

Timik Tümörler

Serda K. Metin

Anterior mediyastende yer alan timus bezi, bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynar. Timik epitelyal hücreler, hücresele bağışıklıkta görev alan olgun T lenfositlerinin gelişmesinde görevlidirler.

Anterior mediyastinal tümörlerin neredeyse tamamını timik tümörler oluşturmaktadır. *Müllen ve Richardson*, yetişkinlerde görülen anterior mediyastinal kitlelerin %47'sinin timik lezyonlar olduğunu raporlamışlardır (1). Timik lezyonların sınıflandırılması, çeşitlilik göstermesi yüzünden çok tartışmalıdır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra, en kabul görmüş sınıflandırma *Rosai ve Levine* tarafından yapılmıştır (2). Ancak bu sınıflandırma da, timik epitelyum ve/veya nöroendokrin harici hücrelerden de gelişen diğer tümör tiplerini de içeren, daha çok patolojik bir sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmada genel olarak timik lezyonlar; epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, lenfoid/hematopoetik tümörler ve mezenkimal tümörler olarak sınıflandırılmıştır. Ancak lenfoepitelyal bir doku olan timusun tümörlerinde daha uygulanabilir ve anlaşılması basit olan *Shields*'in sınıflamasını kullanmak daha isabetli olacaktır (3). Bu sınıflandırmada; epitelyal hücreli tümörler (timomalar ve timik karsinomlar), nöroendokrin kökenli tümörler, timolipomalar ve nadir görülen diğer tümörleri (nöroblastoma, ganglionöroblastoma, malign melanom, timik hemanjiom ve myoid tümörler) olarak dört ana gruba ayrılmışlardır (**Tablo 1**).

1. EPİTEL HÜCRELİ TÜMÖRLER

Timik epitelyal tümörlerin nasıl sınıflanması gerektiği uzun yıllar tartışılmış, farklı sınıflamalar önerilmiş ve kullanılmıştır. Bugün için geçerli olan, ilk kez 1999 yılında yapılan ve 2004'de revize edilen Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan sınıflama-

Tablo 1.	
Epitelyal Hücreli Tümörler Timoma • Tip A (İşsi hücreli, medüller) • Tip AB (Mikst) • Tip B1 (Kortikal hakim, lenfositten zengin, organoid) • Tip B2 (Kortikal) • Tip B3 (Epitelyal)	Nöroendokrin Hücreli Tümörler • Timik karsinoid, iyi direransiye • Atipik timik karsinoid orta diferansiye • Küçük hücreli karsinom, kötü diferansiye
Diğer Tipler • Lenfoid stroma ile birlikte mikronodüler timoma • Metaplastik timoma • Mikroskopik timoma • Sklerozan timoma	Adipöz Doku Tümörleri • Timolipoma • Timoliposarkoma
Kombine timoma ve timik karsinom Timik karsinom	Çeşitli Özellikteki Tümörler • Timik hemanjiom • Nöroblastoma ve ganglionöroblastoma • Primer malign melanoma • Miyoid tümörler • Lenfoid tümörler

dır. Timik epitelyal tümörler insanda nadir görülür ve anterior mediastinal kitlelerin %50'sini oluştururlar. Erişkinlerde görülen en sık mediastinal tümörlerdir ve yılda 100 000'de 0.05 oranında kişide görülürler (4,5). Timoma ve timik karsinoma sadece timik epitelyumdan köken alıp en sık görülen tipleridir.

TİMOMA

Timoma 8 aydan 90 yaşına kadar her yaşta görülebilir, ortalama görülme yaşı ise 53'tür (6,7). Timomaların %95'i anterior mediasten yerleşimlidir. Bu tümörlere birçok paraneoplastik sendromlar eşlik edebildiği gibi, en sık görülen Myastenia Gravis (MG)'tir. MG'in kadın erkek görülme sıklığı eşittir. Timomalarda %30-40 oranında otoimmün hastalıklar eşlik eder (**Tablo 2**). MG'ten sonra en sık kırmızı hücre aplazisi ve hipogammaglobulinemi eşlik eden diğer immün hastalıklardır (8,9).

Histopatolojik Sınıflandırma ve Evreleme

İlk kez *Rosai* ve *Levine* tarafından 1976 yılında timomaların timik epitelyal hücrelerden köken aldığı belirtilmiş ve benign kapsüle (noninvaziv) ile malign invaziv şeklinde

Tablo 2. Timomaya eşlik eden immün hastalıklar.

• Hematolojik sendromlar • Kırmızı hücre aplazisi • Eritrositoz • Pansitopeni • Megakaryositopeni • T hücre lenfositozisi • Akut lösemi • Multiple myeloma • İmmün yetmezlik sendromları • Hipogammoglobulenemi • T hücre bozukluğu sendromu • Nöromusküler sendromlar • Myastenia gravis • Myotonic distrofi • Eaton-Lambert sendromu • Myozit • Kollajen hastalıklar otoimmün bozukluklar • Sistemik lupus eritematozus • Romatoid artrit • Polimiyozit • Miyokardit	• Sjögren sendromu • Skleroderma • Ülseratif kolit • Cilt hastalıkları • Pemfigus • Kronik mukokutanöz kandidiazis • Endokrin bozukluklar • Hiperparatiroidizm • Hashimoto tiroiditi • Addison hastalığı • Kemodektoma • Böbrek hastalıkları • Nefrotik sendrom • Minimal değişiklik nefropatisi • Kemik hastalıkları • Hipertrofik osteoartropati • Maligniteler • Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma • Karsinomalar (kolon, akciğer vs.) • Kaposi sarkomu
--	--

sınıflandırılması yapılmıştır (2). *Snover ve ark.ları* 1982 yılında, farklılaşmamış karma küçük hücre içeren, skuamöz hücreli karsinoma, bazaloid ve mukoeypidermoid olarak üzere ek 3 tip daha tanımlamıştır (10). *Muller ve Hermentlink* tarafından 1989 yılında, timik epitelyal tümörler, medüller, mikst medüller ve kortikal, kortikal ağırlıklı, kortikal timoma, iyi differansiye timik karsinoma ve yüksek grade timik karsinoma olarak sınıflandırılmıştır (11). Bu sınıflandırma hastalardaki sonuçları öngörmede, başarılı olarak bulunmuştur ve 1999 yılında DSÖ tarafından kabul gören histolojik sınıflandırma yapılmıştır (**Tablo 3**) (12).

En yaygın olarak kullanılan ve kabul edilen evreleme sistemi, invazyon ve anatomik genişlemeyle birlikte, klinik ile histopatolojik özellikleride kapsayan *Masaoka ve ark.larının* yaptığı sınıflamadır (**Tablo 4**) (13). *Masaoka* tarafından tanımlanan bu evreleme sistemi, 1991 yılında Fransa’da birden fazla merkezin verileriyle oluşturulan French Study Group

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün timomalarda histopatolojik sınıflandırması.	
Tip A	Birkaç Lenfositin eşlik ettiği ve ya lenfositler, az miktarda nükleer atipi gösteren oval veya içi hücreli timoma.
Tip AB	Lenfositlerden zengin olup, Tip A ve B'nin özelliklerini taşıyan.
Tip B1	Normal timus aktivitesine sahip lenfositlerden zengin, bazı alanlarda medulla içeren.
Tip B2	Lenfositlerden zengin, ancak medüller farklılaşma odakları az belirgin ya da yoktur.
Tip B3	Temel olarak yuvarlak ya da çok köşeli epitel hücrelerinden oluşmaktadır. Az miktarda lenfosit içerir ya da içermez. Atipi gösterir ya da yoktur.
Tip C	Timus dokusuna benzemeyen ve belirgin şekilde atipi içeren tiptir. Lenfosit içermez eğer varsa matürdür ve plazma hücreleri ile karışmıştır.

Tablo 4. Masaoka evreleme sistemi.	
Evre I	Mikroskopik ve makroskopik olarak kapsül invazyonu içermeyen kapsüllü tümör.
Evre II	Kapsülde mikroskopik invazyon (IIa) ve ya mediastinal yağlı doku ve/veya mediastinal plevrada makroskopik invazyon (IIb)
Evre III	Komşu organlarda makroskopik invazyon (perikard, büyük damarlar ve/veya akciğer)
Evre IVa	Plevral ve/veya perikardiyal yayılım
Evre IVb	Lenfojen ve/veya hematojen metastaz

on Thymic Tumors (GETT) tarafından geliştirilmiştir (**Tablo 5**) (14). Ancak klinik pratikte daha nadir olarak kullanılmaktadır. Her iki sınıflama sisteminde de cerrahi rezeksiyon genişliği ve tümörün histopatolojisi temel alınmıştır. *Yamakawa ve ark.ları* 1994 yılında TNM sınıflamasını temel alarak timoma ve/veya timik karsinomlu 207 hastayı içeren sınıflaması ne yaygın olarak kullanılmış ne de DSÖ tarafından tanınmıştır (15). *Bedini ve ark.ları* tarafından 2005 yılında Italian National Cancer Institute (INT) çalışmalarından yola çıkan, TNM tabanlı, Masaoka Evreleme Sistemi'nin özellikle klinik uygulanabilirliğinin geliştirdiği evreleme sistemi geliştirilmiştir (16). Ancak bu evreleme sistemi daha çok klinik araştırmayı gerektirmektedir.

Klinik Semptom ve Bulgular

Timomalı hastalar sıklıkla klinik olarak semptom vermezler. Hastaların yaklaşık olarak %30'u asemptomatik seyrederken, %30'unda MG'e bağlı bulgular gelişmektedir. Tümörün bulunduğu lokalizasyona bağlı olarak, ağrı öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı,

Tablo 5. Evreleme (Fransız Sınıflaması-1982): Groupe d'Etudes des Tumeurs Timik (GETT 1982).

Evre I	a. Kapsüllü, invaze olmayan/Total olarak eksize edilebilen b. Mediastinal yapılara lokalize invazyon/ Total olarak eksize edilebilen.
Stage II	a. Çevre organlara invaze ancak total olarak eksize edilebilir.
Stage III	a. Çevre dokulara invaze inkomplet eksize edilebilen. b. Çevre dokulara invaze ancak biyopsi yapılabilen tümör.
Stage IV	a. Geniş invazyon gösteren supraklaviküler ve/veya plevral ve/veya akciğere metastaz yapmış tümör. b. Bir ve/veya daha fazla organa hematojen yayılım.

vena kava superior sendromu ve küçük bir hasta popülasyonunda kilo kaybı ile belirti verebilmektedir. Daha az oranda diğer paratimik sendromlar raporlanmıştır (**Tablo 2**).

Plevral ve/veya perikardiyal efüzyon varlığı ciddi klinik bulgudur. Nadir olarak tümörün spontan rüptüründe, mediastinal hemorajiye bağlı şiddetli göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişebilir. Radyografik olarak mediastinal genişleme ve hemotoraks görülür. Enfeksiyon timomada nadir olarak görülür. *Carter ve ark.ları* tarafından, tip B timomada kist içinde gelişen *Salmonella* enfeksiyonunu perkütan drenaj ve ardından komplet timektomi yaparak tedavi ettikleri bildirilmiştir (17). *Lewis ve ark.ları* kilo kaybı, yorgunluk, ateş, gece terlemesi ve diğer yapısal semptomların timomada %18 oranında görüldükleri bildirmiştir (18).

Çeşitli serilerde timomalara eşlik eden diğer malignite oranları bildirilmiştir. *Pan ve ark.ları*, timomalı hastalarda diğer solid organ malignitelerinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Nasofarengeal, meme, kolon ve hepatosellüler kanser gelişme oranının %3.88-4.19 arasında değiştiğini bildirmişlerdir (19). *Kaneko & Yamaguchi ve Aydiner ve ark.ları* tarafından da timomalı hastalarda multipl kanser gelişme prevalansı yaklaşık %1 ila %4 oranında bildirilmiştir (20,21). *Yen ve ark.ları* ise bu oranın oldukça yüksek olduğunu (%12) raporlamışlardır (22). *Weskler ve ark.ları* ise timomalı hastalarda ekstratimik karsinom oranını %14 olarak bildirmiş ve timoma gelişmesinden önce en sık olarak lenfoma, meme, prostat, kolorektal kanser, timoma tanısından sonra ise en sık lenfoma, lösemi, özefagus ve akciğer kanseri oranında anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir (23).

Timomada Tanısal Yaklaşımlar

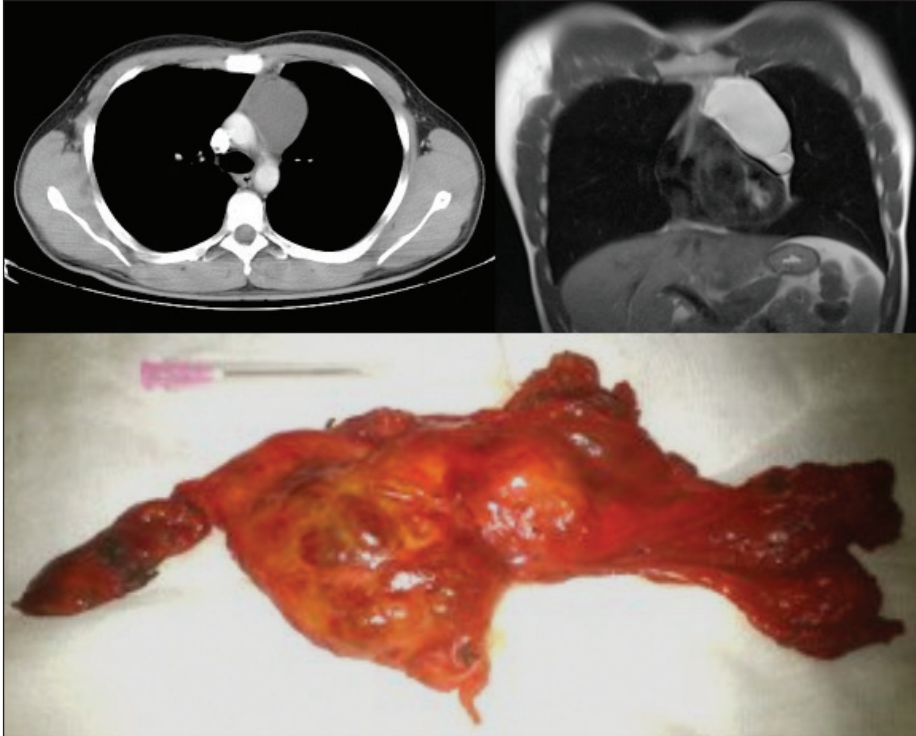
Standart posteroanterior ve lateral göğüs grafileri çoğu anterior mediastinal kitlelerin varlığını dolayısıyla timomayı çoğunlukla gösterir. Lezyon sıklıkla lobule olarak kalp gölgesinin üstünde kalple büyük damarların birleşim bölgesinde görülür. Solda aort

topuzu kitlenin arkasında yer alırken sağda, silüet işareti olup, çıkan aort oblitere görünümündedir. Düz grafilerde %10 oranında kalsifikasyon görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) mediyastinal kitlenin karakterini, komşu organlara invazyonu, anatomik yayılımı ve uzak metastazları göstermek açısından en tercih edilen yöntemdir (24). Ayrıca, BT uygulaması timomayı sıklıkla diğer benign mediyastinal lezyonlardan ve lenfomadan ayırd etmede de önemli oranda yardımcıdır (**Resim 1**).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), timoma tanısında sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemidir. Timomalı hastalarda MR ile görüntülemenin, DSÖ sınıflaması ile korelasyonu olduğu için tavsiye edilen bir yöntem olmasıyla birlikte, tartışmalar nedeni ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (25). MR görüntülemenin cerrahi planlama açısından, timomanın komşu organlar, büyük damarlar ve kalp ile komşuluğunu göstermede etkin olduğu bildirilmiştir.

Son yıllarda fluorodeoxyglucose pozitron emission tomografi (FDG-PET) timik epitelyal tümör olana timomanın ve timik karsinomanın tanısında kullanılmaktadır. FDG-PET kullanılarak bulunan maksimum standardize uptake value (SUVmax) değeri, tümör



Resim 1: Kliniğimizde opere ettiğimiz timomalı bir hastanın BT, MR ve patolojik piyes fotoğrafı.

metabolizması ve malignite göstergesi olması açısından önemlidir. Timik epitelyal tümörlerde FDG-PET kullanımının faydasını gösteren yayınlar bulunmaktadır. Inoue ve *Luzzi ile ark.ları* tarafından SUVmax değerinin düşük riskli timomalarda (tip A, AB ve B1), yüksek riskli timomalara (tip B2, B3 timoma ve timik karsinoma) göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (26,27). Ayrıca, FDG-PET taraması tümörün evrelendirilmesinde, uzak metastazların belirlenmesinde ve tedavi sonrası takipte rekürrenslerin belirlenmesinde faydalı ve sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca, MG'li ve büyümüş timus dokusuna sahip hastalarda FDG-PET kullanımının timoma ile basit timus hiperplazisinin ayırımında faydalı olduğu gösterilmiştir. Hiperplastik timus dokusunda homojen bir tutulum olup, SUV değeri 0.7 ile 2,5 arasında iken timomalarda ise bu oran 3.1 ile 6.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (28).

Anterior mediyastinal kitlelerin tanısında ve timomaların histopatolojik sınıflandırılmasının yapılmasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanabilir ve kabul görmüş bir tanı yöntemidir (29). Ancak diğer malign tümörlerde kullanıldığı gibi rutin olarak kullanılmamaktadır. Ultrason eşliğinde alınan İİAB örneklemelerinin daha fazla hücre içermesi nedeniyle daha güvenilir ve tanı koydurucu olduğu bildirilmiştir. *Annessi ve ark.ları* ultrason eşliğinde yapılan İİAB'nin, anterior mediyastinal kitlelerde spesifikite ve sentitivitesinin %100 olduğunu bildirmişlerdir (30). Benzer sonuçlar endoskopik ultrason eşliğinde yapılan İİAB için de bildirilmiştir. Bu yöntemlerin uygulanacak cerrahi diyagnostik prosedürlerin azalmasına ve tekrarlayan başarısız İİAB'den kaçınılmasında etkin olduğu söylenmektedir. Ancak bu yöntemlerle alınabilen patolojik dokunun azlığı, timomanın histolojik diferansiyasyon göstermesi, lenfoma ve timik hiperplazinin tam olarak ayrılmasında problem yaratmaktadır. Neoadjuvan terapi düşünülen olgularda yerleşim yerine göre anterior mediyastinotomi, mediyastinoskopi, VATS ve lateral torakotomi biyopsi amaçlı yapılabilir. Asemptomatik rezektabl kitlelerde biyopsi gerekli değildir.

Serum alfa-fetoprotein ve beta-HCG düzeyleri malign germ hücreli tümör varlığını ekarte etmek için mediyastinal kitle saptanan tüm genç erkeklerde bakılmalıdır.

TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Timik tümörlerde komplet cerrahi rezeksiyon en etkili yöntem olduğu için, bütün hastaların lezyonları, potansiyel rezektabl kabul edilerek uzman bir ekip tarafından dikkatlice incelenmelidir. Eğer cerrahi öncesi tam rezeksion yapılamayacağı düşünülüyorsa, mutlaka indüksiyon tedavisi uygulanmalıdır.

Komplet cerrahi eksizyon, Masaoka evre I ve II ile seçilmiş evre III hastalıkta tercih edilmelidir. Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi eksizyon, ilerlemiş evre III ve evre

IV'de seçilmiş vakalarda önerilmektedir. Lokal nükslerde reoperasyon öncesi neoadjuvan terapi verilmelidir. *Port* ve *Ginsberg* tarafından hangi histolojik tipte olursa olsun, 5cm'den büyük timomalarda, cerrahi öncesi neoadjuvan terapi önermektedir (31). Bu tümörlerde inkomplet cerrahi rezeksiyon yararı çok azdır.

Komplet ve/veya parsiyel sternotomi timektomide en çok tercih edilen operatif yaklaşımdır ve ilk olarak *Blalock* tarafından 1941 yılında tanımlanmıştır (32). Özellikle akciğer ve plevral yüzeye invaze tümörlerde sternotomi, hemi-clamshell ve tam clamshell insizyon yapılması uygundur. Transervikal ve video-assisted thoracoscopic (VATS) timektomi gibi yaklaşımlar yapılmaktadır ancak genellikle timoma eksizyonunda kontraendikedirler. Ancak çoğu yazarlar, tecrübeli eller tarafından non-invaziv timomada yapılan dikkatli eksizyonların efektif olduğunu bildirmişlerdir (33,34). Median sternotomi ile timus ve etrafındaki mediastinal yağlı doku eksize edilmelidir. Bu ameliyatın operatif mortalitesi genelde %2'den fazla değildir (35,36). Bununla birlikte timik tümörlerin %40'ında, yaygın lokal infiltrasyon ve mediasten dışına yayılma komplet rezeksiyona engel olmaktadır (37). Timik tümörlerde, hangi evrede olursa olsun, komplet rezeksiyon tedavide altın standarttır. İnkomplet rezeksiyon ve tümör küçültücü operasyon tedavide bir başarısızlıktır ve basit biyopsiye üstünlüğü yoktur (6,38).

Evre I timomada tek başına cerrahi tedavi yapıldığında, yaklaşık 10 yıllık survi %80 olarak bildirilmektedir (8,39,40). Buna rağmen az da olsa lokal rekürrensler bildirilmiştir. Bu evrede inkomplet cerrahi rezeksiyon tavsiye edilmez çünkü adjuvan radyoterapinin sağkalımı artırmadığı görülmüştür (41). Erken evre timomalarda günümüz teknolojisindeki gelişmeyle birlikte minimal invaziv cerrahi yöntemler ve robotik cerrahi de kullanılmaktadır (42,43). Ancak cerrahi sırasında kapsül bütünlüğünün korunması ve plevral ekimden kaçınmak çok önemli olduğu için, bu yöntemlerin standart açık cerrahi ile uzun dönem sağ kalımlarının karşılaştırılması gerekmektedir.

Evre II ve III lokal invaziv timomada, sıklıkla komplet rezeksiyon mümkün olabilmekle beraber, komplet rezeke edilemeyen vakalarda nüks ve metastaz sık olarak meydana gelmektedir. Evre II timomada eğer rezeksiyon komplet yapılamamışsa ve B2, B3 ve C tiplerinde lokal rekürrens ve uzak metastaz riski yüksek olduğu için adjuvan radyoterapi gereklidir (44). Evre III timomada daha geniş bir cerrahi prosedüre gerek duyulmaktadır ve bu hastaların sadece %50'si komplet rezeke edilebilirken bu oran %0 ile 86 arasında değişebilmektedir (37). Bu evrede genellikle tümör perikard, mediastinal plevra, akciğer parankimi, büyük damarlar ve süperior vena kavaya invazidir. Bu evrelerde komplet rezeksiyon sonrası 10 yıllık sağkalımın %35 ile 53 arasında değiştiği saptanmıştır (45). Rekürrens oranı yüksek olduğu adjuvan tedavi tercih edilmelidir.

Evre IVA ve IVB'de cerrahi tek başına etkili bir tedavi şekli değildir. *Masaoka ve ark.ları* tarafından yapılan çalışmada sırasıyla 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları %50 ile %0 olarak bildirilmiştir (13). Son yıllarda plöropnöminektomi gibi agresif cerrahi prosedürler ve multidisipliner protokol tedavisi yapılmaktadır.

Kemoterapi

İnoperabl timik tümörlerde kemoterapi ilk olarak başlanması gereken etkili bir tedavi yöntemidir. Buna rağmen tek ajan değil de kombine rejimlerin rekürrensleri ve metastazları önlemede daha etkin olduğu bilinmektedir. Kombine rejimlerle birlikte yapılan faz II çalışmalarında, tedaviye yanıt oranının %70'e kadar çıktığı gösterilmiştir (46). Southwestern Cancer Study Group tarafından 1981 yılında yapılan ilk prospektif çalışmada, doxorubicin ve cyclophosphamide (PAC) kullanılarak yapılan kombine tedavinin, rezektabl olmayan timomalarda 2 ve 4 kür radyoterapinin ardından verilmesi önerilmiştir. Yine bu hastalarda radyoterapi sonrası 6 kür kemoterapinin cevap oranının %50 olduğu bildirilmiş ve ortalama beş yıllık sağ kalım oranının %32 olduğu gösterilmiştir (47,48). Antrasiklin ve sisplatin bazlı rejimlerin uygulaması, literatür gözden geçirildiğinde toplam cevabın %84'e kadar çıktığı görülmüştür (49). Bu güne kadar faz II çalışmalarda en iyi sonucun PAC ve ADOC (sisplatin, doxorubicin, vincristine ve cyclophosphamide) rejimlerinin uygulanmasıyla sağlandığı görülmüş ve daha sonraki çalışmalarda tedaviye cevap oranları %50 ile %92 oranında bildirilmiştir (50). Ayrıca, sisplatin ve etoposide rejiminin ileri evrelerde iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (51).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) tarafından octreotide'in tek başına, ilerlemiş, sadece octreotide sintigrafisi pozitif tümörlerde kullanılmasının etkin olduğu ancak prednisone eklenmesi durumunda etkinliğinin arttığı fakat toksisitenin de fazlaştığı gösterilmiştir (52).

Radyoterapi

Radyoterapinin timik tümörlerdeki etkinliğini tam olarak test etmiş bir prospektif çalışma bulunmamakla beraber invaziv lezyonlarda adjuvan terapi olarak etkin kabul edilip kullanılmaktadır (53). Bir çok retrospektif çalışmada, invaziv timoma cerrahisi sonrası, adjuvan radyoterapinin lokal kontrol ve sağ kalımı iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (54).

Evre I tümörler kapsüllü ve total rezeke oldukları için ek tedavi gerektirmezler. Evre II timomada makroskopik kapsüle ve etraf mediastinal yağlı dokuya invazyon gösterdiği için veya mediastinal plevrada büyük yapışıklıklar göstermesi rekürrens riskini artırdığından ve özellikle tip B2, B3 ve C histoloji grubunda adjuvan radyoterapi tedavisi verilir. *Haniuda ve ark.larının* bu evrede plevrada mikroskopik invazyon saptanmayan olgularda radyoterapinin etkin olduğunu bildirmişlerdir (55). Bu evrede mediastinal rekürrens oranını radyoterapi alanlarda %0 iken, almayanlarda %36 olarak raporlamışlardır. Bununla birlikte *Haniuda'nın* çalışmasında daha düşük nüks oranı olmasına karşın pleval yayılımı azaltmadığı bildirilmiştir.

Evre III ve IV'de cerrahi sonrası radyoterapiye ihtiyaç olduğu aşıkardır. *Urgesi ve ark.ları*, komplet rezeke edilmiş evre III olan 33 timomalı hastada cerrahi sonrası, uygulanan

radoterapi sonrası hiç lokal rekürrensin olmadığını bildirmişlerdir (56). Bununla birlikte *Curran* evre II ve III'de postoperatif radyoterapi verilen hastalarda verilmeyenlere oranla %0 oranında rekürrens olduğunu bildirmiştir (57). Yine bu çalışmada, sadece parsiyel rezeksiyon ve/veya biyopsi amaçlı yapılan cerrahi sonrası verilen radyoterapide nüks oranı %21 olarak verilmiştir. *Monden ve ark.larının* yaptığı çalışmada da evre III ve IV adjuvan radyoterapi verilen hastalarda nüks oranının %20 verilmeyenlerde ise %50 olduğunu ve nüks oranının en çok ısınlanmamış alanda meydana geldiğini bildirmiştir (58).

Literatürde farklı doz ve fraksiyonda radyoterapi sonuçları bulunmakla birlikte tavsiye edilen 45-55Gy dozudur (59,60). Postoperatif mediastinal irradasyon relapsları engellemekte etkisiz olabilir ve plevral kavitede ki relapslar bazen tümörün ilk başlangıç yerinden uzakta gelişebilmektedir. *Uematsu ve ark.ları* tarafından başarısızlığı azaltmak için, tüm hemitoraks veya tüm toraks ısınlamasına ek mediastinal ısınlama önerilmektedir (61). Radyasyon dozu anterior ve posterior karşılıklı, fraksiyonda 10Gy fraksiyon ile 16Gy fraksiyon arasında değişmektedir. Bu yaklaşımda beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları %96 ile %100 arasında bildirilirken, postoperatif sadece mediastinal ısınlama yapılan hastalarda ise %66 ile %70 oranında verilmiştir. Operasyon sonrası radyoterapinin, sternal veya solunum komplikasyonları oluşturabildiği görülmüştür.

Multimodalite Tedavi

İnvaziv timoma, komplet rezeksiyon yapılmadığında ve uygun kemoradyoterapi yapılmadığında yüksek oranda rekürrens gösterir. Bir çok çalışmada kombine tedavi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Neoadjuvan kemoterapi histolojik olarak kanıtlanmış invaziv timoma ve/veya timik karsinoma performansı iyi hastalarda önerilmektedir. Komplet ve/veya inkomplet rezeksiyon da, adjuvan tedaviyi içermelidir. Kombine modalite, hastada lokal ve uzak organ rekürrensini azaltır ve uzun dönem sağ kalım ve kür sağlar. İndüksiyon kemoterapisinin hasta uyumunu artırması, daha az ilaca dirençli mutasyonların olması ve tümörün rezektabilitesini artırması gibi avantajları mevcuttur. Preoperatif kemoterapi rejimleri genellikle iyi tolere edilir. İndüksiyon kemoterapisi öncesi doğru tanıyı koymak çok önemlidir ve rezeksiyon materyellerine bakıldığında %20, radyolojik olarak da %43 oranında canlı tümör dokusu kalmadığı tespit edilmiştir (62).

Preoperatif radyoterapi nadir olarak evre III nadir olarak hastalarda kullanılır (63,64). Komplet rezeksiyon olanlarla indüksiyon sonrası rezeke olanlar arasında fark saptanmamıştır. İlk indüksiyon kemoterapisi hakkında prospektif çalışma, *Macchiarini ve ark.ları* tarafından yapılmıştır (65). Üç kür (cysplatin, epirubicin ve etoposide) üç haftalık kemoterapi rejimi sonrası tümör boyutlarında %50 küçülme saptamışlardır. Diğer bir çalışma MD Anderson grubu tarafından, evre III ve IVA timomalı 22 hastada kemo-radyoterapi yapılmış ve komplet rezeksiyon oranı %79 ve 2 hastada komplet tümör

nekrozu olduğunu bildirmişlerdir (66). Bu grup hastalarda, beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları %77 ile %95 olarak belirlenmiştir. Evre III tümörler timik lezyonların özel bir grubu olup, sıklıkla kombine modalite rejimleri ile tedavi edilmektedir. İndüksiyon kemoterapi anrezektabl olgularda, güvenli ve efektif olmakta, komplet rezeksiyon şansını artırmakta ve rekürrensi azaltmaktadır.

Masaoka evre IVA hastalarda, plevral veya perikardiyal yayılımında, lenfatik hematojen yayılımı olmayan hastalarda, tedavi seçimi zordur ve bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Son zamanlarda plörektomi ve ekstraplevral pnömonektomi ile başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (67).

Timus dokusu 3. ve 4. farengeal poş endodermiden kaynaklandığı için, organogenik ve teropatik ilişkiden dolayı farengeal tümörlerle benzerlik taşımaktadır (68). Baş boyun skuamöz hücreli karsinoma ile timoma ve timik karsinoma da EGFR, tirozin kinaz ve c-KIT ekspresyonu mevcuttur. EGFR ve c-KIT inhibitörü imatinib ve tirozinkinaz inhibitörü dasatinib kullanımının etkinliği konusunda çalışmalar yapılmaktadır (69,70). Bu yeni terapilerde standardizasyon, dikkatli histolojik tanı, evre ve lenf nodu tutulumu göz önüne alınarak onkolog, patoloğ, radyoterapist ve göğüs cerrahları arasında yapıcı kooperasyonla belirlenecektir.

TİMİK KARSİNOMA

Timik karsinom epitelyal tümörler içinde malign sitolojik tipteki küçük bir gruptur. İnsidansı yaklaşık olarak on milyonda 1-3'tür. Timik karsinomalar düşük ve yüksek gradlı olmak üzere iki grupta toplanırlar (**Tablo 6**). Timomalar neoplastik epitel hücreleri tarafından oluşturulan immatür T-hücreleri ile ilgilidir ve normal timus dokusunun özelliklerini taşır. Buna karşılık timik karsinomalar ise, baş, boyun ve akciğerdeki tümörlere benzer ve T-hücreleri ile ilgisi yoktur.

Tablo 6. Timik karsinomaların DSÖ'ye göre sınıflaması.

Düşük Gradlı Timik karsinom	Yüksek Gradlı Timik Karsinom
İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom	Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Bazaloid karsinom	Kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom	Adenoskuamöz hücreli karsinom
Castleman hastalığı ile birlikte olan büyük hücreli karsinom	Berrak hücreli karsinom
Papiller adenokarsinom	
Müsinöz adenokarsinom	
Sarkomatooid karsinom	
Kötü diferansiye karsinom	
Hepatoid timik karsinom	
Anaplastik/Andiferansiye karsinom	

En sık görülen tipi skuamöz hücreli karsinomdur ve hayatın en sık 6. dekadında erkeklerde daha fazla görülür. Makroskopik olarak, tümör parsiyel kapsüllü ve invaziv timoma görüntüsüne sahiptir. Yüksek gradlı ve kötü diferansiye tipi, akciğer, mediastinal lenf nodları, plevra ve perikarda yayılma eğilimindedir. Histolojik olarak tipik skuamöz hücreli karsinomaya benzer. İyi diferansiye tümör sıklıkla lokal invazyon gösterir ve nekroz alanları sıktır. Hastalarda en sık görülen semptomlar göğüs ağrısı, kilo kaybı, öksürük ve hemoptizi şikayetleridir.

Timik karsinoma DSÖ'nün sınıflamasında tip C kategorisindedir ve MG ile ilişkisi yoktur (71,72). Skuamöz hücreli karsinomların bazılarında, B3 timoma komponenti taşırlar ve bu yüzden de timomalardan köken aldıkları düşünülmektedir (73).

Diğer timik epitelyal tümörlerle karşılaştırıldığında, timik karsinomların prognozu oldukça kötüdür. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomun, prognozu tip B3 ile benzer olup, 10 yıllık sağkalımı %45 ile %65 arasında değişmektedir (40). Timomadan farklı olarak, timik karsinomalar TNM sınıflandırılmasına göre sınıflandırılırlar (15). Prognoz histolojik tip, evre ve tümör grade'ine bağlı olarak değişmektedir.

Timik karsinomların çoğu tanı aşamasında, ileri evrededir. Standart bir tedavi şekli yoktur. Ancak multimodalite tedavi tercih edilir. Genellikle neoadjuvan tedaviden sonra cerrahi ve sonrasında adjuvan tedavi önerilir.

TİMUSUN NÖROEDOKRİN TÜMÖRLERİ

Timusun nöroendokrin tümörleri (NETTS), çok nadir görülmektedir. Yaklaşık oranı 0.001/100.000'dir. Erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla görülmektedir (74). Cushing sendromu vakaların %25'inde saptanmaktadır (75). Multiple endokrin neoplazi I (MEN-I) bu hastaların %15'inde görülmektedir (75). MG ve/veya timoma ile birlikte olan diğer paratimik durumlar bu tümörde görülmekle birlikte, diğer paraneoplastik sendromlar bazen eşlik edebilmektedir.

Timüsün primer endokrin tümörlerinin %72'si akciğerin orta diferansiye atipik karsinoid tümörü ile benzerlik gösterir (75). Diğer geri kalan yüksek yüksek grade'li tümörler ise daha nadir görülürler ve küçük hücreli akciğer kanserine benzerler. Hastaların yarısı nodal yayılım göstermekle beraber, bu durumun sağkalımı belirleyici etkisi yoktur (75). Bununla birlikte, hastalara komplet rezeksiyon yapılsa bile, hastaların çoğunda uzak metastaz gelişir. Lokal rekürrens sıktır ve hastalıksız sağkalım süresi (1-2 yıl) genellikle kısadır (76). Yapılan 81 hastalık bir seride, komplet rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %77 ve 10 yıllık ise %30 olarak, verilmiştir (77). Çok değişkenli analizlerde tümörün rezektabl olmaması ve evrenin ileri olması sağkalımı kötü etkilemekte, ancak cinsiyet, yaş, Cushing sendromu varlığı, kemoterapi, radyoterapi ve rekürrensin etkili olmadığı saptanmıştır (78).

Hastalarda diğer timus tümörlerinde olduğu gibi kilo kaybı, göğüs ağrısı, hemoptizi, öksürük gibi belirtiler görülür ve aynı tanı yöntemleri kullanılır. Median sternotomi ana cerrahi yaklaşım olup, multimodalite tedavisi uygulanır.

TİMUSUN DİĞER TÜMÖRLERİ

Timolipoma

Timolipoma ilk olarak *Lange* tarafından tanımlanmıştır (79). Bütün timik neoplazmalar içinde %2 ila %9 oranında görülmektedir. Hastaların %50'si asemptomatiktir ve tesadüfen yakalanırlar. Diğer %50 hastada ise basıya bağlı olarak, dispne, öksürük, göğüs ağrısı gibi bulgular vardır. Nadir olarak diğer sistemik hastalıklarla birlikte bulunur. Bazı yazarlar tarafından MG ile birlikteliği olan vakalar bildirilmiştir (80).

Karakteristik olarak, büyük, lobule kontürlü anterior mediastinal kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyolojik çalışmalarda timolipoma görüntüsünün, %40 oranında kardiyomiyopatiyi taklit ettiği bildirilmiştir (81). CT, timolipoma tanısında çok önemlidir ve kalp etrafında yağ dansitesi artmış kitle şeklinde görülür. Tanıda MR çoğunlukla kullanılmaz. Cerrahi rezeksiyon temel tedavidir. Maligniteye dönüşüm bildirilmemiştir ve prognozu çok iyidir.

Timoliposarkoma

İlk olarak *Rosai* ve *Havlicek* tarafından tanımlanmıştır (82). Rezeksiyondan uzun süre sonra nüks edebilen vakalar bildirildiğinden, lokal kontrolü sağlamak için radyoterapi önerilir. Ancak genelde rutin olarak uygulanmaz.

Timik Hemanjiom

Timik hemanjiom son derece nadir olarak görülür. Literatürde birkaç vaka sunumu şeklinde bildirilmiştir. Mikroskopik olarak kalın duvarlı damarlar, matür yağ dokusu, fibröz bandlar, kistik dejenerasyon ve granülasyon dokusu içerir.

Nöroblastoma ve Ganglionöroblastom

Erişkin insanlarda, anterior mediastinal yerleşimli nöroblastom ve ganglionöroblastom timik dokudan köken alır. Timik epitelyal hücrelerin nöral diferansiasyonu sonucu oluşur. Yaşlı hastalarda (51 ila 80 yaş arası) görülür. Yetersiz antidiüretik hormon sekresyonuna neden olan tipleri mevcuttur. Agresif malign davranışlı tümörlerdir. Cerrahi rezeksiyon gerektirir.

Primer Malign Melanom

Ohta ve *ark.ları* tarafından timusun primer malign melanomu bildirilmiştir (83). Patolojik tanısı malign nonseminamatöz germ hücreli tümör ve timik karsinoid tümörle karışır.

Timusun Miyoid Tümörü

Timik kas hücrelerinden köken alır. Yine literadürde nadir olarak bildirilen tümörlerdir. Bu tümörü timik blastoma olarak adlandıran yazarlar da mevcuttur.

Düşük Grade'li B Hücreli Lenfoma

Timusun düşük grade'li B hücreli lenfoması, mukozal ilişkili lenfoid dokudan (MALT) köken alır ve son derece nadir görülür. Genellikle orta ileri yaş kadınlarda görülür. Tek başına olabildiği gibi %25 oranında diğer hastalıklarla özellikle *Sjögren Sendromu* ile birlikte görülebilir. Bilgisayarlı tomografide solid ve multipl kistik alanlar içeren kitle şeklinde görülür.

Timusun diğer lenfomaları, Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomaları da sıklıkla görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986;42:338.
2. Rosai J, Levine GD. Tumors of the thymus. In *Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, fascicle 13*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1976:34–161.
3. Shields TW. Thymic tumors. In Shields TW, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, Philadelphia: Wolter Kluwer; 2009:2323-2362.
4. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schuller H, Hirner A, Grohe C, Muller-Hermelink HK, Huhn D. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003;82:69-76.
5. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860-9.
6. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, Patel M, George S, Takano M, Diener-West M, Welsh J, Howard S, Askin F, Bulkey GB. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg* 1999;230:562-74.
7. Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohara Y, Adachi G, Itami J, Ito H, Murajama S. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma. *Cancer* 2002;94:1405-13.
8. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005;79:219–24.

9. Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL. Thymoma and cancer. *Cancer* 1968;22:1221–5.
10. Snover DC, Levine GD, Rosai J. Thymic carcinoma: five distinctive histologic variants. *Am J Surg Pathol* 1982;6: 451–70.
11. Kirchner T, Muller-Hermelink HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 1989;10:167–89.
12. Rosai J. Histological typing of tumours of the thymus. In: *WHO International histological classification of tumours*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1999:5–15.
13. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485–92.
14. Gamondès JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:124 –31.
15. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991;68:1984 –7.
16. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1994 –2000.
17. Carter YM, et al. Salmonella infection in an anterior mediastinal mass. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:228.
18. Lewis JE, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727.
19. Pan CC, Chen PC, Wang LS, Chi KH, Chiang H. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer* 2001;92:2406 –11.
20. Kaneko S, Yamaguchi N. Epidemiological analysis of site relationships of synchronous and metachronous multiple primary cancers in the National Cancer Center, Japan, 1962-1996. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:96 –105.
21. Aydinler A, Karadeniz A, Uygun K, et al. Multiple primary neoplasms at a single institution: differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am J Clin Oncol* 2000;23:364 –70.
22. Yen YT, Lai WW, Wu MH, Lin MY et al. Thymic Neuroendocrine Carcinoma and Thymoma Are Both Associated With Increased Risk of Extrathymic Malignancy: A 20-Year Review of a Single Institution. *Ann Thorac Surg* 2011;91:219 –26
23. Weksler B, Katie S. Nason KS, Mackey D et al. Thymomas and Extrathymic Cancers. *Ann Thorac Surg* 2012;93:884 –9
24. Yang WT, Lei KI, Metreweli C. Plain radiography and computed tomography of invasive thymomas: clinicoradiologic- pathologic correlation. *Australas Radiol* 1997;41:118–24.
25. Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, et al. MR imaging of thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification. *Radiat Med* 2006;24:171– 81.
26. Inoue A, Tomiyama N, Tatsumi M, Ikeda N, Okumura M, Shiono H et al. 18F-FDG PET for the evaluation of thymic epithelial tumors: Correlation with the World Health Organization classification in addition to dual-time-point imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1219–25.
27. Luzzi L, Capione A, Gorla A, Vassallo G, Bianchi A, Biggi A et al. Role of fluorine-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in preoperative assessment of anterior mediastinal masses. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:475–9.

28. Liu RS. Use of fluorine 18 florodeoxy glucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. *Eur Nucl Med* 1995; 22:1402-7.
29. Shin HJ, Katz RL. Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to the differential diagnosis. *Acta Cytol* 1998;42:855-64.
30. Annessi V, Paci M, De Franco S, et al. Diagnosis of anterior mediastinal masses with ultrasonically guided core needle biopsy. *Chir Ital* 2003;55:379-84.
31. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. *Chest Surg Clin North Am* 2001;11:421.
32. Blalock A, McGehee AH, Ford FR. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus. *JAMA* 1941;18:1529-33.
33. Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoroscopic resection of stage II thymoma: prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. *Chest* 2005;128: 3010-2.
34. Jablonski PK, Pishchik VG, Nuraliev SM. Comparative assessment of the effectiveness of traditional and videothoroscopic thymectomies in complex treatment of myasthenic thymomas. *Vestn Khir Im I I Grek* 2005;164:38-42.
35. Rea F, Marulli G, Girardi R, Bortolotti L, Favaretto A, Galligioni A, Sartori F. Long term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:412-8.
36. Moore KH, Mc Kenzie PR, Kennedy CW, Mc Caughan BC. Thymoma: trends over time. *Ann Thorac Surg* 2001;72:203-7.
37. Detterbeck FC, Parsons AD. Thymic tumors: a review of current diagnosis, classification, and treatment. In: Pearson's thoracic and esophageal surgery 3rd edition, Churchill Livingstone-Elsevier; 2008. p. 1589-614.
38. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, De Montpreville V, Levi JF, Levasseur P. Prognostic factors and long term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84.
39. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A. The World Organization histologic classification system reflects the oncologic behaviour of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-32.
40. Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, Semik M, Kiefer R, Nix W, Schalke B, Muller-Hermelink HK, Marx A. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1501-9.
41. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, Li Volsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages I—II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1635-42.
42. Saviett MA, Gao G, Furnary AP, Swanson J, Gately HL, Handy JR. Application of robotic-assisted techniques to the surgical evaluation and treatment of the anterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2005;79:450-5.
43. Bodner J, Wykypiel H, Greiner A, Kirchmayr W, Freund MC, Margreiter R, Schmid T. Early experience with robot assisted surgery for mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2004;78:259-65.
44. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona E, De Giacomo T, Vegna ML, Fazi P, Flaishman I, Guarino E, Ricci C. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1585-92.

45. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona E, De Giacomo T, Vegna ML, Fazi P, Flaishman I, Guarino E, Ricci C. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1585-92.
46. Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2005;17: 140-6.
47. Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, Livingstone R, Einhorn LH, Johnson D, Blum R. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994;12:1164-8.
48. Loehrer Sr PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, Johnson D. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15: 3093-9
49. Hu E, Levine J. Chemotherapy of malignant thymoma: case report and review of the literature. *Cancer* 1986;57: 1101-4.
50. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Tan D, Cipolla D, Connolly G, Debb G, Ramnath N. Multimodality therapy for thymic carcinoma (TCA): results of a 30 year single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2004;27: 68-72.
51. de Bree E, van Ruth S, Baas P, Rutgers EJ, van Zandwijk N, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Cyto-reductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002;121: 1480-7.
52. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, Ettinger DS. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 2004;15: 293-9.
53. Ohara K, Tatsuraki H, Fuji H, Sugahara S, Okumura T, Akaogi E, Onizuka M, Ishikawa S, Mitsui K, Itai Y. Radioresponse of thymomas verified with histologic response. *Acta Oncol* 1998;37: 471-4.
54. Mc Cart JA, Gaspar L, Inculet R, Casson AG. Predictors of survival following surgical resection of thymoma. *J Surg Oncol* 1993;54:233.
55. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamenda T, Lida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-5.
56. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-80.
57. Curran Jr WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi 3rd AT. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-7.
58. Monden Y, Nakahara K, Lioka S, Nanjo S, Ohno K, Fujii Y, Hashimoto J, Kitagawa Y, Masaoka A, Kawashima Y. Recurrent thymoma: clinicopathological features, therapy and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-9.
59. Arakawa A, Yesunga T, Saitoh H, Uozumi H, Takada C, Baba Y, Yoshizumi K, Takahashi M. Radiation therapy of invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:529-34.
60. Shin DM, Walsh GL, Kornaki R, Putnam JB, Nesbitt J, Ro JY, Shin HJ, Ki KH, Wimberly A, Pisters KM, Schrupp D, Gregurich MA, Cox JD, Roth JA, Hong WK. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Int Med* 1998;204:859-64.

61. Uematsu M, Yoshida H, Kondo M, Itami J, Datano K, Isobe K, Ito H, Kobayashi K, Yamaguchi Y, Kubo A. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:357-60.
62. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro` F, Fornasiero A, Danile O, Altavilla G. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:543-9.
63. Ribet M, Voisin C, Pruvot FR, Ramon P, Dambon P. Lympho-epithelial thymomas: a retrospective study of 88 resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2:261-4.
64. Gewrychowski J, Rockicki M, Gabriel A, Lackwoska B, Czyzewski D. Thymoma -the usefulness of some prognostic factors for diagnosis and surgical treatment. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:203-8.
65. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, Rossi B, Testi C, Bevilacqua G, Angeletti CA. Neoadjuvant chemotherapy, surgery and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991;68:706-13.
66. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, Walsh GL, Ro JY, Shin HJ, Truong M, Moon H, Swisher SG, Fossella FV, Khuri FR, Hong WK, Shin DM. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy followed by surgical resection, radiation therapy and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44:369-79.
67. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, Rush V. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1477-84.
68. Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nat Rev Immunol* 2004;4:278—89.
69. Pan CC, Chen PCH, Chiang H. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. *J Pathol* 2004;202: 375-81.
70. Nakagawa K, Matsuno Y, Kumitoh H, Maeshima A, Asamura H, Tsuchia R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest* 2005;128:140-4.
71. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-32.
72. Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Muller-Hermelink HK. Well differentiated thymic carcinoma: an organotypical low-grade carcinoma with relationships to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1153-69.
73. Kuo TT, Chan JK. Thymic carcinoma arising in thymoma is associated with alterations in immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1474-82.
74. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2000;114:100—10.
75. Wang D-Y, Chang D-B, Kuo S-H, et al. Carcinoid tumours of the thymus. *Thorax* 1994;49:357—60.
76. Tiffet O, Nicholson AG, Ladas G, Sheppard MN, Goldstraw P. A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus. *Chest* 2003;124:141—6.
77. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878—84.
78. Gal AA, Kornstein MJ, Cohen C, Duarte IG, Miller JI, Mansour KA. Neuroendocrine tumors of the thymus: a clinicopathological and prognostic study. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1179—82.

79. Lange L. *Über ein Lipomen des Thymus*. Zentralbl Allg Pathol 1916;27:97.
80. Yamamura M, Miyamoto T, Yao H. *Thymolipoma with myasthenia gravis in Japan (letter)*. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:220.
81. Roseff I, Levine B, Filbert L. *Lipothymoma simulating cardiomegaly: case report*. Am Heart J 1958;56:119.
82. Havlicek F, Rosai J. *A sarcoma of thymic stroma with features of liposarcoma*. Am J Clin Pathol 1984;82:217.
83. Ohta Y, et al. *Rare thymic tumors; reports of malignant melanoma and thymolipoma*. Jpn Assoc Chest Surg 1996;10:539.

