapılırken T4 seviyesinden yukarı blok oluşmamasına solunum sorunlarına yol açabilecekleri için dikkat edilmelidir. Epidural anestezi postoperatif olarak ağrı kontrolü de sağladığından daha çok tercih edilir. Ester yapılı lokal anestezikler psödokolinesteraz ile metabolize olduklarından dolayı, antikolinesteraz kullanan hastalarda amid yapılı lokal anestezikler tercih edilir. Yapılan çalışmalarda, ropivakain ve bupivakain güvenilir bulunmuştur. Ropivakain daha az motor blok oluşturması nedeniyle özellikle tercih edilir. Epidural blok daha çok tercih edilen bir santral blok olmasına rağmen spinal anestezide daha az lokal anestezik kullanılması bir avantajdır. Ancak lokal anesteziklerin nöromüsküler blok üzerine etkilerinin antiaritmik dozlarda kullanıldıklarında ortaya çıktığı da bilinmektedir [43].

Miyastenik hastalarda ekstübasyon önemli bir süreçtir. Mümkünse rejyonal anestezi yöntemleri tercih edilmelidir. Eğer genel anestezi tercih edilecekse, ekstübasyon kriterlerine uyulmalıdır. Hastanın ekstübasyon öncesi yeterli spontan solunumu olmalıdır. Bilinç düzeyi normal olmalı ve verilen komutlara uyabilmelidir. Tidal volüm en az 5 mL.kg⁻¹, spontan solunumdaki PaCO₂<50 mmHg, PaO₂>90 mmHg, solunum sayısı>30 dk⁻¹ olmalıdır. Sinir kas stimülatörü ile ölçüm yapıp rezidüel bloğun olmadığı görülmelidir.

Postoperatif ağrı kontrolü MG hastaları için önemlidir. Çünkü ağrı miyastenik krize yol açabilir. Epidural anestezi postoperatif ağrı kontrolü için idealdir. Eğer intravenöz veya intramüsküler opioid ve türevleri verilecekse, uzun etkili analjezikler etki gösterene kadar kısa ve hızlı etkili analjeziklerle araya girilmelidir. Nonsteroid analjezikler de MG hastalarında kullanılabilen analjeziklerdendir.

Sonuç olarak MG hastalarında iyi bir preoperatif değerlendirme, ameliyat sırasında ayrıntılı monitorizasyon ile sıkı takip, ekstübasyon kriterlerine uyma ve yeterli postoperatif analjezinin sağlanması postoperatif mekanik ventilasyon riskini en aza indirmektedir.

5.4.9. Cerrahi Teknikler

Timektomide cerrahi yaklaşım seçenekleri; transsternal, transservikal ve video-assisted thoracic surgery (VATS) ve robot yardımlı cerrahidir. Timus cerrahisinde temel prensip mediasteninin tam eksplorasyonu, kitlenin ve komşu mediastinal yağ dokusunun en-blok rezeksiyonu, frenik sinirlerin korunması ve intraplevral yayılımının engellenmesidir. Timektomi için, timus ve komşu mediastinal yağ doku, frenik sinirler arası ve brakiosefalik venden diyafragmaya uzanacak şekilde geniş eksize edilmelidir. Neoadjuvan kemoterapi, büyük ve invazyon yapmış tümörlerde rezeksiyonu kolaylaştırabilir.

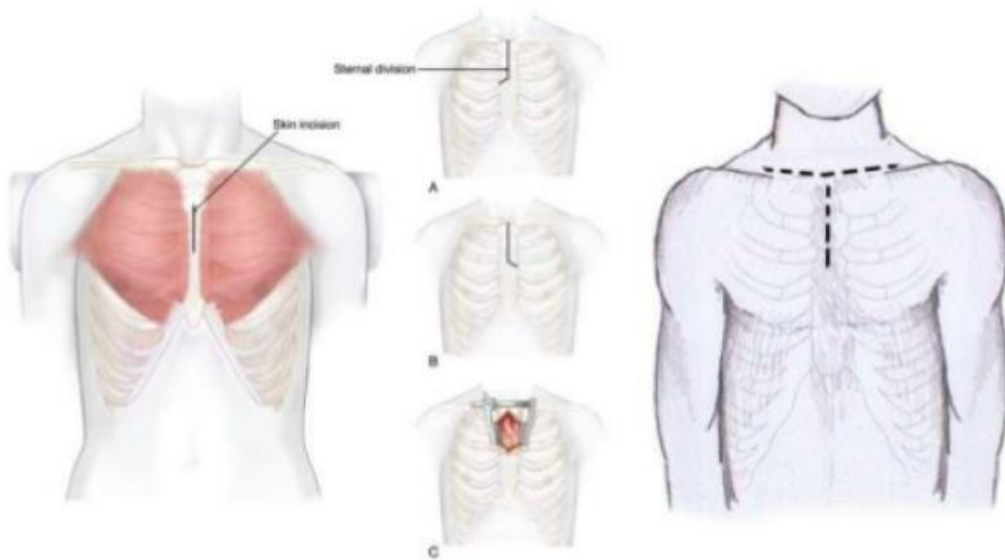
Timik cerrahi bir çok insizyon ile gerçekleştirilebilir. Sadece servikal yaklaşım yetenekli ellerde timoma dışı lezyonlarda uygun görülse de timik tümörlerin cerrahisinde yeri yoktur. Tümör, tüm boyuna tamamen yayılmadıkça sternotomi yeterli görüşü sağlar. Parsiyel sternotomi, MG'si olmayan, timoma dışı timektomiler için yeterlidir ve halen en sık kullanılan yöntemdir. Median sternotomi parsiyel

sternotomi ile karşılaştırıldığında çok az morbidite artışı taşımaya rağmen iki plevranın açılması ile maksimum görüş sağlamaktadır.

Parsiyel Sternotomi Kesisi

Sternal juguler çentiğın 1,5 cm altından başlanarak ve midsternal hatta 4. yada 5. kosta seviyesine kadar deri insizyonu kesilmelidir. Sternal çentiğın altından parmak diseksiyonu ile ilerlenir. Sternum 4. ya da 5. kosta seviyesine kadar longitudinal kesilir. Sternum retraktör ile ayrılır (Resim 6). Mediastinal plevra sol innominate ven ve timus görülecek şekilde ortadan açılır. İki plevral alanda aşağıdan yukarıya doğru açılmaya başlanır. Bu esnada her iki frenik sinir korunmalıdır. İnternal torasik venin identifikasyonu frenik sinir yakınen üst plevral açıklığı gösterir. Mediasten eksplorasyonunda plevral boşluk ve akciğer görülür. Timektomi perikardiumdan uzak sağ üst boynuzunun diseksiyonu ile başlar. ‘Walking tekniğinde’ right-angled klemp kullanılarak inferior boynuz yukarı doğru perikardial yağ tabakası görülmeyene dek diseke edilir. Daha sonra o yağ tabakası klempe edilerek ayrılır ve 2/0 ipekle bağlanır. Alt boynuza konulan right-angled klemp hala duruyorken sağ lob perikardiumdan yukarı doğru diseke edilir. Timusun orta kısmına yaklaşırken diseksiyon işlemine son verilir ve servikal alandaki sağ üst boynuzun diseksiyonuna başlanır. Bu boynuz çevresel olarak serbest bırakılır ve tekrar ‘walking teknikteki’ right-angled kullanılarak tirotimik ligament identifiye edilene dek yerleştiği yerden ayrılır. Bu boynuz tiroid bezinden ayrılır ve üst boynuzda right-angled bırakılarak 2/0 ipekle bağlanır. Alt ve üst boynuzların right-angled kullanılarak eleve edilmesi ardından mediastinal plevradaki frenik sinirin 1 cm üzerinde ‘U’ şeklinde insizyon yapılır. Right-angled klemp ve künt diseksiyon tekniği kullanılarak sağ lobun orta kısmı ve buna eşlik eden yağlı doku frenik sinirin üzerinden sol innominate ven ve superior vena kavanın birleşme yerine kadar kaldırılır. İnternal mammaia’dan gelen lateral damarlar dikkatle ayrılır ve 3/0 ipekle bağlanır. Orta kısımdaki venöz drenajı sağlayan damarlar identifiye edilene kadar timus bezi sol innominate ven boyunca reflekte edilir. Frenik sinir alanı gazlı bez ile sarılır. Frenik siniri hasarlamamak için bu alanda koter kullanılmaz. Böylece rezeksiyon işleminin yarısı tamamlanmış olur. Aynı işlemler sol tarafta da tekrarlanır. Ama sol tarafta frenik sinirler daha yakın olabildiğinden ve yağlı dokunun fazla olmasından dolayı diseksiyon daha zor olabilir. Sinirin timus bezinin orta yerine yakın olduğu bölgede

künt diseksiyon tekniği sinirin zedelenmesini önlemeye yardımcı olur. Bu dört boynuzda mobilize edildikten sonra venöz drenaj klempe edilir, kesilir, 3/0 ipekle bağlanır. Bu diseksiyon esnasında timus bezinin uzantıları ayırt edilemezse geride doku kalmadığından emin olmak için ayrılan parçalardan frozen çalışılır. Eğer bir timik kitlenin varlığı biliniyorsa yada diseksiyon sırasında bulunduysa bu kitlenin yapışık olup olmadığı yada etrafını saran dokuları invaze edip etmediği cerrah tarafından dikkatlice araştırılmalıdır. Eğer varsa bu kitle ve buna eşlik eden yapı en-blok rezeke edilmeli ve daha sonra frozen çalışılmalıdır. Kanama kontrolü dikkatle yapılmalıdır. Postoperatif kanama riskinin preoperatif plazmaferez yapılan hastalarda fazla olduğu akılda tutulmalıdır. Göğüs duvarı boyunca sağ memenin altından göğüs tüpü yerleştirilir ve plevra ve mediasteni geçerek tüpün ucu sol hemitoraksın apeksine uzatılır. Manibriuma ve sternumun etrafında arda kalan alana 2 ya da 3 tel dikiş yerleştirilerek sternum tekrar yaklaştırılır. Yumuşak dokudan arda kalanlar emilebilir çok sayıda sütür ile subkütikuler olarak kapatılmalıdır.

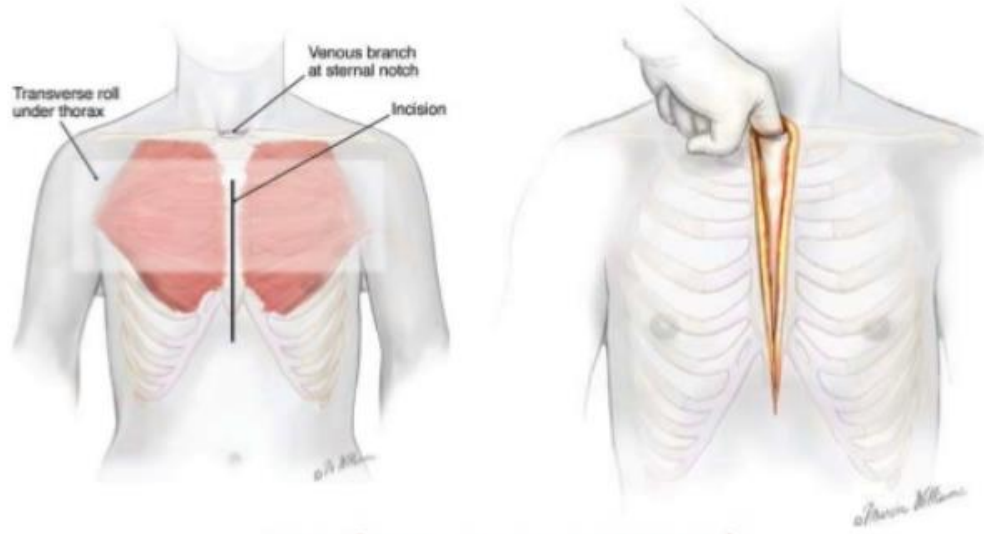


PARSİYEL STERNOTOMİ

Şekil 6 Parsiyel sternotomi [21]

Tam medyan sternotomi

Hasta supin pozisyonunda bir veya iki kolu abduksiyonda olacak şekilde yerleştirilir. Cilt insizyonu, sterbal çentikten ksifoid proçese doğru orta hattadır. Pektoral fasya ve sternal periost, enerji cihazı ile kesilir (Resim 7). Manibriumun superior kenarındaki interklavikular ligament ayrılır ve parmak diseksiyonu ile substernal alan genişletilir. Ksifoid proçes, kaudalden substernal planı oluşturmak için mobilize edilir veya kaldırılır. Sternum orta hattan, yukarıdan aşağı veya aşağıdan yukarıya, sternum testeresi ile ayrılır. Sternumun kesilmesi sırasında, anestezi, akciğer hasarını minimize etmek için, ventilasyonu keser. Sternumun kesilmesi tamamlandıktan sonra periostal kanamalar koter ile kontrol edilir. Kemik iliğinde kayda değer miktarda kanaması olan hastalarda bone wax kanamayı kontrol altına almak için kullanılabilir. Sternum ekartörü yerleştirilir ve nazikçe açılır. Perikardiyal adezyonlar ve ligamentler, innominate vande yırtılma olmaması, perikardiyal veya plevral aralığın açılmaması için diseke edilmelidir. Kapatmadan önce 24-32 F mediastinal göğüs tüpü ayrı insizyonla yerleştirilmelidir; eğer plevral boşluk açılmışsa, bir diğer göğüs tüpü, plevral alanın drenajı için yine ayrı bir insizyonla yerleştirilmelidir. Sternotomiyi kapatmak için 6-8 arası transternal veya paslanmaz çelik telden parasternal süturler yerleştirilir. Osteosintesis kuvvetini kolaylaştırmak ve subklavyan hasarını önlemek için en az 2-3 tel manibriuma yerleştirilir. Tellerin uçları bükülür ve sternal doku içine sabitlenir. Pektoral fasya ve linea alba absorbe edilebilir süturlarla kapatılır. Subkutan dren yerleştirilebilir ve subkutan doku adapte edilebilir. Cilt tercihen intrakütanöz süturler ile kapatılmalıdır.



MEDIAN STERNOTOMİ

Şekil 7 Mediansternotomi [21]

Transservikal Timektomi

Sternal çentikten 2 parmak yukarıya yaklaşık 5-6 cm'lik cilt insizyonu yapılır. Platismaya doğru diseksiyon yapılır ve cilt flebi subplatismal alana doğru ve inferiorda sternal çentiğe, süperiorda tiroid kartilaja doğru uzatılır. İnterklavikular ligament manibriuma doğru ayrılır. Substernal alanın ekspozurunu artırmak için sternokleidomastoid kasın ligamentöz insersiyonu koterize edilerek ayrılmalıdır. Strap kasları orta hatta ayrılır ve timus bezinin süperior kutpu sternotiroid kasın altına doğru ve anteriordan inferior tiroid venlere doğru ayrılır. Üst poller ekstrakapsüler alana doğru ayrılır. Timusun fibröz kapsülü görülür. Bez daha sonra künt ve keskin diseksiyonla manibrium ve sternumdan ayrılır. Daha sonra bezin posterior kısmına yaklaşılr. Cooper timektomi retraktörü yerleştirilir. Omuz çantası indirildikten sonra traksiyon uygulanır. Servikal bölgenin maksimal ekstansiyonu sağlanır, böylece kalan diseksiyon kolayca yapılır. Sol innominant vene drene olan timik venler prosedürün bu safhasında identifiye edilir. Genel olarak buna benzer iki ven vardır fakat sayılar varyasyon gösterebilir. Bunlar ligaklipler veya bağlanarak ayrılabilir. Eğer bu noktada bez innominat venin posterioruna doğru uzanıyorsa bu bölgede tüm timik doku çıkartılıncaya kadar dikkatli diseksiyon yapılmalıdır. Ven ayrımından sonra, künt ve keskin diseksiyon kombinasyonu ile bez posteriorda perikarddan ayrılır.

Her iki tarafta frenik sinire dikkat edilerek, timus mediastinal plevradan ayrılır. Bezin alt kutupları artık seçilebilir ve perikardiofrenik oluk içindeki perikardial yapışıklıkları diseke edilebilir. Böylece timus tamamen serbestleşmiş olur ve çıkartılabilir. Ancak çıkartılan bez dikkatlice gözlenmeli ve kapsülünün intakt olduğu tespit edilip tamamen çıkartıldığından emin olunmalıdır. Plevra ve perikardiofrenik üçgendeki mediastinal yağlı doku artık daha kolay tespit edilir, ve ayrı parçalar olarak rezeke edilir. Eğer cerrah komplet timektominin uygulandığından emin değilse veya timoma tespit etmişse sternotomi yapılmalıdır. Kanama kontrolü yapılmalı, anterior mediastene kısa plastik katater yerleştirilmeli, strap kasları ve platisma onarılmalıdır. Bu anterior mediastendeki tüm havanın çıkmasını sağlar, böylece postoperatif dönemde pnömotoraks ve pnömomediastinum gözlenmez [44].

VATS ile Timektomi

Timomada, Masaoka evresinin I ve II olduğu, ortalama tümör boyutu 3,5 cm olan durumlarda VATS uygulanabilir. Operasyonun ilk kısmında hedef timektomi yapmak iken ikinci kısmında hedef bütünlüğünü bozmadan kitleyi en bloc çıkarmaktır. Tümörün kapsül bütünlüğünün bozulması onkolojik prensiplere aykırıdır. Minimal invaziv cerrahide de bu prensipten uzaklaşmamalı eğer intraoperatif olarak innominate ven invazyonu, akciğer invazyonu, perikard invazyonu, kitlenin kapsülünün açılması, frenik sinirden diseksiyonun yapılamaması gibi durumlar ile karşılaşılırsa derhal açık operasyona geçilmelidir.

Çift lümenli endotrakeal tüp ile entübe edilen hastaya supin pozisyonu verilir. sağ alt hemitoraks yastık ile desteklenir, masa cerraha doğru 30° açlandırılır. Sağ kolun hiperekstansiyonu cerrahı rahatlatır ancak uygunsuz pozisyon sebebiyle oluşabilecek brakial plexus hasarı göz önünde bulundurulmalıdır (Resim 8). Acil sternotomi veya torakotomi gerekliliği hesaba katılarak hasta örtülmeli ve sternum üstü ve boyun her zaman açıkta bırakılmalıdır. Sağ meme eleve edilerek ve meme dokusu korunarak etrafında 3 port açılır. Yerçekimine bağlı olarak akciğer posteriora düşer ve 30° skopi kullanılarak timus rahatlıkla görünür hale gelir. Bilateral mediastinal plevra ve yağ doku inferiordan superiora doğru rezeke edilir. Timomanın diseksiyonu sona bırakılmalıdır. Timusun sol alt lobunun diseksiyonu için sternum altı serbestleştirilmeli ve sol mediastinal plevra açılmalıdır. Kalbe hafifçe bastırılarak sol frenik sinire hassasiyet göstererek sol perikardiofrenik yağ doku çıkarılmalıdır.

Servikal pollerin diseksiyonuna sağdan başlanır, timus ve yağlı doku vena cava superior'dan frenik sinire 3-5 mm mesafeden uygun enerji cihazı ile ayrılır. İnnominate venin vena cava ile birleştiği kavşakta diseksiyon dikkatlice tercihen fındık tampon ile yapılır. Timus üzerindeki servikal fasyanın açılması ile timusu drene eden ven ya da venler görünür hale gelir. Bunlar dikkatle ayrılmalı ve kliplenmelidir. Önce sağ sonra sol servikal pol belli bir kuvvetle inferiora doğru çekilmelidir. Kitle, timus ve yağlı doku en blok olarak çıkarılır [45].



Şekil 8 Videotorakoskopik timektomi operasyonunda port insizyonları [48]

6. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Ankara Atatürk Göğüs Hastanesi ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2005 ile Aralık 2016 tarihleri arasında anterior mediasten kitle nedeniyle opere edilen ve postoperatif patoloji sonucu timoma olarak gelmiş 55 timoma hastası retrospektif olarak incelendi. Benzer gruptan timik hiperplaziler ve timik karsinomlar çalışma dışı bırakıldı.

Olgular yaş, cinsiyet, semptom, sigara kullanım hikayesi, komorbiditeleri, operasyon şekli, MG varlığı, timik patoloji, hastanede kalış süresi, dren süresi, kitle çapı, evre , SUVmax tutulumu, RT ve veya KT alma durumu, komplikasyon, nüks ve sağkalım açısından irdelendi. WHO klasifikasyonu değerlendirilirken mikst tip timomalarda ileri olan komponent baz alındı.

Komorbiditenin tanımlanmasında ve derecelendirilmesinde Charlson komorbidite indeksi kullanıldı. Bu indekse göre, komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlanmıştır. Komorbiditelere, hafif hastalık durumundan ciddi hastalık durumuna doğru sırasıyla 1, 2, 3, 4 şeklinde puan verilmiş ve komorbid hastalıkların puanları toplanarak elde edilen ağırlıklı puana göre komorbidite derecelendirmesi yapılmıştır.

Hastaların tümüne ameliyat öncesi posteroanterior ve lateral akciğer grafisi ve toraks BT çekildi ve rutin kan tetkikleri, solunum fonksiyon testi ile değerlendirdi. Hastaların 27 'sine ise bunlara ek olarak PET-BT çekildi. MG öyküsü olan tüm hastalar anestezi öncesi nöroloji uzmanlarınca değerlendirildi medikal tedavi protokolleri belirlendi. Ameliyat öncesi 35 yaşın üstündeki tüm hastalar, kardiyoloji ve dahiliye uzmanları tarafından değerlendirilerek anesteziye uygunluk belirlendi. Ayrıca tüm hastalar anestezi uzmanlarınca incelendi ve operasyon öncesi operasyon sırasında ve sonrasında oluşabilecek tüm komplikasyonlar açısından bilgilendirilerek onamları alındı.

Anterior mediastinal kitlerlerde transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsileri gibi küçük biyopsilerin timik lezyonlarla lenfomaları ayırt etmede yetersiz kaldığı için VATS gibi daha invaziv yöntemlere başvurulabilmektedir. Bizim çalışmamızda da 3 olguya VATS ile byopsi uygulanmıştır.

Uygulanan cerrahi yaklaşım (Mediansternotomi, torakotomi, VATS) esnasında total olarak çıkarılabilecek tüm olgularda sadece kitle değil timik damarlar bağlanmak üzere, timusa ait olabilecek tüm dokular, frenik sinirin seyri boyunca diafragma dek izlenen, mediastinal yağlı dokularla birlikte çıkarıldı. Kitlenin çevre akciğere invazyonu varsa usûlüne uygun olarak wedge rezeksiyon ile çıkarıldı. Gözlenen plevral metastazlar total olarak eksize edildi.

Mediansternotomi uygulanan 32 hasta tek lümenli tüp ile torakotomi veya VATS yapılan toplam 23 hasta ise çift lümenli endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edildi. Postoperatif ağrı kontrolü için anesteziyologlar tarafından torakal epidural katater yerleştirildi veya paravertal interkostal sinir blokajı uygulandı.

Akciğer ekspansasyon derecesi PA akciğer grafisi ile değerlendirilerek postoperatif 48. saatte, günlük drenajı <100cc ve hava kaçağı yok ise toraks drenlerinden biri alındı. Postoperatif izleyen günlerde kalan toraks veya mediasten drenleri gene aynı prensiplere bağlı kalınarak alındı.

Hastalar, postoperatif dönemde 15. günde ve 3. ayda rutin takiplerinin ardından 1 yıla kadar 3 ayda bir, 1 yıldan sonra ise yıllık periotlarla akciğer grafisi ile takip edilmiştir. Hastalar klinik ve radyolojik şüphe olması halinde toraks BT ile değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar postoperatif patoloji sonuçları ile medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarınca değerlendirilmiştir. Gerekli görülen hastalara KT ve veya RT planlanmıştır.

Klinik takibimizden çıkan olguların kemoterapi ve radyoterapi alma durumlarını belirlemek için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi işlem kayıtları ve Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi işlem kayıtları ve T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu fatura verileri kullanılmıştır.

Veriler, IBM SPSS Statistics istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *Median* (Q_1 - Q_3) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi ile yapıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-

Meier yöntemi kullanıldı. Sağkalım için gruplar arası karşılaştırma Log-Rank testi ile yapıldı. İki sayısal değer arası ilişkinin saptanmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. p değeri 0. 05'e eşit veya daha küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

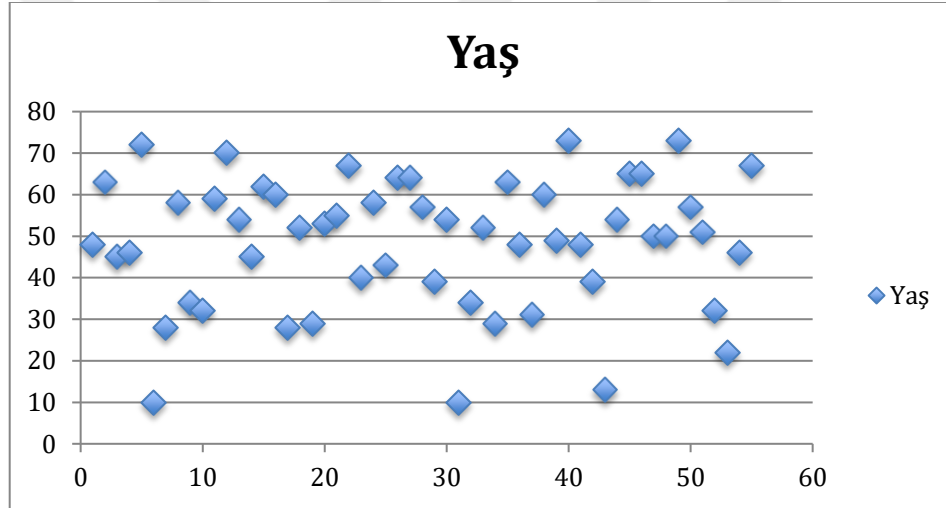


7. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2005- Eylül 2016 yılları arasında anterior mediasten kitlesi nedeniyle opere edilmiş ve timoma tanısı almış toplam 55 hasta dahil edilmiştir.

Yaş grupları ve Dağılımları

Hastaların (n=55) yaşları 10 ile 73 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 48.7 (yıl) idi (Şekil 9). Hastaların %14,5'i (n=8) otuz yaş altında, %60'ı (n=33) otuz-altmış yaş arasında, %25,4'ü (n=14) altmış yaş üzerinde olmakla birlikte çalışmamızda en sık %27,2 (n=15) oranıyla 5. ve %20 oranıyla (n=11) 6. dekadlarda hastalara rastlanmıştır (Tablo 4).



Şekil 9 Hastaların yaşlarına göre dağılımı. X:sayı (adet) , Y: yaş

Yaş	Sayı	Yüzde
<30	8	%14,5
30-60	33	%60
>60	14	%25,4
Toplam	55	%100

Tablo 4 Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Cinsiyete göre hastaların dağılımı

Hastaların 24'ü (%43,6) kadın, 31'i (%56,4) erkek olarak tespit edilmiştir (Tablo 5). Altmış yaşın üzerinde çalışmamızda incelenen 14 hasta vardır ve bu grupta erkek- kadın sayısı birbirine eşittir.

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Kadın	24	%43,6
Erkek	31	%56,4
Toplam	55	%100

Tablo 4 Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Başvuru semptomlarına göre hastaların dağılımı

Hastaların %29'unda (n=16) semptom yok iken, %25,4'ü (n=14) nefes darlığı, %18,1'i (n=10) göğüs ağrısı, %16,3'ü (n=9) halsizlik, %7,2'si (n=4) öksürük, %1,8'i (n=1) hemoptizi ve %1,8'i (n=1) omuz ağrısı tarif etmiştir (Tablo 6).

Semptom	Sayı	Yüzde
Yok	16	%29
Nefes darlığı	14	%25,4
Göğüs ağrısı	10	%18,1
Halsizlik	9	%16,3
Öksürük	4	%7,2
Hemoptizi	1	%1,8
Omuz ağrısı	1	%1,8
Toplam	55	%100

Tablo 6 Semptomlara göre dağılım

Myastenia Gravis birlikteliği

Hastaların 6'sında (%10,9) MG'in eşlik ettiği tespit edilmiştir (Tablo 7). Altmış yaşın üzerinde çalışmamızda incelenen 14 hastadan iki hastada (%4,8) MG vardı ve MG'si olan hastaların 2'si (%3,63) altmış yaşın üzerindeydi.

Var	6	%10,9
Yok	49	% 89,1
Toplam	55	%100

Tablo 5 Myastenia Gravis birlikteliği

Sigara kullanım durumuna göre hastaların dağılımı

Hastaların %38,1'i (n=21) sigara kullanmaktaydı ve bu grubun %61,9'unda (n=13) 20 paket/yıl altında %38,1'inde ise (n=8) 20 paket /yıl üzerinde sigara tüketimi tespit edildi.

Charlson Komorbidite İndeksine (CKİ) göre hastaların dağılımı

Komorbiditeleri CKİ'ne göre skorlanan hastaların %43,6'sı (n=24) sıfır, %16,3'ü (n=9) bir, %21,8'i (n=12) iki, %10,9'u (n=6) üç, %5,4'ü (n=3) dört ve %1,81'i (n=1) altı puan almıştır (Tablo 8).

Skor	Sayı	Yüzde
0	24	%43,6
1	9	%16,3
2	12	%21,8
3	6	%10,9
4	3	%5,4
6	1	%1,81
Toplam	55	%100

Tablo 6 CKİ'ne göre hastaların dağılımı

Operasyon şekline göre dağılım

Hastaların 8'ine (%14,5) VATS, 15'ine (%27,2) torakotomi ile ve 32'sine (%58,1) mediansternotomi uygulanmıştır (Tablo 9). VATS uygulanan 3 olgudan sadece biyopsi alınmıştır.

Operasyon şekli	Sayı	Yüzde
VATS	8	14,5
Torakotomi	15	27,2
Mediansternotomi	32	58,1

Tablo 7 Operasyon şekline göre dağılım

Operasyon şekline göre postoperatif R durumu dağılımı

VATS ile ameliyat edilen hastaların (n=5) 4'ünde (%80) RO, 1'inde (%20) ise R1 rezeksiyon yapılmıştır. Torakotomi grubunda (n=15) 14 hastaya (%93,3) RO rezeksiyon, 1 hastaya (%6,6) R1 rezeksiyon yapılmıştır. Mediansternotomi grubunda (n=32) ise 25 hastaya (%78,1) RO rezeksiyon, 5 hastaya (%15,6) R1 rezeksiyon ve 2 hastaya (%6,2) ise R2 rezeksiyon olarak yapılmıştır (p=0,032) (Tablo10).

Operasyon şekli	RO	R1	R2	Toplam
VATS	4	1	0	5
Torakotomi	14	1	0	15
Mediansternotomi	25	5	2	32
Toplam	43	7	2	52

Tablo 8 Postoperatif R durumuna göre hastaların dağılımı

Evrelere göre hasta dağılımı

Postoperatif olarak hastalar kapsül varlığı, tümörün kapsül ile ilişkisi, çevre yağlı doku invazyonu varlığı ve mediastinal plevraya, perikarda, akciğere veya komşu diğer yapılara invazyon durumu açısından değerlendirilmiş ve Masaoka evresi belirlenmiştir. İmmunohistokimyasal tekniklerle preperatlar incelenerek tümörler WHO evrelemesine göre hücresel morfolojisi, hücresel atipi oranları, lenfosit yoğunluğu baz alınarak evrelendirilmiştir. Buna göre WHO evrelemesine göre

hastaların 4'ü A (%7,2), 13'ü AB (%23,6), 13'ü B1 (%23,6), 15'i B2 (% 27,2), 10'u B3 grubunda (%18,1) yer aldı. Masaoka evrelemesine göre ise; 24'ü evre 1 (%43,6), 8'i evre 2A (%14,5), 11'i evre 2B (%20) , 9'u evre 3 (%16,3), 3 ü ise evre 4 (%16,5) grubunda yer aldı (Tablo11).

Sınıflandırma			
WHO		Masaoka	
A	4	Evre 1	24
AB	13	Evre 2A	8
B1	13	Evre 2B	11
B2	15	Evre 3	9
B3	10	Evre 4	3
Toplam	55	Toplam	55

Tablo 9 Evrelere göre hastaların dağılımları

Preoperatif PET-BT çekilme durumuna göre hastaların dağılımı

Hastaların tümüne preoperatif posteroanterior ve lateral akciğer grafisi ve toraks BT çekilmiştir . Hastaların 27 'sinin (% 49) ise bunlara ek olarak ayrıca PET –BT ile incelendiği tespit edilmiştir.

Evreye göre ortalama SUVmax değerleri

WHO evrelemesine göre ortalama SUVmax değerleri dağılımı incelenmiştir. Hastaların (n=55) 27 'sinde (% 49) PET –BT çekildiği tespit edilmiştir. Ortalama SUVmax değeri, A grubunda (n=2) 4,3, AB grubunda (n=8) 4,8, B1 grubunda (n=8) 5,6, B2 grubunda (n=4) 4,8, B3 grubunda (n=5) ise 7,5 olarak tespit edilmiştir. PET –BT çekilen hastalarda kitle çapından ve evreden bağımsız olarak ortalama SUVmax değeri ise 5,5 olarak tespit edilmiştir (p=0,269) (Tablo 12).

Masaoka evrelemesine göre ortalama SUVmax değerleri dağılımı incelenmiştir. Ortalama SUVmax değeri, evre 1 grubunda (n=12) 4,8, evre 2A grubunda (n=3) 6,4, evre 2B grubunda (n=7) 5,3, evre 3 grubunda (n=4) 7,8, evre 4 grubunda (n=1) 3,7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 13).

PET –BT çekilen hastalarda kitle çapından ve evreden bağımsız olarak ortalama SUVmax değeri ise 5,5 olarak tespit edilmiştir (p=0,176) (Tablo 12 ve 13).

Evre	Hasta sayısı	Ortalama SUVmax değeri
A	2	4,3
AB	8	4,8
B1	8	5,6
B2	4	4,8
B3	5	7,5
Toplam	27	5,5

Tablo 10 WHO Evresine göre ortalama SUVmax değerleri

Evre	Hasta sayısı	Ortalama SUVmax değeri
Evre 1	12	4,8
Evre 2A	3	6,4
Evre 2B	7	5,3
Evre 3	4	7,8
Evre 4	1	3,7
Toplam	27	5,5

Tablo 11 Masaoka evrelemesine göre ortalama SUVmax değerleri

Kitle boyutu ile SUVmax değerinin ilişkisi

Kitle boyutu ile SUVmax tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,284$) .

Operasyon şekline göre yatış ve dren süreleri

Ortalama yatış süreleri; VATS grubunda ($n=8$) 5,5 gün, torakotomi grubunda ($n=15$) 9 gün ve mediansternotomi grubunda ($n=32$) 11,5 gün olarak tespit edilmiştir ($p=0,001$).

Ortalama dren süreleri; VATS grubunda ($n=8$) 3 gün, torakotomi grubunda ($n=15$) 4 gün ve mediansternotomi grubunda ($n=32$) 4 gün olarak tespit edilmiştir ($p=0,03$) (Tablo14).

Operasyon şekli	VATS	Torakotomi	Mediansternotomi
Yatış süresi	5,5	9	11,5
Dren süresi	3	4	4

Tablo 12 Dren ve yatış sürelerinin (gün) dağılımı

Cerrahiye ek tedavi alan hastaların dağılımı

Postoperatif dönemde hastaların 10'u (%18,1) kemoterapi , 22'si (%40) radyoterapi aldı. Hastaların 9'u (%16,3) ise hem KT hem RT aldı. Sadece RT alan 13 (%23,6) hasta varken sadece KT alan hastamız yoktu.

Komplikasyon

Postoperatif ilk 30 gün içinde komplikasyonlar erken komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda 3 adet erken dönem komplikasyonu ile karşılaşıldı ve bunların tümü mediansternotomi ile opere edilmiş hastalardı. Mediansternotomi yapılan bir hastada sternal dehissens ve bir hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Yara yeri debridmanı ve titiz yara bakımı ile klinik düzelme sağlandı. Bir hastada ise postoperatif pnömoni gelişti. Antibiyotik tedavisi ile hızlı klinik cevap alındı. Çalışmamızda VATS veya torakotomi yapılmış hasta grubunda erken veya geç komplikasyon gelişmemiştir.

Radyoterapi alan grup ile almayan grup arasında veya kemoterapi alan grup ile almayan grup arasında komplikasyon görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,163$, $p=1,000$) Cinsiyetler arasında komplikasyon görülme sıklığı açısından fark görülmemiştir ($p=0,314$).

Mortalite

Çalışmamızda takip süresince toplam 10 hasta ex olmuştur. Bunların, Masaoka'ya göre; biri evre 1, ikisi evre 2a, biri evre 2b, dördü evre 3 ve ikisi evre 4a idi. Erken dönemde bir hasta postoperatif myokard enfeksiyonu sebebiyle kaybedilirken diğer bir hasta ise postoperatif 2. ayda masif pulmoner emboliye sekonder solunum yetmezliği ile kaybedilmiştir.

Kemoterapi alan hastaların dağılımı

WHO evrelemesine göre; A grubundaki hastaların (n= 4) %25'i, AB grubundaki hastaların (n=13) %7,6'sı, B1 grubundaki hastaların (n=13) %7,6'sı, B2 grubundaki hastaların (n=15) %20'si, B3 grubundaki hastaların (n=10) %40'ı kemoterapi almıştır (Tablo 15) .

Masaoka evrelemesine göre; evre 1 grubundaki hastaların (n= 24) %4,1'i, evre 2A grubundaki hastaların (n=8) %0'ı, evre 2B grubundaki hastaların (n=11) %9,1'i, evre 3 grubundaki hastaların (n=9) %55,5'i, evre 4 grubundaki hastaların (n=3) %100'ü kemoterapi almıştır (Tablo16).

WHO evresi	Hasta sayısı	KT alan hasta sayısı	Yüzde
A	4	1	%25
AB	13	1	%7,6
B1	13	1	%7,6
B2	15	3	%20
B3	10	4	%40

Tablo 13 WHO evrelemesine göre KT alan hastaların dağılımı

Masaoka evresi	Hasta sayısı	KT alan hasta sayısı	Yüzde
Evre 1	24	1	%4,1
Evre 2A	8	0	%0
Evre 2B	11	1	%9,1
Evre 3	9	5	%55,5
Evre 4	3	3	%100

Tablo 14 Masaoka evrelemesine göre KT alan hastaların dağılımı

Radyoterapi alan hastaların dağılımı

WHO evrelemesine göre; A grubundaki hastaların (n= 4) %25'i, AB grubundaki hastaların (n=13) %15,3'ü, B1 grubundaki hastaların (n=13) %30,7'si, B2 grubundaki hastaların (n=15) %46,6'sı, B3 grubundaki hastaların (n=10) %80'i radyoterapi almıştır (Tablo17).

Masaoka evrelemesine göre; evre 1 grubundaki hastaların (n= 24) %4,1'i, evre 2A grubundaki hastaların (n=8) %75'i, evre 2B grubundaki hastaların (n=11) %45,4'ü, evre 3 grubundaki hastaların (n=9) %77,7 si ve evre 4 grubundaki hastaların (n=3) %100'ü radyoterapi almıştır (Tablo18).

WHO evresi	Hasta sayısı	RT alan hasta sayısı	Yüzde
A	4	1	%25
AB	13	2	%15,3
B1	13	4	%30,7
B2	15	7	%46,6
B3	10	8	%80

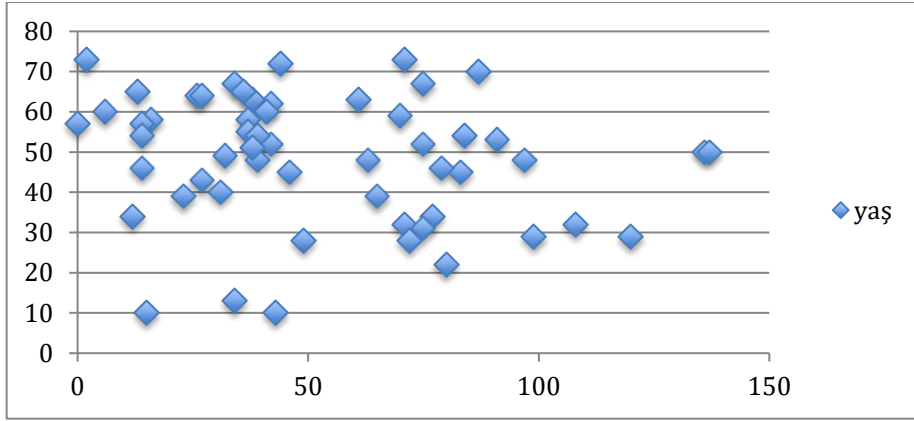
Tablo 15 WHO evrelemesine göre RT alan hastaların dağılımı

Masaoka evresi	Hasta sayısı	RT alan hasta sayısı	Yüzde
Evre 1	24	1	%4,1
Evre 2A	8	6	%75
Evre 2B	11	5	%45,4
Evre 3	9	7	%77,7
Evre 4	3	3	%100

Tablo 16 Masaoka evrelemesine göre RT alan hastaların dağılımı

Yaşa göre sağkalım

Yaş ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik olmadığı belirlenmiştir (p=0,056)



Şekil 10 Yaşa göre sağkalım(x: ay y: yaş)

Kitle boyutuna göre sağkalım

Tümör çapının sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmemiştir ($p=0,108$).

Postoperatif R durumuna göre sağkalım

RO rezeksiyon yapılan hasta grubunda ($n=43$) genel sağkalım %86 , R1 rezeksiyon yapılan hasta grubunda ($n=7$) %57,1 , R2 rezeksiyon yapılan grupta ($n=2$) %50 olarak tespit edilmiştir (Tablo19).

RO rezeksiyon yapılan hasta grubunda ($n=43$) ortalama sağkalım 55,9 ay , R1 rezeksiyon yapılan hasta grubunda ($n=7$) 32,4 ay, R2 rezeksiyon yapılan grupta ($n=2$) 57 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 20).

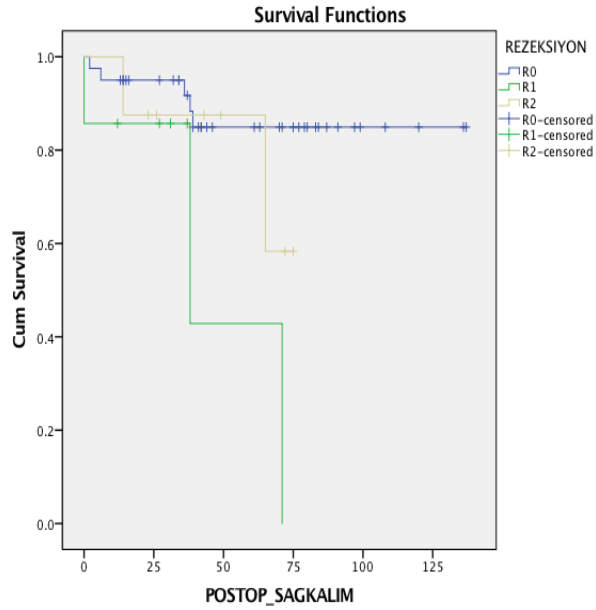
Rezeksiyon durumu göz önüne alındığında sağkalım açısından R0 ($n=43$) ve R2 ($n=2$) rezeksiyon yapılan hasta grubu ile R1 rezeksiyon yapılan hasta grubu ($n=7$) arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0,005$) (Şekil 11). Ancak bu fark R1 rezeksiyonun R2 rezeksiyondan daha kısa sağkalım gösterdiğini kanıtlamaz. Çünkü R1 grubunda hastalar timoma ile ilişkisiz sebeplerden ölmüştür ve bu sağkalım sonuçları sadece rezeksiyon tipine bağlanamaz.

Rezeksiyon Durumu	Toplam hasta Sayısı	Ex olan hasta sayısı	Sağkalım Hasta sayısı	Yüzde
R0	43	6	37	%86
R1	7	3	4	%57,1
R2	2	1	1	%50
Toplam	52	10	42	%80,7

Tablo 17 Postoperatif R durumuna göre genel sağkalım yüzdesi

R durumu	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım (ay)
R0	43	55,9
R1	6	32,4
R2	2	57
Total	52	46,2

Tablo 18 Postoperatif R durumuna göre ortalama sağkalım (ay)



Şekil 11 Postoperatif R durumuna göre sağkalım

Evreye göre sağkalım

Çalışmamızda ortalama takip süresi 52,5 aydı.

WHO evrelemesine göre; A grubundaki (n=4) hastaların genel sağkalımı %100, AB grubunda (n=13) %92,3, B1 grubunda (n=13) %76,9, B2 grubunda (n=15) %80, B3 grubunda (n=10) %70 olarak tespit edildi. Olguların (n=55) toplam genel sağkalımı ise %81,8 olarak belirlendi (Tablo21).

WHO evrelemesine göre; A grubundaki (n=4) hastaların ortalama sağkalımı 71.75 ay, AB grubunda (n=13) 55,92 ay, B1 grubunda (n=13) 40,15 ay , B2 grubunda (n=15) 63 ay, B3 grubunda (n=10) 40,6 ay olarak tespit edildi. Olguların (n=55) toplam genel ortalama sağkalımı ise 52,49 ay olarak belirlendi (Tablo22).

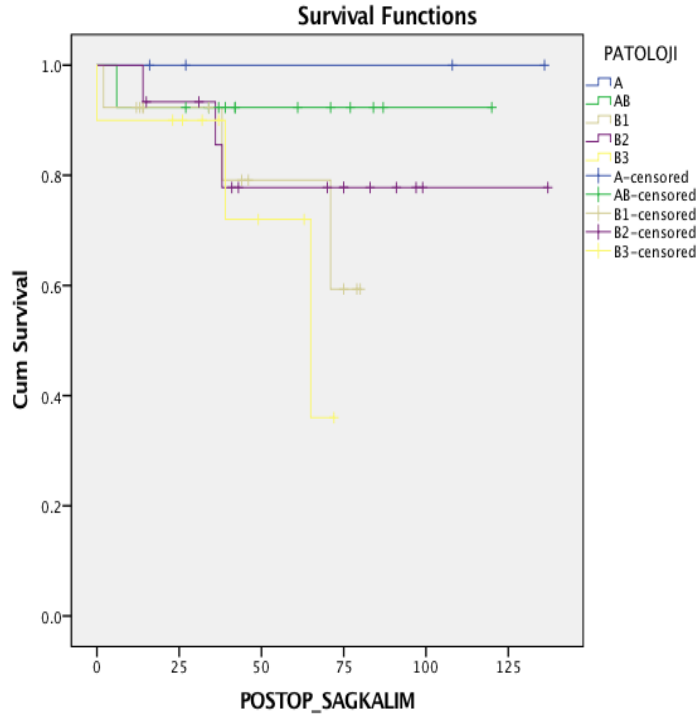
WHO evrelemesine göre genel ve ortalama yaşam süreleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (Şekil 12).

WHO'ya göre evre	Hasta sayısı	Ex olan hasta sayısı	Sağkalım %
A	4	0	%100
AB	13	1	%92,3
B1	13	3	%76,9
B2	15	3	%80
B3	10	3	%70
Total	55	10	%81,8

Tablo 19 WHO evresine göre genel sağkalım (overall survival)

	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım (ay)
A	4	71.75
AB	13	55.92
B1	13	40.15
B2	15	63.00
B3	10	40.60
Total	55	52.49

Tablo 20 WHO evresine göre ortalama sağkalım (ay)



Şekil 12 WHO evrelemesine göre genel ve ortalama sağkalım eğrileri

Masaoka evrelemesine göre; Evre 1 grubunda (n=24) hastaların genel sağkalımı %95,8, evre 2A grubunda (n=8) %75, evre 2B grubunda (n=11) %90,9, evre3 grubunda (n=9) %55,6 , evre 4 grubunda (n=3) %33,3 olarak tespit edilmiştir. Olguların (n=55) toplam genel sağkalımı %81,8 olarak bulunmuştur. (Tablo23).

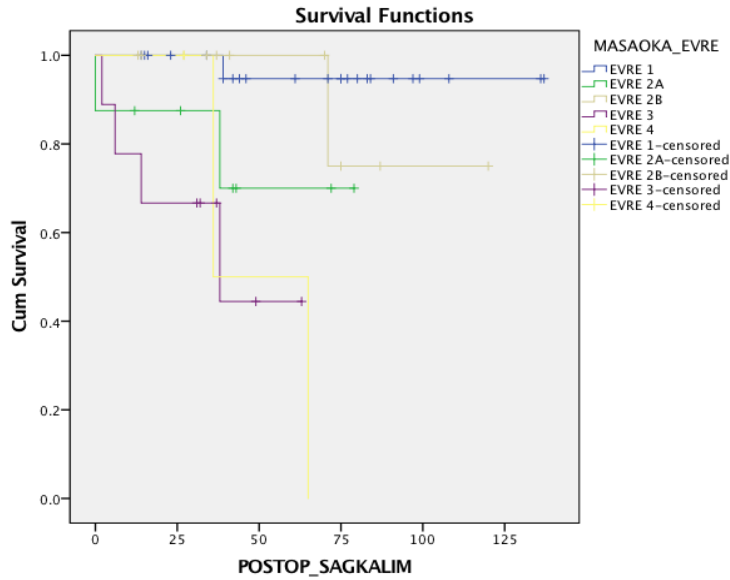
Masaoka evrelemesine göre; Evre 1 grubunda (n=24) hastaların ortalama sağkalımı 66,08 ay, evre 2A grubunda (n=8) 39 ay, evre 2B grubunda (n=11) 53,55 ay, evre 3 grubunda (n=9) 30,22 ay , evre 4 grubunda (n=3) 42,67 ay olarak tespit edilmiştir. Olguların (n=55) toplam genel sağkalımı 52,49 ay olarak bulunmuştur (Tablo 24). Masaoka evrelemesine göre genel ve ortalama sağkalım yönünden gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür. Evre 1 ile evre 3 arasında anlamlı fark vardır ($P=0,001$). Evre 1 ile evre 4 arasında anlamlı fark vardır ($P<0,001$). Evre 2B ile evre 3 arasında anlamlı fark vardır ($P=0,015$). Evre 2B ile evre 4 arasında anlamlı fark vardır ($P=0,004$) (Şekil 13).

MASAOKA_EVRE	Toplam hasta Sayısı	Ex olan hata sayısı	Sağkalım	
			Hasta sayısı	Yüzde
EVRE 1	24	1	23	95,8%
EVRE 2A	8	2	6	75,0%
EVRE 2B	11	1	10	90,9%
EVRE 3	9	4	5	55,6%
EVRE 4	3	2	1	33,3%
Toplam	55	10	45	81,8%

Tablo 23 Masaoka evresine göre genel sağkalım

Masaoka evresi	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım (ay)
EVRE 1	24	66.08
EVRE 2A	8	39.00
EVRE 2B	11	53.55
EVRE 3	9	30.22
EVRE 4	3	42.67
Total	55	52.49

Tablo 21 Masaoka evresine göre ortalama sağkalım (ay)



Şekil 13 Masaoka evresine göre genel ve ortalama sağkalım dağılımı

Kemoterapiye göre sağkalım

Kemoterapi alan hastalarda (n=10) genel sağkalım %60, kemoterapi almayanlarda (n=45) %86,7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 25).

Kemoterapi alan hastalarda (n=10) ortalama sağkalım 31,5 ay iken kemoterapi almayanlarda (n=45) 57,16 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo 26).

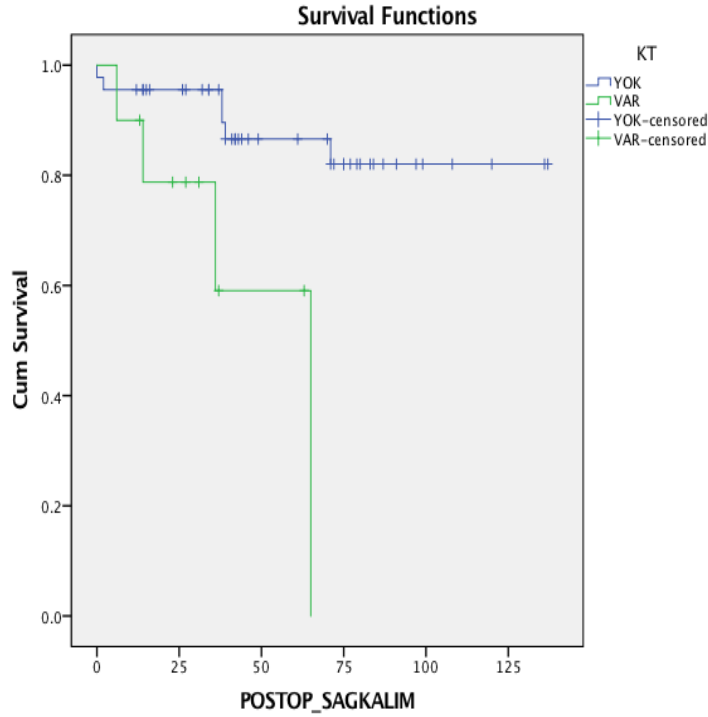
Postoperatif KT alan grup ile almayan grup arasında genel ve ortalama sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,002$) (Şekil 14). Ancak bu sonuç KT alan hastaların daha ileri evredeki hastalar olmasından ileri gelir ve KT'nin sağkalıma negatif etkisi olarak değerlendirilemez.

KT	Toplam hasta Sayısı	Ex olan hasta sayısı	Sağkalım	
			Hasta sayısı	Yüzde
YOK	45	6	39	86,7%
VAR	10	4	6	60,0%
Toplam	55	10	45	81,8%

Tablo 22 KT'ye göre genel sağkalım

	KT	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım (ay)
Postoperatif sağkalım	YOK	45	57.16
	VAR	10	31.50

Tablo 23 KT'ye göre ortalama sağkalım (ay)



Şekil 14 KT'ye göre sağkalım eğrisi

Radyoterapiye göre sağkalım

Radyoterapi alan hastalarda (n=22) genel sağkalım %63 iken radyoterapi almayanlarda (n=33) %93,9 olarak tespit edilmiştir (Tablo27).

Radyoterapi alan hastalarda (n=22) ortalama sağkalım 38,45 ay iken radyoterapi almayanlarda (n=33) 61,85 ay olarak tespit edilmiştir (Tablo28).

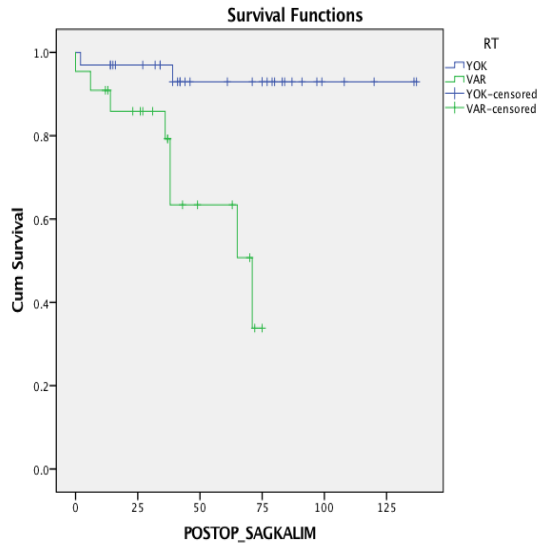
Postoperatif RT alan grup ile almayan grup arasında genel ve ortalama sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p=0,001$) (Şekil 15). Ancak bu sonuç RT almayanlar daha erken evredeki hastalar olmasına bağlıdır ve RT'nin sağkalıma negatif katkısı olarak değerlendirilemez.

RT	Toplam hasta Sayısı	Ex olan hasta sayısı	Genel sağkalım	
			Hasta sayısı	Yüzde
YOK	33	2	31	93,9%
VAR	22	8	14	63,6%
Toplam	55	10	45	81,8%

Tablo 24 RT'ye göre genel sağkalım

	RT	Hasta sayısı	Ortalama sağkalım (ay)
Postoperatif sağkalım	YOK	33	61.85
	VAR	22	38.45

Tablo 25 RT'ye göre ortalama sağkalım (ay)



Şekil 15 RT' ye göre genel ve ortalama sağkalım dağılımı

Rezeksiyon durumuna göre nüks oranları

RO rezeksiyon yapılan hastaların (n=43) %13,9'unda (n=6), R1 rezeksiyon yapılan hastaların (n=7) %42,8'inde (n=3) ve R2 rezeksiyon yapılan hastaların (n=2) %100'ünde (n=2) nüks tespit edilmiştir (p=0,073) (Tablo29).

Nüks		R0	R1	R2	Toplam
Yok	Hasta sayısı	37	4	0	41
	Yüzde	%86,1	%57,2	%0	%78,8
Var	Hasta sayısı	6	3	2	11
	Yüzde	%13,9	%42,8	%100	%21,1
Toplam	Hasta sayısı	43	7	2	52
	Yüzde	%100	%100	%100	%100

Tablo 26 Rezeksiyon durumuna şekline göre nüks oranları

Yaşa göre nüks

Hastaların yaşları ile nüks oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,424).

Evrelere göre nüks

WHO evrelemesine göre; A grubundaki (n=4) hastaların %25'inde (n=1), AB grubundaki hastaların (n=13) %7,7'sinde (n=1), B1 grubundaki hastaların (n=13) %23,1'inde (n=3), B2 grubundaki hastaların (n=15) %26,7'sinde (n=4), B3 grubundaki hastaların (n=10) %20'sinde (n=2) ve toplam olguların (n=55) %20'sinde (n=11) nüks tespit edilmiştir (p=0,775) (Tablo 30).

Masaoka evrelemesine göre; evre 1 grubundaki hastaların (n=24) %4,2'sinde (n=1), evre 2A grubundaki hastaların (n=8) %12,5'inde (n=1), evre 2B grubundaki hastaların (n=11) %9,1'inde (n=1), evre 3 grubundaki hastaların (n=9) %55,6'sında (n=5), evre 4 grubundaki hastaların (n=3) %100'ünde (n=3) ve toplamda hastaların (n=55) %20'sinde (n=11) nüks saptanmıştır (p<0,001) (Tablo 31).

PATOLOJİ		NÜKS		Toplam
		YOK	VAR	
A	Hasta sayısı	3	1	4
	Yüzde	%75	%25	%100
AB	Hasta sayısı	12	1	13
	Yüzde	%92,3	%7,7	%100
B1	Hasta sayısı	10	3	13
	Yüzde	%76,9	%23,1	%100
B2	Hasta sayısı	11	4	15
	Yüzde	%73,3	%26,7	%100
B3	Hasta sayısı	8	2	10
	Yüzde	%80,0	%20,0	%100
Toplam	Hasta sayısı	44	11	55
	Yüzde	%80	%20	%100

Tablo 27 WHO evrelemesine göre nüks ilişkisi

Masaoka Evresi		Nüks		Toplam
		YOK	VAR	
EVRE 1	Hasta sayısı	23	1	24
	Yüzde	%95,8	%4,2	%100
EVRE 2A	Hasta sayısı	7	1	8
	Yüzde	%87,5	%12,5	%100
EVRE 2B	Hasta sayısı	10	1	11
	Yüzde	%90,9	%9,1	%100
EVRE 3	Hasta sayısı	4	5	9
	Yüzde	%44,4	%55,6	%100
EVRE 4	Hasta sayısı	0	3	3
	Yüzde	%0	%100	%100
Toplam	Hasta sayısı	44	11	55
	Yüzde	%80	%20	%100

Tablo 28 Masaoka evrelemesine göre nüks

8. TARTIŞMA

Timik maligniteler görece nadir olmaları ve kümülatif veri yokluğu sebebiyle az anlaşılmıştır. Uygunsuz olarak atfedilmiş “benign” timoma ifadesi konu üzerinde çalışılırken ulaşılabilir literatürleri gözden geçirmekte zorluklara sebep olmuştur.

Timoma tüm yaş gruplarında görülebilir. Timomalı hastaların yaş dağılımı 35. ve 70. yaş civarında pik yapar. Literatürdeki 100 hastanın üzerindeki serilerde belirtilen ortalama yaş yaklaşık 54’tür [46][47]. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 48,7 idi ve hastaların yaşları 9 ile 73 arasında değişmekteydi. Yaş dağılımına göre %14,5’i otuz yaş altında, %60’ı otuz-altmış yaş arasında ve %25,4’ü ise altmış yaşın üzerinde saptandı.

Timoma serilerinde erkek ve kadınlar arasında görülme oranları hemen hemen birbirine eşittir. Bizim çalışmamızda hastaların 24’ü (%43,6) kadın, 31’i (%56,4) erkek olarak tespit edilmiştir. Daha yaşlı timomalı hasta gruplarında kadın oranı yüksektir ve MG’li hastalarda timoma hafifçe daha erken yaşta görülür [37]. Literatürde bu, daha yaşlı timoma gruplarında MG’si olmayan kadın hasta oranının yüksek olmasıyla açıklanabilir.

Timoma hastalarının çoğu asemptomatiktir ve yaklaşık 1/3’ü göğüs içinde yer kaplayan kitleye bağlı öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar verir [48]. Bizim olgularımızda hastaların %29’u asemptomatik iken %25,4 oranı ile en sık başvuru şikayeti nefes darlığı idi. Bunu %18,1 oranla göğüs ağrısı ve %16,3 oranla halsizlik izledi. Çalışmamızda semptomatik hastaların çoğunlukta olması sosyo-ekonomik ve kültürel açıdan şikayet olmadan sağlık sistemine başvurma geleneğinin olmamasıyla açıklanabilir.

Timoma hastalarının yaklaşık %30’unda MG vardır ve MG bu hastalarda en sık görülen paratimik sendromdur [24]. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde MG dışındaki paratimik sendromlara rastlanmadı ve hastaların %10,9’unda MG vardı.

Elli yaşın üzerindeki hastalarda anterior mediasten kitlelerinin %50’sini timoma oluşturur. Kadınlar için 20-40 yaş arasında lenfoma anterior mediastinal kitlelerin %50’sini oluştururken, timoma oranı yaşla birlikte artar (20 yaşta %15 iken 40 yaşta %40). Erkeklerde de 20-40 yaş arasında benzer bir oran söz konusudur ancak bu yaşlar dışındaki erkeklerde saptanan anterior mediastinal kitlelerde karışık ve dominans göstermeyen etyoloji mevcuttur. Bu oranlar anterior mediastende kitle saptanan hastalara diagnostik yaklaşımda oldukça yol göstericidir [48]. Altmış yaşın

üzerinde çalışmamızda incelenen 14 hastanın yarısı kadın yarısı ise erkekti ve bu grupta iki hastada (%4,8) MG vardı. Toplamda MG'si olan 6 hastadan (%10,9) 2'si (%3,63) altmış yaşın üzerindeydi. Yirmi yaşın altında timoma gözlenmesi çok nadirdir. Bizim serimizde timektomi yapılan en genç hasta 10 yaşındaydı. Pediatri polikliniğince astım ön tanısı ile takip edilen bu hastaya klinik şüphe sonrası akciğer grafisi çekilmiş ve anterior mediastende yaklaşık 5 cm'lik kitle tespit edildi. Extended timektomi sonrası tip B2 timoma olduğu anlaşılan kitle Masaoka'ya göre evre 1'di. Hastaya ek tedavi verilmedi ve takibe alındı.

Sigara kullanımı öyküsü ile timoma ilişkisi literatürde irdelenen bir parameter değildir [23][26][49] Çalışmamızdaki hastaların %38,1'inde (n=21) sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Sigara kullanan hastaların %61,9'unda (n=13) 20 paket/yıl altında, %38,1'inde (n=8) 20 paket /yıl üzerinde sigara tüketimi tespit edildi.

Büyük serilerde hastaların komorbiditelerini skorlama için Charlson komorbidite indeksinden faydalanılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların (n=55) %43,6'sı sıfır puan alırken yalnızca bir hasta altı puan almıştır.

Timomali olguların radyolojik değerlendirmesi posteroanterior ve lateral toraks grafileri ile başlar. Kalp gölgesinin hemen üstünde, düzgün sınırlı ve bazen lobule, kimi zaman bir hemitoraksa doğru uzanan kitle görünümü %50-94 arasında saptanır [27]. Olguların değerlendirmesinde bu grafiler tek başına yeterli olmaz, standart grafilerle tespit edilemeyen lezyonların açığa çıkarılmasında, kitle içeriğinin tanımlanmasında ve komşu yapılarla ilişkisinin tespit edilmesinde toraks BT yararlıdır [28]. Olgularımızın tümü posteroanterior ve lateral grafiler ve toraks BT ile ayrıca 27'si (%49) PET-BT ile değerlendirildi.

Çoğu zaman timoma için klinik tanı yeterli olur. Herhangi bir paratimik sendrom ve anterior mediastinal kitlenin varlığı klinik olarak timoma tanısını güvenilir olarak belirler. Radyolojik olarak tipik timoma özelliği gösteren, anterior mediastende yerleşmiş, küçük ve rezektabil bir tümör için preoperatif tanı koymak gerekli değildir. Girişimsel bir diagnostik işlem öncelikle timoma olduğu düşünülen ve operasyon dışı tekniklerle ya da preoperatif kemoradyoterapi ile daha iyi tedavi edilebileceği varsayılan vakalarda veya lenfoma olasılığı da yüksek olan olgularda gereklidir. Timoma tanısının patolojik konfirmasyonu ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile ya da cerrahi biyopsi ile yapılabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanı başarısı %60 olarak raporlanmıştır [50]. Çalışma grubumuzdaki hastaların 15'ine (%27,2) preoperatif İİAB uygulanmıştır. Bunlardan 12'sinde tanı timoma olarak

gelirken üç hastada postoperatif patolojik tanı ile uyumsuz olarak nörojenik tümör, timik karsinom ve lenfoid hiperplazi olarak raporlanmıştır. İİAB'sinin bizim çalışma grubumuzdaki tanı başarısı %80 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda 3 hastaya ise VATS ile biyopsi uygulanmıştır. Bu üç hastanın 2'si İİAB'ne uygun bulunmadığından birine ise İİAB ile timoma tanısı konulmasına rağmen kuvvetli lenfoma şüphesi olduğundan ve subtip ayrımı yapılamadığından VATS ile biyopsi yapılmıştır.

Timomaya şüphesine yönelik yapılan biyopsilerin iğne hattında ve plevral kaviteye doğru tümör yayılımı riski doğurduğu, az sayıda destekleyici veri olmasına rağmen hafife alınmamalıdır [51]. Bununla birlikte iğne hattında ya da insizyonel biyopsi alanı üzerinde seeding olduğuna dair veri yoktur ancak üç vakada rezeksiyon için kullanılan torakotomi alanı üzerinde rekürrens geliştiği belirtilmiştir [52]. Wilkins ve arkadaşlarının 136 hastalık serilerinde preoperatif biyopsi ile tanı alan hastalarda daha iyi sağkalım tespit edilmiştir [53]. Ortalama 52,5 aylık takibimiz süresince çalışmamızdaki hiç bir hastada cerrahi sahada ya da biyopsi sahasında nüks tespit etmedik.

Timektomide cerrahi yaklaşım seçenekleri; transsternal, transservikal, VATS ve robotik cerrahi yardımcı timektomidir. Temel prensip tüm mediasteninin tam ekplorasyonu ile timik dokunun komşu mediastinal yağ dokusunu da içerecek şekilde enblok çıkarılmasıdır. Frenik sinirler korunmalıdır ve intraplevral yayılıma yol açmamak için hassasiyet gösterilmelidir. Çalışmamızda bu prensipler gözetilerek operasyonların 5'i (%9,6) VATS ile, 15'i (%28,8) torakotomi ile ve 32'si (%61,5) mediansternotomi ile yapılmıştır. VATS, timektomi özellikle 8 cm'den küçük non-invaziv tümörlerde güvenli ve hastalar tarafından kolay tolere edilen cerrahi prosedürdür [54]. VATS ile açık timektomiyi karşılaştıran bir seride VATS grubunda cerrahi süresi, hastanede kalış süresi ve dren süresi daha kısa, komplikasyon ise daha az bulunmuştur [55]. Bizim serimizde VATS grubunda komplikasyon ile karşılaşmadık. Yatış süresi ve dren süresi literatürle uyumlu olarak açık torakotomi ve mediansternotomiden daha kısaydı ($p=0,03$). Son yıllarda timektomi için artan oranda robotik yardımcı torakoskopik cerrahi (RATS) yapılmaktadır. RATS, VATS ve sternotomiyi karşılaştıran bir çalışmada RATS grubunda intraoperatif kan kaybının, dren süresinin ve hastanede kalış süresinin anlamlı olarak daha kısa olduğunun altı

çizilmiştir ve en yüksek oranda komplikasyon sternotomi grubunda bulunmuştur [56]. Bizim çalışmamızda da komplikasyonun en sık görüldüğü grup mediansternotomi grubu olmuştur (%9,37 , n=3). Literatürde onkolojik etkinlik açısından, VATS ve sternotominin sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir [57]. Bizim çalışmamızda en yüksek R2 rezeksiyon oranı %6,25 oranla (n=2) mediansternotomi grubunda görülmüştür.

Genellikle, timomaların %40'ı evre 1, %25'i evre 2 ve 3, %11'i ise evre 4'de presente olur [53]. Bizim çalışmamızda Evre 1 grubunda 24 (%43,6), evre 2A grubunda 8 (%14,5), evre 2B grubunda 11 (%20) , evre 3 grubunda 9 (%16,3), evre 4 grubunda 3 (%16,5) hasta vardı.

Timomanın histolojik subtipini küçük biyopsilerde güvenilir olarak belirlemek, timomaların karakteristik morfolojik görüntülerin çok varyasyon göstermesi sebebiyle oldukça güçtür [58]. WHO klasifikasyonu timomanın anlaşılmasına ileri düzeyde katkı sağlamış ve hastaların farklı klinik karakteristiklerine göre belli subtipler önerilmiştir ama bunların optimal tedaviyi belirlemede önemi kuşkuludur [59]. Tip C'nin (timik karsinom) ayrı bir grup olduğu artık daha kesin bir şekilde anlaşılmaktadır ve prognozu diğerlerinden oldukça farklıdır. Diğer subtiplerin de (A, AB, B1-3) kendi aralarında prognozları değişkendir. Histolojik klasifikasyon primer olarak timik karsinomu diğerlerinden ayırt etmede kullanılır. Timoma hakkında klinik kararları vermede halen primer olarak rezeksiyonun tam olup olmaması histolojik evreden daha değerlidir [59].

Birden fazla klasifikasyon şeması olması ve histolojik sınıfı belirlemede gözlemciler arasında değişkenlik görülebilmesi bir diğer sorundur. Ayrıca hangi subtipin farkı yarattığı belirlenmemiştir. B2 ve B3'e göre A, AB ve B1 de daha iyi sonuçlar olduğu bulunmuştur [60].

Tüm bunlara rağmen timomada evreyi geçerli bir prognostik faktör olarak kabul etmek şu anki bilgilemizle akıllıca olacaktır. Bizim çalışmamızda sağkalım açısından hem WHO'ya göre hem de Masaoka'ya göre evrelemede, gruplar arasında belirgin fark izlenmedi. Bu sonuç olgu sayımızın az olmasına bağlanabilir. Nüks açısından ise Masaoka'ya göre evrelemede gruplar arasında belirgin istatistiksel fark olduğu tespit edilmiştir.

Histolojik tip sağkalım ve nüks açısından önemli görünmektedir. Beş yıllık sağkalım oranları evre 3 ve 4 hastaları için bile oldukça iyidir. 10 yıllık sağkalım evre 1,2,3 ve 4a grupları için sırasıyla yaklaşık %90, %70, %55 ve %35'dir [23]. Bizim

çalışmamızda hastaların ortalama takip süresi 52,5 aydı ve WHO evrelemesine göre en düşük genel sağkalım %70 ile tip B3, Masaoka evrelemesine göre ise %33,3 ile evre 4 tümörlerde izlendi. Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Timomalar her ne kadar yavaş seyirli olsa dahi plevraya, perikarda ve uzak metastaz yapma yeteneğine sahiptirler. Bir metastaz çalışması 207 hastanın %4'ünde cerrahi kliniğine başvuru esnasında lenf nodu veya uzak metastazın mevcut olduğunu ve hastaların %16'sında ise hastalıklarının bir döneminde lenf nodu veya uzak metastazının geliştiğini tespit etmiştir [61]. Metastaz gelişen hastaların %14'ünde lenf nodlarında, %56'sında plevral veya perikardiyal, %31'inde ise uzak alanlarda metastaz tespit edilmiştir. Uzak metastaz sahalarının 1/3'ü karaciğer, 1/3'ü akciğer, 1/6'sı kemik ve 1/6'sı böbrek, beyin ve kemik iliğidir [48]. Verley ve Hollmann'ın 200 hastalık çalışmasında her evrede başvuru anında ve bazı hastalarda hastalığın seyri boyunca uzak metastaz tespit edildiği bildirilmiştir ve pek çok çalışma tarafından doğrulanmıştır [49][62]. Tüm büyük serilerde, uzun dönem takiplerde, metastaz her evrede ve histolojik grupta görülmüştür. Bu tüm timomaların malign tümörler olduğunu göstermektedir ve benign timoma tanımı uygun değildir [37].

Adjuvan terapiler tamamen rezeke edilmiş evre 1 timomalarda önerilmez [34][63][64]. İnkomplet rezeksiyonlarda postoperatif radyoterapi önerilir [34]. Yaygın elektif nodal ışınlama önerilmez çünkü timomalar tipik olarak regional lenf nodlarına metastaz yapmazlar [65]. Radyoterapi öncesi BT bazlı tedavi planlaması yapılması önerilir ve RT 3-D konformal tekniğiyle verilerek komşu dokular korunmalıdır. IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy) kullanımı normal dokularda gelişecek hasarı azaltır [66]. Definitif RT unrezekebilir hastalara önerilir. R0 rezeksiyon sonrası kapsül invazyonu olan hastalara postoperatif RT önerilir. Çalışmamızda RT alan 22 hastanın, 13'ine (%59,1) R0, 7'sine (%31,8) R1 ve 2'sine (%9,1) R2 rezeksiyon yapılmıştı. R0 rezeksiyon sonrası, mikroskopik kapsül invazyonu olduğu için 13 hastaya RT verilmiştir. Evre 3 timomada postoperatif rekürrens gelişme riski yüksektir ve bu sebeple RT önerilir [67]. Çalışmamızda evre 3 grubunda 9 hasta vardı ve bunların 7'si (%77,7) postoperatif RT almıştı. Bir hasta postoperatif MI sebebiyle exitus olduğundan bir hasta da sternal dehissens sebebiyle RT alamamıştır. Evre 2 timomalarda postoperatif radyoterapinin yarar sağlamadığına dair yayınlar vardır [34][63][64]. Çalışmamızda RT alan 22 hastanın 10'u (%45,4) evre 2 hasta idi ve bu hastaların yalnızca birinde nüks gelişti.

Cerrahi şansı olduğu düşünölen hastalara RO rezeksiyon sağlayabilmek için preoperatif indüksiyon kemoterapisi önerilir. Postoperatif RT primer tümörün ve izole metastazlarının cerrahi rezeksiyonundan sonra uygulanabilir [68]. Soliter metastazı veya ipsilateral plevral metastazı olan hastalarda indüksiyon KT veya cerrahi seçenekler arasındadır. Unrezektabl tümörlerde KT ve RT birlikte önerilir [64]. Çalışmamızda hastaların 10'u (%18,1) kemoterapi, 22'si (%40) radyoterapi almıştır. Hastaların 9'u (%16,3) ise hem KT hem RT almıştır. Sadece RT alan 13 hasta varken sadece KT alan hastamız yoktu. KT alan hastalarımızın (n=10), 1'i (%10) evre 1, 1'i (%10) evre 2b, 5'i (% 50) evre 3, 3'ü (%30) evre 4 idi. Kemoterapi almayanlarda (n=45) %57,16 ile daha iyi genel sağkalım olarak tespit edilmiş ve postoperatif KT alan grup ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı fark görölmüştür (p=0,002). Radyoterapi almayan hastalarda ise (n=33) sağkalım %61,85 olarak tespit edilmiştir ve postoperatif RT alan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görölmüştür (p=0,001). Ancak KT veya RT alan grupta daha kötü sonuçların olması tedaviye değil evreye bağlıdır.

Tedavisiz timoma hastalarının prognozu literatürde çok irdelenmemiştir. Coğunlukla klinik seyir yavaştır. Kirschner ve arkadaşlarının çalışmasında 31 hastanın eski radyolojik görüntöleri incelenmiş ve % 77'sinde ortalama 6 yıl (1-26 yıl) önceden timoma olduğu tespit edilmiştir [69]. Yirmi yılda yavaşça büyümüş olan bir olgu rapor edilmiştir [70]. Bu tembel hastalık seyri tedavi almış hastalarda uzun bir interval sonrası (1-32 yıl, ortalama 5 yıl) rekürrens tespit edilmesini doğrular.

Yaşın sağkalım üzerine etkisinin daha az olduğu düşünölmektedir. Bazı çalışmalar ileri yaşta daha iyi toplam sağkalım gösterirken hemen hemen aynı sayıdaki diğer çalışmalarda da ileri yaşta daha kötü sağkalım tespit edilmiştir [26][71]. Çalışmamızda yaşa bağlı sağkalımın gruplar arasında anlamlı fark göstermediği sonucuna varılmıştır.

Literatürde yaşın nükse etkisinin olmadığı belirtilmiştir [75]. Bizim çalışmamızda da hastaların yaşları ile nüks oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,424). Yaşın nükse etkisi yoksa yaşlı hastaların diğer ek hastalıklar sebebiyle daha kötü sağkalım göstermesi sürpriz değildir. Bu sonuçlar ile yaşın değerli bir prognostik faktör olmadığı düşünmek daha doğru olacaktır.

Sağkalım ve nüks açısından önemli olduğu gösterilen esas faktör komplet rezeksiyondur ama bu parametre yalnızca ameliyat olan hastalarda belirlenebilir. RO

rezeksiyonun pek çok multivaryant analizde bağımsız öneminin olduğu belirlenmiştir [56] [60] [72].

Bizim çalışmamızda RO rezeksiyon yapılan hastaların % 13,9'unda (n=6), R1 rezeksiyon yapılan hastaların %42,8'inde (n=3) ve R2 rezeksiyon yapılan hastaların ise tümünde nüks tespit edilmiştir ancak rezeksiyon durumunun sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanamamıştır. Masaoka evrelemesinin en büyük eksiği ileri evre tümörlerde komplet ve inkomplet rezeksiyon yapılan hastalar arasında belirgin fark olmamasıdır. Oysa geniş rezeksiyon ve rekonstrüksiyon ile ileri evrelerde dahi cerrahi ile yüksek 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir [72].

Timik malignitelerin sonuçlarını değerlendirmek için en iyi parametre nükstür. Pek çok çalışmada hastalıksız sağkalım belirlenmiş olmakla birlikte nüks varlığı ve hastalıkla ilişkisiz ölüm birbirine denk sonuçlar değildir. Genel sağkalım belirlenmesi kolay olduğundan daha sık kullanılmıştır ama bu ideal bir ölçüm değildir çünkü çoğu timoma hastası hastalıkla ilişkisiz sebeplerden ölür ve nüksüz uzun yıllar yaşar. Rekürrens her zaman ölüme sebep olmaz ve ölümlerde çoğunlukla rekürrens sebebiyle olmaz [71]. Çalışmamızda toplam 11 hastada (%20) nüks tespit edilmiştir. En sık nüks WHO'ya göre tip B2'de (%26,7), Masaoka'ya göre ise evre 4'te (%100) gözlenmiştir. Genellikle nüks ve toplam sağkalım verileri birbirine paraleldir. Buna rağmen pek çok çalışma hastalıksız sağkalımı sonuç olarak almaktadır. Herhangi nedenden de olabilecek ölüm ile nüks gelişimini aynı kefeye koymamak daha mantıklı görünmektedir. Sadece 4 çalışma nükse odaklanmıştır [73][74][75][76]ve bu kesinlikle ileri araştırmalara ihtiyaç duyan bir alandır.

Prognostik faktörleri sınıflandıran, entegre eden, kullanılabilir bir sistem haline getiren bir yapı günümüzde bulunmamaktadır. Değerli prognostik faktörleri bulmaya yönelik istatistiksel yaklaşımlar geliştirilmiştir ancak rağbet görmemiştir. Ayrıca pratik uygulamada yıllar içinde meydana gelen değişiklikler ve timik malignitelere bakış açısının değişkenlik göstermesi yüzünden bilgide bulanıklık oluşmuştur. Timomada sonuçları öngörebilme arzusu ve ihtiyacı büyüktür. Bu sebeple prognostik faktörlerin tanımlanması uygun bir şema bulunana dek basitçe ertelenemez. Buna rağmen, prognostik faktörlerin tanımlanmasının gelişimsel bir süreç olduğunu ve şu an sahip olduğumuz bilginin çok küçük kaldığını bilmeliyiz [60].

Eldeki veriler, evre ve komplet rezeksiyonun değerli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir. Cinsiyet ve MG varlığının ise prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir. Tümör boyutunun prognoza etkisi ise ileri çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Bir çalışmada küçük boyutta tümörün hem nükste hem de sağkalımda önemli bir faktör olduğunu belirlenmiştir [77]. Tümör tipik olarak küresel değilse ölçümünün nasıl yapılacağı konusunda da tartışmalar vardır. Çalışmamızda tümör boyutuna göre sağkalımın gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark göstermediği görülmüştür.

Tümör histolojisinin sağkalıma etkisi yeni araştırmalara ihtiyaç duymaktadır. Her bir çalışmanın sağkalım eğrileri neredeyse her defasında timik karsinomanın en kötü sağkalım eğrisine sahip olduğunu göstermektedir. Ancak artık timik karsinomun ayrı değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği mevcuttur. Timik karsinomları dahil eden çalışmalarda histolojik tipin prognostik değeri neredeyse her zaman gösterilmiştir ancak bu hastaları dışlayınca histolojik tipin prognostik değerinin ne olduğu açık değildir. Timik malignitelerin histolojik sınıflandırılmasıyla ilişkili tartışmalar devam ederken histolojik özelliklerin prognostik olup olmadıklarıyla ilgili yapılacak yeni çalışmaların sonuçlarını beklemeden timik karsinomu bağımsız negatif prognostik faktör olarak görmekten ileriye gitmemek mantıklı görünmektedir.

Timik epitelyal tümörlerin tanısında PET-BT'nin kullanılabilirliğiyle ilgili az sayıda bildiri olmakla birlikte bu yayınların tümünde hasta sayısı 50'yi geçmemektedir. Bizim çalışmamızda WHO evrelemesine göre karşılaştırıldığında en yüksek SUVmax değeri tip B3 timoma'da (ortalama SUVmax = 7,5) saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Masaoka evrelemesine göre ise en yüksek SUVmax değeri Evre 3'te (ortalama SUVmax=7,8) hesaplandı.

Nakajo ve arkadaşları 11 hastalık yayınlarında tip A, AB ve B1 timomayı düşük riskli grupta, tip B2, B3 ve timik karsinomu ise yüksek riskli grupta sınıflandırarak iki grup oluşturmuşlar ve yüksek riskli grupta SUVmax değerinin belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır [78]. On iki timoma hastasında yapılan bir çalışmada ortalama SUVmax oranı 3,1-6,1 arasında hesaplanmıştır [31]. Bizim çalışmamızda kitle çapından ve evreden bağımsız olarak ortalama SUVmax değeri 5,5 olarak hesaplanmıştır. Igai ve arkadaşları ise timoma ve timik karsinom grupları (toplam 13 hasta) karşılaştırılınca SUVmax değerinin timik karsinom grubunda daha yüksek olduğunu ve FDG-PET'in malignite evresini tahmin etmede yararlı olabileceğini raporlamıştır [79].

Histolojik grade ile FDG tutulumunun korele olduğu ileri sürülebilir ama yüksek riskli timomaların daha yüksek oranda FDG tutulumu gösterdiği ile ilgili kesin bir sonuca henüz ulaşamamıştır [31]. FDG-PET timik karsinomları diğer timomalardan ayırt etmede daha başarılıdır [78][79]. Yüksek riskli timomaları düşük risklilerden ayırt etmede sonuçlar düşük hasta sayılı çalışmalardan elde edilmiştir ve genel yargıya ulaşmada yetersiz kalmaktadır. Kitle boyutu ile SUV max tutulumları literatürde araştırılmamıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Rezektabl timoma hastaları primer cerrahi tedavisinin ardından, ilk 2 yılda 6 aylık sonraki 10 yıl boyunca yıllık toraks BT'ler ile değerlendirilmelidir [80]. Timoma hastalarının takip süreleri, sıklığı ve hangi radyolojik yöntemle izlem yapılması gerektiği konusunda yeterli yayın yoktur. Timoma hastalarının sekonder maligniteler geliştirme konusunda yüksek risk taşıdığı bilinmektedir ancak önerilmiş bir tarama çalışması yoktur [81]. Bizim çalışmamızda hastalar, postoperatif dönemde 15. günde ve 3. ayda rutin takiplerinin ardından 1 yıla kadar 3 ayda bir, 1 yıldan sonra ise yıllık periotlarla akciğer grafisi ile takip edilmiştir. Klinik ve radyolojik şüphe olması halinde toraks BT ile değerlendirilmiştir.

9. SONUÇLAR

Timusun epitelyal orjinli tümörleri, timoma ve timik karsinomdur. Timomalar anterior mediasteninin en sık primer tümörüdür (%50). Çocuk ve adolesanlarda nadirdir. Tipik olarak 40-70 yaş erişkinlerde görülür. Etyolojisi belirsizdir. Alkol, sigara kullanımı ve ionize radyasyonun timoma için risk faktörü olduğuna dair bulgu yoktur. Timoma insidansı milyonda 1,5'dir. Afrika kökenli Amerikalılarda, Asya'da ve Pasifik adalarında yüksektir; bu sebeple genetik komponenti olduğu ileri sürülür.

Çoğu hasta asemptomatiktir ancak göğüs ağrısı, öksürük ve dispne başvuru semptomu olabilir. Timomalı hastaların yaklaşık %30-50'sinde Myastenia Gravis vardır. MG'e bağlı semptomlar gözyaşı akması, gün içinde artan yorgunluk, çift görme, baş dönmesi, merdiven çıkmada zorluk, ses kısıklığı ve dispnedir. Herhangi bir cerrahi prosedür öncesi, timomalı tüm hastalarda (asemptomatik olsalar dahi) serum anti asetilkolin reseptör düzeyi çalışılmalıdır. Böylece kişinin eğer MG'si varsa cerrahi esnasında solunum yetmezliği ile karşılaşılması önlenmiş olur. MG'li hastalar cerrahi öncesi nöroloji uzmanlarınca değerlendirilmelidir.

Timomalar lokal olarak yayılabilir ancak gene de timik karsinomlardan daha az invazivlerdir. Timomaların regional lenf nodlarına veya extratorasik alanlara yayılmaları nadirdir.

Tedavi öncesi timomaları anterior mediasteninin diğer hastalıklardan ayırt etmek gereklidir (akciğer metastazı, lenfoma, guatr, germ hücreli tümörler). Mediastende görülen kitlelerin çoğu primer akciğer kanserinin metastazıdır.

Timomada tedavi için optimal plan; göğüs cerrahı, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog ve radyoloji uzmanının değerlendirmesinin ardından yapılmalıdır. kitlenin cerrahi olarak tamamen çıkarılıp çıkarılamayacağını belirlemek en kritik aşamadır

Tolere edebilen tüm rezektabl timoma olgularına cerrahi (total timektomi ve tümörün total komplet rezeksiyonu) altın standarttır. Komplet rezeksiyon sonrası evre 1 ve 2 timomalarda 10 yıllık sağkalım çok iyidir (sırasıyla %90 ve %70). Timektomi esnasında plevral yüzeyler metastaz için değerlendirilmelidir. Bazı hastalarda komplet gross rezeksiyonu başarmak için plevral metastazların çıkarılması gerekir.

Minimal invaziv prosedürler rutin olarak önerilmez çünkü bu konuda rekürrensi ve sağkalımı araştıran uzun süreli çalışmaların sayısı azdır. Bununla beraber, standart onkolojik prensipleri karşılaması ve teknikte uzmanlaşmış kişi ve

merkezlerde yapılması halinde, minimal invaziv prosedürler oldukça iyi sonuçlara sahiptir.

Her ne kadar çok sayıda evreleme sistemi bulunsun da son yıllarda timomanın yönetiminde ve prognozun belirlenmesinde Masaoka evreleme sistemi yaygınca kullanılmaya başlamıştır. Uluslararası Timik Maligniteler İlgi Grubu (The International Thymic Malignancy Interest Group ITMIG) Masaoka evrelemesinin kullanılmasını önermektedir.

Evre 1,2 ve 3 timomaların 5 yıllık sağkalımları yaklaşık %85 iken evre 4'ün %65'dir. Hastaların yaklaşık %50'sinde mortalite timoma ile ilişkisizdir. MG ile ilişkili mortalite ise % 20 civarındadır.

WHO histolojik klasifikasyonu timomayı timik karsinomdan ayırt etmede kullanılabilir. Timomanın farklı histolojik tiplerini de (A,AB,B1,B2,B3) birbirinden ayırt edebilir; ancak bu ayırım oldukça güçtür. Timik karsinomlar ,WHO klasifikasyonunda belirtilen tip C'dir. Timik karsinom timomadan oldukça farklıdır ve timomanın ileri evresi değildir.

Histolojik subtip; timoma yönetiminde hastalığın evresinden ve rezeksiyon derecesinden daha az öneme sahiptir. Komplet rezeksiyon sonuçları için en önemli prediktif faktördür. Total rezeke edilmiş evre 3 ve 4 timomalarda, % 90 oranında 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir.

Cerrahi biyopsi klinik ve radyolojik açıdan güçlü olarak timoma olduğundan şüphelenilen ve rezektabil olgularda önerilmez. İnce iğne veya açık biyopsiler sadece lokal olarak ileri, unrezektabil timik kitlelerde önerilir.

Adjuvan terapi tamamıyla rezeke edilmiş evre 1 timomalarda önerilmez. İnkomplet rezeksiyonlarda postoperatif radyoterapi önerilirken definitif RT unrezektabil hastalara önerilir. Lokal ileri timomalarda cerrahi için değerlendirmenin ardından indüksiyon kemoterapisi önerilir ve postoperatif RT primer tümörün ve izole metastazlarının cerrahi rezeksiyonundan sonra uygulanabilir. Soliter metastazı veya ipsilateral plevral metastazı olan hastalarda indüksiyon KT veya cerrahi uygulanabilir. Anrezektabil tümörlerde KT ve RT birlikte önerilir.

10. KAYNAKLAR

- [1] M. Nishino, S. K. Ashiku, O. N. Kocher, R. L. Thurer, P. M. Boisselle, and H. Hatabu, "The Thymus: A Comprehensive Review," *RadioGraphics*, vol. 26, no. 2, pp. 335–348, 2006.
- [2] B. Patton, *Human Embryology*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1968.
- [3] T. Shields, "The Thymus," in *General Thoracic Surgery*, 7th ed., T. Shields, I. J. Lo Cicero, P. RB, V. Rush, and Editors, Eds. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009, pp. 2359–67.
- [4] H.-R. Rodewald, "Thymus Organogenesis," *Annu. Rev. Immunol*, vol. 26, pp. 355–88, 2008.
- [5] Q. Ge and Y. Zhao, "Evolution of thymus organogenesis," *Developmental and Comparative Immunology*, 2012.
- [6] M. D. Kendall, H. R. Johnson, and J. Singh, "The weight of the human thymus gland at necropsy.," *J. Anat.*, vol. 131, no. Pt 3, pp. 483–97, 1980.
- [7] A. Masaoka, Y. Nagaoka, and Y. Kotake, "Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 70, no. 4, pp. 747–54, 1975.
- [8] S. GG, "Changes in the human thymus during aging," *Curr Top Pathol*, vol. 75, pp. 43–88, 1986.
- [9] Kirschner PA, "Anatomy and surgical access of the mediastinum," in *Thoracic Surgery*, P. FG, C. JD, D. J, G. RJ, H. CA, P. GA, and E. Urschel HC, Eds. Philadelphia, 2002, pp. 1563–8.
- [10] A. G. Linegar *et al.*, "Massive thymic hyperplasia," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 55, no. 5, pp. 1197–1201, 1993.
- [11] W. McCenna, "Malignancies of the thymus," in *Thoracic Oncology*, J. Roth, J. Ruckdeschel, and T. Wiesenburger, Eds. Philadelphia, 1989.
- [12] P. Bernatz, E. Harrison, and O. Clagett, "Thymoma: a clinicopathologic study," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 42, pp. 424–44, 1961.
- [13] M. Tomita *et al.*, "Correlation between tumor angiogenesis and invasiveness in thymic epithelial tumors," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 124, no. 3, pp. 493–498, 2002.
- [14] H. Muller-Hermelink, M. Marino, and G. Palestro, "Pathology of thymic epithelial tumors," *Curr Top Pathol*, vol. 75, pp. 207–68, 1986.
- [15] J. Rosai and L. Sobin, "Histologic typing of tumors of the thymus," in *WHO international classification of the thymus*, 2nd ed., J. Rosai, Ed. Berlin: Springer, 1999, pp. 9–14.
- [16] F. Dadmanesh, T. Sekihara, and J. Rosai, "Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification," *Chest Surg Clin N Am*, vol. 11, p. 407, 2001.
- [17] M. Okumura *et al.*, "The World Organization histologic classification system reflects the oncologic behaviour of thymoma: a clinical study of 273 patients," *Cancer*, vol. 94(3), pp. 624–632, 2002.
- [18] J. Wu, W. Fang, and G. Chen, "The enlightenments from ITMIG Consensus on WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: Refined definitions, histological criteria, and reporting," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 8, no. 4. pp. 738–743, 2016.
- [19] P. Firat and M. Ağan, "TTD Toraks Kitapları," no. Timik Epitelyal

- Tümörlerin Patolojisi, 2012.
- [20] W. D. Travis, E. Brambilla, H. K. Müller-hermelink, and C. C. Harris, "World Health Organization Classification of Tumours WHO Classification. Pathology & Genetics Tumours of the Lung , Pleura , Thymus and Heart," in *IARC/Press*, 2004, pp. 9–122.
 - [21] N. P. Bergh, P. Gatzinsky, S. Larsson, P. Lundin, and B. Ridell, "Tumors of the Thymus and Thymic Region: III. Clinicopathological Studies on Teratomas and Tumors of Germ Cell Type," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 25, no. 2, pp. 107–111, 1978.
 - [22] A. Masaoka, Y. Monden, K. Nakahara, and T. Tanioka, "Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages," *Cancer*, vol. 48, no. 11, pp. 2485–2492, 1981.
 - [23] J. F. Regnard *et al.*, "Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients.," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 112, no. 2, pp. 376–384, 1996.
 - [24] T. Shields, "Thymic Tumors," in *General Thoracic Surgery*, 7th ed., T. Shields, J. I. LoCicero, R. Ponn, and V. Rusch, Eds. Lippincott Williams&Wilkins, 2009, pp. 2581–2614.
 - [25] C. Buckley, D. Douek, J. Newsom-Davis, A. Vincent, and N. Willcox, "Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis.," *Ann. Neurol.*, vol. 50, no. 1, pp. 64–72, 2001.
 - [26] G. Maggi, C. Casadio, A. Cavallo, R. Cianci, M. Molinatti, and E. Ruffini, "Thymoma: Results of 241 operated cases," *The Annals of Thoracic Surgery*, vol. 51, no. 1. pp. 152–156, 1991.
 - [27] K. Ellis, J. H. M. Austin, and A. Jaretzki, "Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 151, no. 5, pp. 873–881, 1988.
 - [28] K. J. Jung, Kyung Soo Lee, J. Han, J. Kim, Tae Sung Kim, and E. A. Kim, "Malignant thymic epithelial tumors: CT-pathologic correlation," *Am. J. Roentgenol.*, vol. 176, no. 2, pp. 433–439, 2001.
 - [29] N. Tomiyama *et al.*, "Using the World Health Organization Classification of thymic epithelial neoplasms to describe CT findings.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 179, no. 4, pp. 881–6, 2002.
 - [30] V. Puri and B. F. Meyers, "Utility of Positron Emission Tomography in the Mediastinum: Moving Beyond Lung and Esophageal Cancer Staging," *Thoracic Surgery Clinics*, vol. 19, no. 1. pp. 7–15, 2009.
 - [31] R.-S. Liu and S.-H. Yeh, "Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: A preliminary report," *Eur J Nucl Med*, vol. 22, no. 12, pp. 1402–1407, 1995.
 - [32] F. Venuta, E. A. Rendina, and G. F. Coloni, "Multimodality Treatment of Thymic Tumors," *Thoracic Surgery Clinics*, vol. 19, no. 1. pp. 71–81, 2009.
 - [33] A. Bayram and H. Melek, "Timusun Tümörleri," in *Göğüs Cerrahisi*, 2.Baskı., İ. Ökten and H. Kavukçu, Eds. İstanbul tıp kitabevi, 2013, pp. 1675–1686.
 - [34] K. Kondo, "Optimal therapy for thymoma.," *J. Med. Invest.*, vol. 55, no. 1–2, pp. 17–28, 2008.
 - [35] Y. Fujii, "Published Guidelines for Management of Thymoma," *Thoracic Surgery Clinics*, vol. 21, no. 1. pp. 125–129, 2011.
 - [36] F. Venuta, E. A. Rendina, W. Klepetko, and G. Rocco, "Surgical Management of Stage III Thymic Tumors," *Thoracic Surgery Clinics*, vol. 21, no. 1. pp. 85–

- 91, 2011.
- [37] F. Detterbeck and A. Parsons, "Thymic tumors: a review of current diagnosis, clasification, and treatment.," in *Thoracic and eosophageal surgery*, 3rd ed., Philadelphia: elsevier, 2008, pp. 1589–614.
 - [38] C. D. Wright, "Pleuropneumonectomy for the Treatment of Masaoka Stage IVA Thymoma," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 82, no. 4, pp. 1234–1239, 2006.
 - [39] Y. Refaely, D. A. Simansky, M. Paley, M. Gottfried, and A. Yellin, "Resection and perfusion thermochemotherapy: A new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 72, no. 2, pp. 366–370, 2001.
 - [40] C. A. Moran and S. Suster, "Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus: A clinicopathologic analysis of 80 cases," *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 114, no. 1, pp. 100–110, 2000.
 - [41] J. M. Lindstrom, "Acetylcholine receptors and myasthenia," *Muscle and Nerve*, vol. 23, no. 4, pp. 453–477, 2000.
 - [42] A. Baraka, "Anaesthesia and myasthenia gravis," *Canadian Journal of Anaesthesia*, vol. 39, no. 5, pp. 476–486, 1992.
 - [43] M. Naguib, A. A. el Dawlatly, M. Ashour, and E. A. Bamgboye, "Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis," *Can J Anaesth*, vol. 43, no. 10, pp. 1006–1013, 1996.
 - [44] S. Singla and J. Shrager, "Transcervikal Thymectomy. In:," in *General Thoracic Surgery*, 7th ed., S. TW, L. C. I. J, P. RB, R. VW, and Editors, Eds. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2009, pp. 2283–91.
 - [45] A. Toker, "Timomanın Videotorakoskopik Rezeksiyonu," in *Çağdaş Videotorakoskopik Cerrahide Teknikler ve Sonuçlar*, A. Toker and H. Batirel, Eds. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2014, pp. 99–103.
 - [46] K. Ogawa *et al.*, "Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: A multi-institutional, retrospective review of 103 patients," *Cancer*, vol. 94, no. 5, pp. 1405–1413, 2002.
 - [47] W. K. de Jong, J. L. G. Blaauwgeers, M. Schaapveld, W. Timens, T. J. Klinkenberg, and H. J. M. Groen, "Thymic epithelial tumours: A population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy," *Eur. J. Cancer*, vol. 44, no. 1, pp. 123–130, 2008.
 - [48] F. C. Detterbeck, "Evaluation and treatment of stage I and II thymoma.," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 5, no. 10 Suppl 4, pp. S318-22, 2010.
 - [49] J. M. Verley and K. H. Hollmann, "Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases," *Cancer*, vol. 55, no. 5, pp. 1074–1086, 1985.
 - [50] S. J. Herman, R. V Holub, G. L. Weisbrod, and D. W. Chamberlain, "Anterior mediastinal masses: utility of transthoracic needle biopsy.," *Radiology*, vol. 180, no. 1, pp. 167–70, 1991.
 - [51] M. F. K. Benveniste, M. L. Rosado-de-Christenson, B. S. Sabloff, C. a Moran, S. G. Swisher, and E. M. Marom, "Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma.," *Radiographics*, vol. 31, no. 7, pp. 1847-61-3, 2011.
 - [52] J. F. Regnard, F. Zinzindohoue, P. Magdeleinat, L. Guibert, L. Spaggiari, and P. Levasseur, "Results of re-resection for recurrent thymomas," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 64, no. 6, pp. 1593–1598, 1997.
 - [53] K. B. Wilkins *et al.*, "Clinical and pathologic predictors of survival in

- patients with thymoma,” *Ann. Surg.*, vol. 230, no. 4, pp. 562-72-4, 1999.
- [54] P. Yablonsky, V. Pischik, M. Tovbina, and M. Atiukov, “The results of video-thoroscopic thymectomies in Saint Peterburg, Russia: 20-year of experience,” *J Vis Surg*, vol. 3, no. aug 21, p. 113, 2017.
 - [55] A. Pennathur *et al.*, “Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 141, no. 3, pp. 694–700, 2011.
 - [56] L. Qian, X. Chen, J. Huang, and H. Lin, “A comparison of three approaches for the treatment of early stage thymomas: robot-assisted thoracic surgery, video-assisted thoracic surgery and median sternotomy,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 9, pp. 1997–2005, 2017.
 - [57] J. C. Rückert, K. Gellert, and J. M. Müller, “Operative technique for thoroscopic thymectomy,” *Surg. Endosc.*, vol. 13, no. 9, pp. 943–946, 1999.
 - [58] C. A. Moran and S. Suster, “On the histologic heterogeneity of thymic epithelial neoplasms: Impact of sampling in subtyping and classification of thymomas,” *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 114, no. 5, pp. 760–766, 2000.
 - [59] F. C. Detterbeck, “Clinical Value of the WHO Classification System of Thymoma,” *Annals of Thoracic Surgery*, vol. 81, no. 6, pp. 2328–2334, 2006.
 - [60] R. E. Detterbeck F, Youssef S, “A Review of prognostic factors in thymic malignancies,” *J. Thorac. Oncol.*, vol. 6, pp. 1697–1704, 2011.
 - [61] Y. Yamakawa *et al.*, “A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma,” *Cancer*, vol. 68, no. 9, pp. 1984–1987, 1991.
 - [62] E. Ruffini *et al.*, “Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 113, no. 1, pp. 55–63, 1997.
 - [63] T. Utsumi *et al.*, “Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival,” *Cancer*, vol. 115, no. 23, pp. 5413–5420, 2009.
 - [64] R. J. Korst, A. L. Kansler, P. J. Christos, and S. Mandal, “Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 87, no. 5, pp. 1641–1647, 2009.
 - [65] Y. Monden *et al.*, “Recurrence of Thymoma: Clinicopathological Features, Therapy, and Prognosis,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 39, no. 2, pp. 165–169, 1985.
 - [66] J. M. Moran *et al.*, “Safety considerations for IMRT: Executive summary,” *Pract. Radiat. Oncol.*, vol. 1, no. 3, pp. 190–195, 2011.
 - [67] J. A. Forquer, N. Rong, A. J. Fakiris, P. J. Loehrer, and P. A. S. Johnstone, “Postoperative Radiotherapy After Surgical Resection of Thymoma: Differing Roles in Localized and Regional Disease,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 2, pp. 440–445, 2010.
 - [68] M. Hassan and D. E. A. Seoud, “Multimodality treatments in locally advanced stage thymomas,” *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.*, vol. 2, no. 2, pp. 340–344, 2009.
 - [69] F. Shamji, F. G. Pearson, T. R. Todd, R. J. Ginsberg, R. Ilves, and J. D. Cooper, “Results of surgical treatment for thymoma,” *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 87, no. 1, pp. 43–7, 1984.
 - [70] I. Takanami, K. Takeuchi, and M. Naruke, “Noninvasive large thymoma

- with a natural history of twenty-one years," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 118, pp. 1134–1135, 1999.
- [71] J. Huang, F. C. Detterbeck, Z. Wang, and P. J. Loehrer, "Standard outcome measures for thymic malignancies," *Chinese J. Lung Cancer*, vol. 17, no. 2, pp. 122–129, 2014.
 - [72] K. Yagi *et al.*, "Surgical treatment of invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 61, no. 2, pp. 521–524, 1996.
 - [73] D. Cowen *et al.*, "Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature," *Radiother. Oncol.*, vol. 34, no. 1, pp. 9–16, 1995.
 - [74] D. Blumberg *et al.*, "Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, no. 4, p. 908–913; discussion 914, 1995.
 - [75] C. D. Wright *et al.*, "Predictors of recurrence in thymic tumors: Importance of invasion, World Health Organization histology, and size," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 130, no. 5, pp. 1413–1421, 2005.
 - [76] J. Huang *et al.*, "Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 138, no. 1, pp. 26–31, 2009.
 - [77] F. Venuta *et al.*, "Multimodality treatment of thymoma: A prospective study," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 64, no. 6, pp. 1585–1592, 1997.
 - [78] M. Nakajo *et al.*, "18FDG PET for grading malignancy in thymic epithelial tumors: Significant differences in 18FDG uptake and expression of glucose transporter-1 and hexokinase II between low and high-risk tumors: Preliminary study," *Eur. J. Radiol.*, vol. 81, no. 1, pp. 146–151, 2012.
 - [79] H. Igai *et al.*, "Usefulness of [18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography for predicting the World Health Organization malignancy grade of thymic epithelial tumors," *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, vol. 40, no. 1, pp. 143–145, 2011.
 - [80] E. M. Marom, "Imaging thymoma," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 5, no. 10 Suppl 4, pp. S296–303, 2010.
 - [81] C. C. Pan, P. C. Chen, L. S. Wang, K. H. Chi, and H. Chiang, "Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy," *Cancer*, vol. 92, no. 9, pp. 2406–2411, 2001.