

TİMOMALARDA TEDAVİ VE PROGNOZ

TREATMENT AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH THYMOMA

*Dr. Akın KUZUCU, Dr. Tuba LİMAN, Dr. İrfan TAŞTEPE, Dr. Sedat DEMİRCAN, *Dr. Ömer SOYSAL, **Dr. Haldun Şükrü ERKAL, Dr. Salih TOPÇU, Dr. Güven ÇETİN

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Göğüs Cerrahi Kliniği, ANKARA

* İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, MALATYA

** İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, MALATYA

Adres: Dr. Akın KUZUCU, Pk: 17 44100 / MALATYA

Özet

Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde 1987-1996 yılları arasında tedavi gören 32 timoma olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Masaoka evrelendirme kriterlerine göre 7 olgu evre I, 4 olgu evre II, 16 olgu evre III, 5 olgu evre IV idi. Olguların 11'inde komplet rezeksiyon, 8'inde inkomplet rezeksiyon gerçekleştirilirken, 13'ünde sadece biyopsi alındı. Timomaların 10'u lenfositik tip, 8'i epitelyal tip, 11'i lenfoepitelyal tip idi. Üç olguda hücre tipi belirlenemedi. Sağkalım klinik, histopatolojik ve cerrahi rezeksiyon kriterlerine göz önüne alınarak Kaplan-Meier metoduna göre hesaplandı ve sağkalım eğrileri arasındaki karşılaştırmalar long-rank testi ile yapıldı. Evre I'de 5 yıllık sağkalım %86, evre II'de %75, evre III'de %27, evre IV'de %27 olarak hesaplandı. Cerrahi rezeksiyona göre total eksizyon yapılan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %80, parsiyel eksizyon yapılan tümörlerde %31, sadece biyopsi alınanlarda %21 olarak bulundu. Histolojik klasifikasyona göre 5 yıllık sağkalım lenfositik tipte %80, epitelyal tipte %0, lenfoepitelyal tipte %76 idi. Erken evre tümörler ile geç evre tümörler arasındaki, total rezeksiyon ile subtotal rezeksiyon veya biyopsi yapılan olgular arasındaki, lenfositik ve mikst tip ile epitelyal tip arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Anahtar kelimeler: Timoma, timus, tümör, rezeksiyon

Summary

This report retrospectively documents the therapy in 32 patients with thymoma at Atatürk Chest Disease and Thoracic Surgery Center from 1987 to 1996. According to the initial Masaoka staging of thymoma 7 patients were in stage I, 4 in stage II, 16 in stage III, and 5 in stage IV. There were 10 patients with tumors with lymphocyte predominant histology, eight with epithelial predominant histology, eleven with mixed histology. Eleven patients underwent total resection, eight had subtotal resection and 13 had biopsy alone. Actuarial survival curves were constructed according to Kaplan-Meier method, comparison between survival curves was performed by two sided log-rank test. Five year survival was 86% for stage I, 75% for stage II, 27% for stage III, 27% for stage IV; 0% for patients with epithelial predominant histology, 76% for patients with mixed histology, 80% for patients with lymphoc

predominant histology, 80% for patients who had total resection, 31% for patients with subtotal resection and 21% for patients with biopsy alone. Differences in survival between the early stage versus late stage groups, complete resection versus incomplet resection or biopsy groups and patients with lymphocyte predominant and mixed thymomas versus epithelial thymomas were statistically significant.

Keywords: Thymoma, timus, tumor, resection

Giriş

Timomalar genel popülasyonda nadir görülmelerine karşın mediastinal tümörler içinde %15 oranında görülür. Yaklaşık %95'i anterior mediastinal lokalizasyonludur. En önemli gross özellik tümörün kapsüllü olup olmaması ve komşu yapılara invazyon gösterip göstermemesidir. Lezyonların invazyon ve metastatik özelliklerine göre evrelemeler yapılmıştır ve en sık Masaoka evrelemesi kullanılmaktadır. Bunun dışında birçok otör timomaları predominant hücre tipine veya immünohistokimyasal özelliklerine göre klasifiye etmiştir. Timomanın tedavisi, klinik görünüme, kitlenin kapsüllü olup olmasına ve çevre dokulara invaze olup olmasına göre değişir. Cerrahi eksizyon tedavide en önemli basamağı oluşturur. Bu çalışmada 32 timoma olgusu tedavi ve prognoz açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Materyal ve Metod

Atatürk Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, Ocak 1987 - Aralık 1996 yılları arasında 32 hastaya timoma nedeniyle tanı ve tedavi amaçlı cerrahi girişim uygulandı. Tüm hastaların klinik dosyaları, ameliyat kayıtları, patoloji raporları yeniden gözden geçirildi. Patoloji preparatları ilgili patoloğlar tarafından tekrar değerlendirildi. Hastaların son durumlarını belirleyebilmek amacıyla poliklinik kayıtları incelendi, hastalarla veya hasta yakınlarıyla telefon ve mektup ile iletişim kuruldu.

Sağkalım klinik, histopatolojik ve cerrahi rezeksiyon kriterlerine göz önüne alınarak Kaplan-Meier metoduna göre hesaplandı ve sağkalım eğrileri arasındaki karşılaştırmalar long-rank testi ile yapıldı. p değeri 0.05'e eşit veya daha küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Uygulanan tanı ve tedavi yöntemleri ile prognoz literatür ışığında tartışıldı.

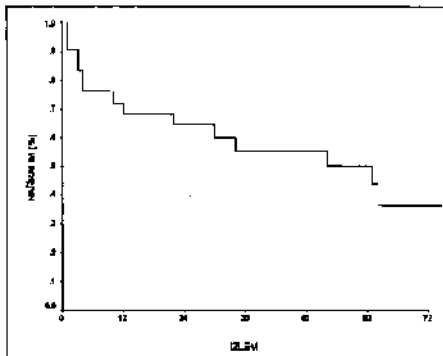
Timoma olguları, kliniğimizde tedavi gören tüm mediastinal

kitlelerin %13'ünü oluşturmaktaydı. Hastaların 14'ü kadın, 18'i erkekti. En genç hasta 18, en yaşlı hasta 71 yaşında idi (median 47 yaş). En sık görülen semptom göğüs veya yan ağrısı (n = 11) ve öksürüktü (n = 11). Diğer semptomlar dispne (n = 8), halsizlik (n = 5), ateş (n = 3), kilo kaybı (n = 3), hemoptizi (n = 3), sırt ağrısı (n = 2), ses kısıklığı (n = 1) idi. Hastaların 5'inde supraklavikuler lenfadenopati, 1'inde aksiller lenfadenopati, 5'inde hepatomegali saptandı. İki hastada vena cava superior sendromu gelişmişti. Postoperatif ikinci senesinde myastenia gravis (MG) ortaya çıkan bir hasta dışında hastalarımızın hiçbirinde MG'e veya diğer paratimik sendromlardan birine rastlanmadı. LAP'si olan hastalara lenf nodu biyopsisi yapıldı, ancak bu hastaların tümünde histopatolojik sonuç reaktif LAP olarak geldi. Yapılan rutin laboratuvar tetkiklerinde 9 hastada sedimantasyonda yükselme, 4 hastada hafif anemi saptandı. 15 hastaya bronkoskopi yapıldı. İki hastada dıştan bası ile bronşial daralma görüldü, diğerleri normal bronkoskopik bulgulara sahipti. Hastaların tümüne PA ve lateral grafi çekildi, 22'sinden toraks CT istendi. Hastaların toraks CT'lerinde ikisinde kistik komponenti olan, 5'inde kalsifik odaklar içeren, genellikle düzgün sınırlı ön mediastinal kitle lezyonu görüldü. Dört hastada plevral efüzyon, 2 hastada diafragma yükselmesi görüldü. Plevral efüzyonu olan hastalardan alınan plevral mayi örneklerinin sitolojik tetkiklerinde malign veya atipik hücreye rastlanmadı. İki hasta klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı ile preoperatif medikal tedavi gördü.

Hastaların 9'una posterolateral torakotomi, 9'una median sternotomi, 13'üne anterior mediastinotomi, 1'ine VATS uygulandı. Anterior mediastinotomi uygulanan hastalardan 4'ü daha sonra tekrar operasyona alınarak ikisine median sternotomi, ikisine sol torakotomi yapıldı. Median sternotomi yapılan bir hastada ve torakotomi yapılan bir hastada total eksizyon gerçekleştirilirken, reoperasyona giden diğer iki hastada parsiyel eksizyon yapılabildi. Toraks CT'de tamamen kapsüllü, çevreye invazyon göstermeyen ve sağ hemitoraksa daha baskın yerleşimli bir hastaya ise VATS ile total eksizyon yapıldı.

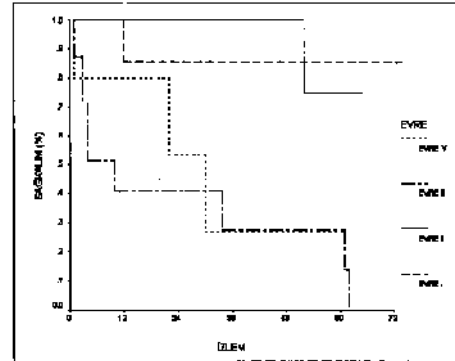
Olguların 11'inde komplet rezeksiyon, 8'inde inkomplet rezeksiyon gerçekleştirilirken, 13'ünde sadece biyopsi alındı. Timomaların 10'u lenfositik tip, 8'i epitelyal tip, 11'i lenfoepitelyal tip idi. Üç olguda hücre tipi belirlenemedi. Olgular postoperatif Masaoka'ya göre evrelendirildi. Buna göre 7 olgu evre I, 4 olgu evre II, 16 olgu evre III, 5 olgu evre IV olarak değerlendirildi.

Sonuçlar



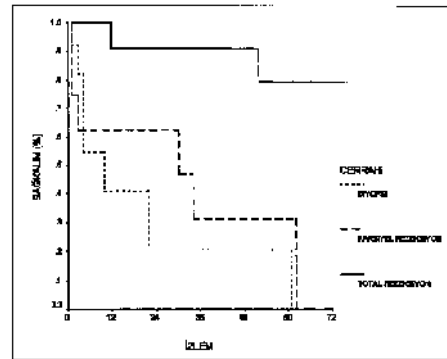
Grafik 1: Tüm olgularda genel sağkalım analizi

İzlem süresi 3 ay ile 113 ay arasında değişmekteydi (median 61 ay). Tüm hastalar için 5 yıllık sağkalım %50 idi (Grafik 1), evre I'de 5 yıllık sağkalım %86, evre II'de %75, evre III'de



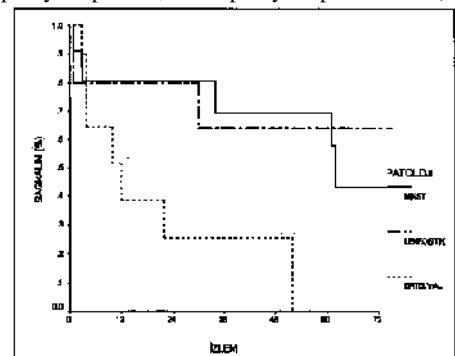
Grafik 2: Evrelere göre sağkalım analizi

%27, evre IV'de %27 olarak hesaplandı (Grafik 2). Evreler arasındaki sağkalım karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p = 0.007). Evre I ile evre II (p = 0.84) arasındaki ve evre III ile evre IV (p = 0.59) arasındaki karşılaştırmalarda farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, evre II ile evre III arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0.002). Cerrahi rezeksiyona göre total eksizyon yapılan tümörlerde 5 yıllık sağkalım %80, parsiyel eksizyon yapılan tümörlerde %31, sadece biyopsi alınanlarda



Grafik 3: Uygulanan cerrahi prosedüre göre sağkalım analizi

%21 olarak bulundu (Grafik 3). Cerrahi rezeksiyon açısından cerrahinin genişliğinin sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0.003). Total rezeksiyon yapılan hastalar ile parsiyel rezeksiyon yapılan hastalar yaşam süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p = 0.005), parsiyel rezeksiyon yapılan hastalar ile biyopsi alınan hastaların yaşam süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0.4). Histolojik klasifikasyona göre 5 yıllık sağkalım lenfositik tipte %80, epitelyal tipte %0, lenfoepitelyal tipte %76 idi (Grafik 4).



Grafik 4: Histolojik tiplere göre sağkalım analizi

Histolojik sınıflandırmada 5 yıllık sağkalımda fark ($p = 0.05$) ve epitelyal tip ile mikst tip arasındaki sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı iken ($p = 0.03$), lenfositik tip ile mikst tip arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p = 0.86$).

Postoperatif 3 mortalite görüldü. Bu hastalardan biri postoperatif birinci günde, biri 13. günde kardiyorespiratuvar yetmezlik, biri 8. günde mediastinit nedeniyle kaybedildi. Bu olgularda herhangi bir paratimik sendrom mevcut değildi. N. frenikusa invazyon nedeniyle sol frenik siniri eksize edilen bir hastada gelişen diafragma evantrasyonu dışında postoperatif komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma

Timik lezyonlar içerisinde en sık görülen timomalar biyolojik davranışlarının kestirilememesi, klinik ve patolojik polimorfizm göstermeleri nedeniyle literatürde tartışmalı bir konu olarak kalmıştır. Timomaların değerlendirilmesi amacıyla histolojik ve klinik birçok klasifikasyon yapılmıştır. Ancak timomalarda prognostik faktörleri tanımlamak, nadir görülmeleri ve polimorfik yapıları nedeniyle oldukça zordur.

T i m o m a l a r kapsüllü noninvaziv, tamamen benign lezyonlar olarak veya invaziv hatta metastatik tümörler olarak ortaya çıkabilirler. Bazı araştırmacılar komplet enkapsüle ve mikroskopik invazyonu olmayan lezyonlarda lokal rekurrens bildirmemiş olsalar da [1-3], bazı araştırmacılar %2-10 oranında değişen insidanda lokal rekurrens saptamışlardır [4-7]. Timomalar benign sitolojik yapılarına karşın invazyon gösterebilen veya metastaz yapabilen tümörlerdir [4,6]. Bu nedenle tüm timomaların malignite potansiyeline sahip olabileceği göz önünde tutulmalıdır [7].

MG yayınlanan serilerin çoğunda %30'un üzerinde bildirilmiştir. MG'li olgularda ölüm nedeni daha çok MG, MG'in görülmediği olgularda ise tümörün lokal progresyonudur [5]. Bu nedenle MG uzun süre zayıf prognoza neden olarak düşünülmüş ise de, son yıllardaki nörolojik tedavideki gelişmeler ile olumsuz bir faktör olmaktan çıkmıştır. MG ortaya çıkmasının erken tanı imkanı verdiği ve bu olgularda tümörün daha non-invaziv yapıda olduğu bildirilmiş [2,6], bir seride de aynı stajedeki timomalı hastaların karşılaştırılmasında, MG'li olgularda daha az rekurrens saptanmıştır [7]. Pekçok çalışmada MG'li olgular ile MG saptanmayan olgular arasında prognoz açısından anlamlı bir farklılık olmadığı savunulmuş [3,6], bazı serilerde ise MG'li olguların daha iyi bir prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır [2,5]. Bizim serimizde postoperatif ikinci yılda MG ortaya çıkan bir hasta dışında MG olgusuna rastlanmadı.

Prognostik değeri kabul edilen klasifikasyonlar operasyonda saptanan tümörün invazyon derecesini temel alır. Klinikopatolojik evrendiriminin histolojik klasifikasyondan daha iyi bir prognostik değerlendirme olduğunu savunulmuştur [8,9]. Masaoka ve arkadaşlarının [6] tümörün malignite potansiyelini yansıtan klinik evreleme sistemi major prognostik faktör olarak birçok otor tarafından kabul edilmektedir. Tümörün malign potansiyelini cerrah operasyon sırasında patoloğa göre daha iyi değerlendirme imkanı bulur. Ancak klinik evrelendirme histolojik araştırmalar ile desteklenmelidir ve özellikle mikroskopik kapsüler invazyon gözden kaçırılmamalıdır [3]. Bazen benign bir neoplazmin önemsiz bir yapışıklığı ile gerçek invazyon arasındaki farkı ayırt etmek oldukça zordur. Bundan dolayı plevra ve perikardiyumu içeren geniş bir marjin ile kitle eksizyonu yapılması tavsiye edilir [10]. Tümörün çevre dokulara uzanmasının ve cerrahi rezek-

siyonun genişlemesinin hasta dokuların tamamının ortadan kaldırılması şartıyla sağkalıma olumsuz bir etkisi olmaz [11]. Pekçok araştırmacı sağkalımı belirleyen en önemli prognostik indikatörün cerrahinin kalitesi olduğunu ileri sürmüştür [9,11]. Masaoka evrelemesinde en önemli sorun ileri evre tümörlerde komplet ve inkomplet rezeksiyon arasında bir fark gözetmemesidir. Oysa, vena kava superiora ve innominate vene anjiyoplasti ve rekonstrüksiyonu da içeren agressif cerrahi ile ileri evre tümörlerde artmış 5 yıllık sağkalım bildirilmiştir [12]. Bu nedenle uygulanan cerrahi prosedürün de dikkate alındığı evrelemeler önerilmiştir [9,11].

Timomaların histolojik klasifikasyonunun değeri hala tartışmalıdır. Değişik klasifikasyonlar önerilmiştir. Bazı otorler tipin bir önemi olmadığını söylerken [5,10,13,14], bazıları epitelyal ve mikst tipin daha invaziv olması nedeniyle hücre tipini de prognostik bir faktör olarak kabul ederler [4,7,15,16]. Çalışmamızda epitelyal tipin prognozunun diğer tiplere göre daha kötü olduğu görüldü.

Gelişen immünohistokimyasal çalışmalar ile timomalar meduller, kortikal ve mikst tip olarak sınıflandırılmıştır [17]. Bu morfolojik sınıflandırma ile klinik evrelemenin birlikte değerlendirilmesinin, prognoz ile daha iyi bir korelasyon sağladığı öne sürülmüştür [16,18,19]. Buna göre evre I ve II meduller tip, evre I mikst tip en iyi prognoza sahiptir ve radikal cerrahi tedavide yeterli görülmektedir. Evre I ve II kortikal tip, evre II, III mikst tip intermedier prognoza sahiptir. Radikal bir cerrahiye takiben radyoterapi önerilmektedir. Evre III ve IV kortikal tip en kötü prognoza sahip olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda radyoterapiye ek olarak kemoterapi verilmesi önerilmektedir.

Bazı otorler invaziv timomada subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda, sadece biyopsi alınan hastalara göre prognoz daha iyi olduğunu öne sürmüşlerdir [5,13,14]. Bazı çalışmalarda ise inkomplet rezeksiyon ve biyopsi olgularında sağkalımda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [9,15]. Bizim çalışmamızda bu son görüşü destekler nitelikte idi.

Tedavide Monden ve arkadaşları [7] tüm evrelerde radyoterapi önerirken, otorlerin çoğu evre I'de radyoterapiyi gereksiz görmekte ve sadece evre II ve III'de önermektedirler [1,5,6]. Evre III ve IV hastalarda sisplatine dayalı kemoterapi rejimi ile %91.8 klinik yanıt aldıkları bildirilmiştir [20]. Bizim serimizde evre II ve evre III hastalarda radyoterapi, evre IV ve bazı evre III hastalarda radyoterapi ve kemoterapi uygulandı. Ek tedavilerin sağkalım analizi bu tedavi modalitelerinin standart bir protokole göre uygulanmamış olması nedeniyle yapılmadı. Ancak sağkalım sonuçları literatürle uyumlu idi. Sonuç olarak timomada en iyi sonuçlar total cerrahi rezeksiyon ile alınmaktadır. İnkompert rezeksiyonun sağkalım üzerinde olumlu bir etkisi saptanmamıştır. Erken evre tümörlerde prognoz oldukça yüz güldürücü iken, epitelyal tip diğer tiplere göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Ancak çalışmada bildirilen hasta sayısının nispeten kısıtlı olduğu da göz önünde tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, et al. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992;54:311-5.
2. Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, et al. Result of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:43-7.
3. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac*

- Surg 199;151:888-92.
4. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, et al. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60:2727-43.
 5. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-6.
 6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
 7. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: Clinicopathological features, therapy and prognosis. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:165-9.
 8. Martinez LQ, Wilkins EW, Choi N, et al. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994;74:606-17.
 9. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: A series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112:376-83.
 10. Braitman H, Herrmann C, Mulder DG. Surgery for thymic tumors. *Arch Surg* 1971;103:14-6.
 11. Fuentes P, Leude E, Ruiz C, et al. Treatment of thymoma: A report of 67 cases. *Eur J Cardiac Thorac Surg* 1992;6: 180-8.
 12. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61:521-4.
 13. Cohen DJ, Graeber GM, Deshong SJL., et al. Management of patients with malignant thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:301-7.
 14. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: result with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1041-7.
 15. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-14.
 16. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50:534-8.
 17. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch* 1985;407:119-49.
 18. Ricci C, Rendina E, Pescarmona E. Correlation between histological type, clinical behavior and prognosis in thymoma. *Thorax* 1989;44:455-60.
 19. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;64:1585-92.
 20. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13 year experience. *Cancer* 1991; 68:30-3.