

Timomalarda Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız

*Dr. Türkan Elmacı, Op. Dr. Emin Tireli, Op. Dr. Semih Barlas, Dr. Alper Toker,
Doç. Dr. Enver Dayıoğlu, Doç. Dr. Feyza Deymeer, Doç. Dr. Piraye Serdaroğlu,
Prof. Dr. Coşkun Özdemir, Prof. Dr. Ertan Onursal, Prof. Dr. Cemil Barlas*

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ve Nöroloji Anabilim Dalları, İstanbul

Genellikle anterior mediastinal benign lezyonlar olarak bilinen timomalarda prognozu etkileyen faktörler incelendiğinde en önemli yeri myastneia gravis'in aldığı görülür. 1980-1993 yılları arasında Anabilim Dalımızda timoma tanısı ile opere edilen 47 vakanın retrospektif analizinde yüksek oranda myastenia gravis (%81) varlığı ve myastenik hastalarda nonmyastenik olgulara göre daha iyi survi oranları görüldü. Bu hastalardan komplet rezeksiyon yapılanlarda inkomplet rezeksiyon yapılanlara göre daha yüksek survi oranları tespit edildi. Malin timomalarda %67 oranında mortaliteye karşın 1. ve 2. evredeki hastalarda %100 ve %92.8 oranında 10 yıllık survi olması, prognozu üzerine tümörün evrelerinin önemini vurgulamaktadır.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:375-378

Surgical Approaches in Thymomas

Myasthenia gravis is the major factor effecting the prognosis in thymomas which are known as anterior mediastinal benign lesions. The retrospective analysis of 47 thymoma cases that have been operated in our department has revealed a high incidence of myasthenia gravis (81%) in whom survival rates were found to be better when compared to nonmyasthenics. Complete resection was also more effective than the incomplete technique in achieving favourable survival rates. Whilst a 67% mortality ratio is known for malignant thymomas, 100% and 92.8% 10 year survival rate in grade 1 and 2 patients have clearly demonstrated the role of tumor staging in prognostic evaluation.

Timomalar timik epitelyal hücrelerle lenfositlerin birlikte oluşturduğu anterior mediastinal neoplazmları olarak tanımlanır. Genellikle kapsüllü, iyi diferansiye tümörler olmalarına karşın lokal invazyon, plevral yayılım ve ekstratorasik metastazları da görülebilmektedir.

Yapılan birçok araştırmaya rağmen, timomaların patofizyolojisi ve tedavisi konusundaki birçok yön tam anlamı ile tanımlanamamıştır. Timomalarla birlikte spesifik otoimmün hastalıkların özellikle myastenia gravisin birlikte olması, sonuçların açıklanmasındaki zorluğu artırmaktadır. Myastenia gravisli (MG) hastalarda timoma insidansı %9-28 olarak bilinmektedir^(1, 2). Timomalı hastaların %25-59'unda ise MG bulunabileceği bildirilmiştir^(1,3,4).

MG ile timik tümörlerin birlikte bulunabileceği ilk kez 1901'de Weigert tarafından gösterilmiştir ve timik tümörü bulunan bir hastada remisyon sağlanabildiği ise 1939'da Blalock tarafından tanımlanmıştır⁽⁵⁾. Timomalarda MG varlığında prognozun daha kötü olduğu yolunda iddialar bulunmakla birlikte, prognozu kötü yönde etkilemediği birçok otorite tarafından savunulmaktadır^(6, 7, 8). Prognozu etkileyen diğer etkenler arasında histolojik bulguların yanında; tümörün çevre dokulara invazyon derecesi en önemli etken olarak gösterilmektedir^(9, 10, 11). Bunun yanında, birlikte diğer otoimmün hastalıkların varlığı, cerrahi yaklaşım şekli, kemoterapi ve/veya radyoterapi prognozu etkileyen etkenler olarak önemli yer tutmaktadır.

MG'li hastalarda mortaliteye genellikle myastenik kriz neden olurken; nonmyastenik timomalarda ölüm tümör invazyonu ile olmaktadır.

Biz bu çalışmada, timoma nedeni ile opere edilen 47 hastada retrospektif olarak prognozu etkileyen etkenleri ve sonuçları araştırdık.

Materyal ve Metod

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında 1980-1993 yılları arasında 47 hasta timoma nedeni ile opere edildi. Bu hastaların 16'sı (%34) kadın, 31'i (%66) erkek idi; yaş dağılımı 26-64 iken, ortalama 46 olarak saptandı.

Eşlik eden hastalıklar, 38 hastada (%81) MG, 2 hastada skleroderma, 2 hastada hipogammaglobulinemi, 1 hastada pür red cell aplazisi, 1 hastada dermatomyozitisi, 1 hastada ise lepra idi.

3 hasta asemptomatik iken, rutin akciğer grafisi ile tümör tespit edilmiş, 1 hastada tümör invazyonu ile superior vena kava sendromu ile timoma tanısı konmuştur.

Timektomi 45 hastada transsternal, 2 hastada torakotomi ile yapıldı. Transsternal yolla opere edilen 43 hastaya komplet timektomi uygulanırken, 2 hastada subtotal rezeksiyon yapıldı. Komplet rezeksiyonla timus ve peritimid dokuya ek olarak tüm anterior mediastinal yağ dokusu çıkarılmaktadır. Subtotal rezeksiyon yapılan 2 hastadan biri myastenik idi. Torakotomi ile opere edilen 2 hastada subtotal rezeksiyon yapıldı. Bu hastaların ikisi de nonmyastenik timoma idi.

Cerrahi patolojik sınıflama Masaoka ve arkadaşlarının sınıflaması esas alınarak yapıldı⁽¹²⁾. Bu sınıflamada tümörün invazyon derecesi temel alınmış ve 5 devre saptanmıştır. 1. devrede kapsüller invazyon yokken, 2. devrede kapsüller ve/veya plevral invazyon mevcut; 3. devrede ise Ac, perikard, aorta, superior vena kava gibi dokulara invazyon, 4a devresinde toraks kavitesine, 4b'de ise uzak metastaz vardır.

Histolojik sınıflama ise Bernatz ve arkadaşları

nın sınıflamasına uygun olarak yapıldı⁽¹³⁾. Burada sınıflamada tümörün içerdiği hücre tipinin dominant olması gözönüne alınır ve buna göre epitelyal, lenfositik, lenfoepitelyal ve indifferansiye malign tip olarak isimlendirilir.

Hastaların %74.4'üne radyoterapi uygulanmıştır. Postoperatif kemoterapi invaziv timoma varlığında, inkomplet rezeksiyon yapılan hastalarda uygulandı. Kemoterapötik ajan olarak prednizon dışında invaziv timoma ve inkomplet rezeksiyon olgularında Siklosporin-A ve Azotioprin kullanılmaktadır.

Mortalite 4 hasta ile total %8.5'tir. Myastenik hastalardan 2'si myastenik krizle kaybedilmiştir ve mortalite myastenik hastalarda total %5.3 iken, Nonmyastenik timomalarda ise tümör invazyonu ile 2 hastada %22'dir. Myastenik krizle kaybedilen hastalardan birinde aynı zamanda pür red cell aplazisi mevcuttu.

Sonuçlar

Cerrahi girişim şekli ile survi oranlarının karşılaştırılmasında görülmektedir ki, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık %7.6 survi oranına karşın, inkomplet rezeksiyon yapılanlarda bu oran %75'tir. 10 yıllık survi ise komplet rezeksiyonda %95.3 iken, inkomplet rezeksiyon yapılanlarda %50'dir (Tablo 1). Bu tabloda aynı zamanda görülebileceği gibi timomada prognoz tümörün devresine bağlıdır. 1. devredeki hastalarda %100 survi oranına karşın 2. devrede %92.8, 3. devrede ise %80 survi oranı dikkat çekicidir.

Timomalarda ölüm nedeni 2 hastada myastenik kriz iken, 2 hastada tümör invazyon nedeni ile olmuştur. Myastenik krizle kaybedilen hastalardan bir 2. devrede idi ve ilk 5 yıl içinde kaybedildi. Hastada aynı zamanda pür red cell aplazisi mevcuttu. Diğer myastenik krizle kaybedilen 2. devrede idi. Tümör invazyonu ile kaybedilen 2 hastada histolojik incelemede malign timoma saptandı ve bu hastalarda uygulanan cerrahi girişim subtotal rezeksiyon idi. Hastalardan biri 1. yıl, diğeri 3. yılda kaybedildi.

Timomalarda myasteninin survi üzerine etkisi incelendiğinde myastenik hastaların %68'nin myastenik semptomlar nedeni ile 1. ve 2. devrede tespit edilmesine olanak sağladığı görülmektedir (Tablo 2). Nonmyastenik hastalarda ise 1. ve 2. devrede bu oran %10.6'dır. Myasteninin survi oranlarına etkisi araştırıldığında myastenik hastalarda 10 yıllık %94.7 survi oranına karşın, nonmyastenik hastalarda 10 yıllık survi %77.7'dir

Histolojik inceleme sonuçlarına baktığımızda 3

Tablo 1. Devre, histoloji ve rezeksiyon tipinin survi üzerine etkisi

	Rezeksiyon			Devre			Histoloji		
	Komplet	İnkomp	I	II	III	IV	L	E	LE
Hasta sayısı	43	4	9	28	10	-	18	8	18
Survî % 5 yıl	97.6	75	100	96.4	80	-	100	100	94.4
10 yıl	95.3	50	100	92.8	80	-	100	87.5	94.4

L: Lenfosit timoma, E: Epitelyal Timoma
LE: Lenfoepitelyal Timoma, M: Malign Timoma

Tablo 2. Myastenia gravis ile timoma devrelerinin ilişkisi

Devre	MG	NonMG	Toplam
I	9	-9	(%19)
II	23	5	28(%59.5)
III	6	4	10(%21.5)
IV	-	-	-
Toplam	38(%81)	9 (%19)	47(%100)

malign timoma olgusundan 2'sinin kaybedildiği ve mortalitenin %67 olduğu, bunun yanında kaybedilen hastalardan birinin epitelyal, diğerinin lenfoepitelyal tip 2. devrede hastalar olduğu tespit edilmiştir.

İleri yaş ve sex'in survi üzerine belirgin bir etkisi bulunamamıştır.

Tartışma

Anterior mediastinal neoplazmları olarak tanımlanan timomalar histolojik görünüm ve davranışlarına göre 3 ana kategoriye ayrılırlar. Timomalar, mikroskopik ve makroskopik invazyon yokluğunda benign olarak, kapsüller invazyon varlığında ise malign kabul edilir. 3. kategoride ise histolojik olarak indifferansiye malign epitelyal bulgular veren tümörler vardır ve timik karsinom olarak adlandırılır, prognozları kötüdür.

Timomalar %95 oranında iyi diferansiye, düşük gradede maligniteye sahip tümörlerdir ve operasyon sonrası uygulanan radyoterapi survi oranlarını yükseltmektedir. Öyle ki bazı yazarlar sadece radyoterapi ile iyi sonuçlar bildirmişlerdir⁽¹⁴⁾.

Timomalarda prognoz rezeksiyonun şekli ile kesin ilgilidir. Yıllardır cerrahi yaklaşım konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Timektominin transservikal yapılabileceği yönünde yayınlar timomalarda artık güncelliğini ve gerçekliğini yitirmiştir. Günümüzde maximal timektomi ile komplet timektomi sonuçları tartışılmaktadır ve tümör rekürrensünün maximal timektomi ile önlenebileceği iddia edilmektedir^(4, 15). Fakat Maggi, Nakahara ve Shamji'nin yaptıkları çalışmalarda komplet timektomi sonuçları incelendiğinde maximal timektomi ile komplet timektomi sonuçları arasında istatistiksel fark olmadığı görülmektedir^(7, 8, 12). Bunun yanında bazı çalışmalarda subtotal rezeksiyonun sadece biopsi alınan olgulara göre daha iyi survi sağladığı gösterilmiştir^(12, 17).

Prognozu etkileyen en önemli etkenlerden biri myastenia gravisin varlığıdır. Wilkins ve Castle

man ile Batata ve arkadaşlarının myastenia gravisin prognozu kötü yönde etkilediğini iddia etmektedirler^(16, 17). Buna karşın MG'li hastalarda prognozun myastenik semptomların erken bulgu vermesi nedeni ile daha iyi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^(7, 8, 12, 13). Bizim olgularımızda myastenik timomalarda erken dönemde tanı konması ile survi oranlarının belirgin olarak yüksek olduğunu göstermekte ve bu son çalışmaları desteklemektedir.

Timomalarla MG'in birlikteliği değişik serilerde farklı oranlardadır. Wilkins ve Castleman yüksek MG ve myastenik kriz nedeni ile yüksek oranda ölüm (18/37) bildirmişlerdir⁽¹⁾. Bizim olgularımızda yüksek MG oranına rağmen myastenik kriz nedeni ile düşük oranda (2/38) ölüm olması postoperatif dönemde daha efektif kemoterapi ve radyoterapi yapılmasının survi üzerine pozitif etkisi olarak değerlendirilmektedir⁽⁸⁾.

Histolojik tiplere göre incelendiğinde malign timomalarda belirgin olarak yüksek mortalite ve düşük survi oranlarına karşın epitelyal tipte diğer tiplere göre daha az: sayıdaki olgularda 1 ölüm ile daha düşük survi oranlarına karşın, epitelyal tipte diğer tiplere göre daha az sayıdaki olgularda 1 ölüm ile daha düşük survi görülmektedir. Histolojik tiplerin malign timomalar dışında prognoz üzerine etkisi olmadığı Maggi ve arkadaşlarının 241 olguluk serilerinde gösterilmiştir⁽⁷⁾. Buna karşın, epitelyal tiplerin daha düşük survi oranlarına sahip olduğu yolunda yayınlar da mevcuttur^(12, 13, 17).

Enkapsüle timomalarda en yüksek survi oranlarına rastlanması olarak düşük olması, komplet rezeksiyon yapılan hastalarda inkomplet rezeksiyon yapılanlara göre yüksek survi oranlarının olması surviyi etkileyen en önemli etkenlerin tümörün devresi ve rezeksiyonun tipi olduğunu ispatlamaktadır.

Tümörün irrezektable olması, diğer otoimmün hastalıkların varlığı nadir olmalarına karşın prognozu kötü yönde etkilemektedir.

Rezeksiyon sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi survi oranlarını yükseltmektedir. Son yayınlarda yüksek survi oranlarına rağmen gelişebilecek rekürrens olasılığı nedeni ile radyasyon pnömonitisi riskini rağmen 1. devre timoma olgularına bile radyoterapi yapılması önerilmektedir^(7, 8, 12).

Sonuç olarak preoperatif değerlendirme, peroperatif ve postoperatif koşulların idealize edildiği günümüzde survi oranlarını artırmak için tüm timoma olgularında; invazyon bulguları olsun olmasın komplet rezeksiyon ve ardından kemoterapi ve/veya radyoterapi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Wilkins EW Jr, Edmunds LH Jr, Castleman B: Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital. J Thorac Cardiovasc Surg 52:322-30,1966.
2. Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH, Kornfeld P: Studies in myasthenia gravis: early thymectomy. Electrophysiologic and pathologic correlations. Am J Med 58:517-24,1975.
3. Bernatz PE, Harrison EG, Claggett OT: Thymoma; clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 42:424-44,1961.
4. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y: Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 70:745-54,1975.
5. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Ann Surg 110:544-60,1939.
6. Lewis JE, Wich MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF: Thymoma: A clinicopathologic review. Cancer 60:2727,1987.
7. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E: Thymoma: Results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 51:152-6,1991.
8. Shamji F, Pearson F, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Ilves R, Cooper JD: Results of surgical treatment for thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 87:43-7,1984.
9. Verley JM, Hollman KH: Thymoma: A comparative study of clinical stages, histologic features and survival in 200 cases. Cancer 48:2485-92,1981.
10. Jain U, Frable WJ: Thymoma: Analysis of benign and malignant criteria. J Thorac Cardiovasc Surg 67:310-21,1974.
11. Monden Y, Tanioka T, Maeda M, Masaoka A, Nakahara K, Kawashima Y: Malignancy and differentiation of neoplastic epithelial cells of thymoma. J Surg Oncol 31:130-8,1986.
12. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, Monden Y, Kawashima Y: Thymoma: Results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 95:1041,1988.
13. Bernatz PE, Khonsari S, Harrison EG, Taylor WF: Thymoma: Factors influencing prognosis. Surg Clin North Am 53:885-93,1973.
14. Cohen DJ, Ronnigen LD, Graeber GM: Management of patients with malignant thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 87:301-7,1984.
15. Ohmi M, Ohuchi M: Recurrent thymoma in patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 50:243,1990.
16. Wilkins EW, Castleman B: Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. Ann Thorac Surg 28:252-6,1979.
17. Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RI, Beattie EJ: Thymoma: Clinicopathologic features, therapy and prognosis. Cancer 34:389-96,1974.