

Mediyasten Patolojisi

M. Mustafa Akın, İ. Hanifi Özercan, Ahmet Kılıçarslan

ANATOMİK PATOLOJİSİ

Mediyastenin Bölümleri

Dört kompartman modeli

Değişik kompartman modelleri kullanılsa da en yaygın olanı üst ve alt kompartmana ayrılmasıdır. Alt kompartmanın, ön, orta ve arka olarak bölünmesidir (1,2). Üst ve alt mediyaşteni, sternal aç ve T4 vertebranın alt kenarından geçen sanal horizontal bir düzlem ayırır. Inferior mediyaşteni ise perikard üç kompartmana ayırır. Özefagus, frenik sinirler ve duktus torasikus gibi bazı yapılar tüm mediyaşten boyunca ilerlediklerinden birden fazla mediyaştenal kompartman içinde yer alırlar (1,3).

Superior mediyaşten: Sternal aç ve T4 vertebra çizgisinin süperiyorunda kalan kısımdır. Anteriöründe timus, orta kısımda büyük damarlar, posteriorunda ise trakea, özefagus ve duktus torasikus bulunur. Burada gelişen patolojiler; timoma, timik kist, malign lenfoma, tiroid lezyonları ve paratiroid adenomudur (1,3).

Anterior mediyaşten: Sternum ile perikard arasında kalan kısımdır. Çocuklarda timusu barındırırken, yetişkinlerde timusun regrese olmasıyla mediyaştenin en küçük bölümü haline gelir. Burada gelişen patolojiler; timoma, timik kist, germ hücreli tümörler, tiroid lezyonları, paratiroid adenomu, malign lenfoma, paragangliom, hemanjiom ve lipomdur (1,3).

Orta mediyaşten: Perikard, kalp, büyük damarlar, frenik sinir ve ana bronşları içeren en yoğun mediyaştenal bölgedir. Burada gelişen patolojiler; perikardial kist, bronşial kist ve malign lenfomadır (1,3).

Posterior mediyasten: Perikard ile vertebralar arasında kalır. Özefagus ve inen torasik aortayı içinde bulundurur. Burada gelişen patolojiler; nörojenik tümörler (nörofibrom, gangliyonörom, gangliyonöroblastom, malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) nöroblastom, paragangliom) ve gastroenterik kisttir (1,3).

Üç Kompartman Modeli

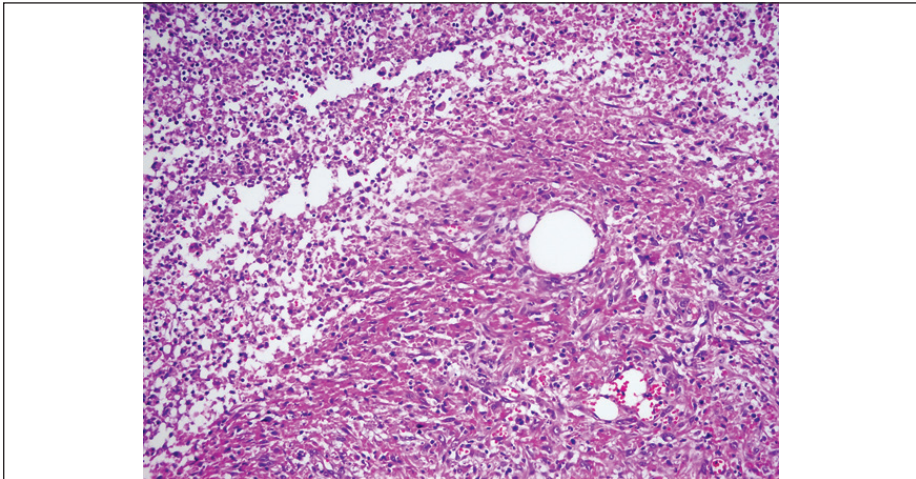
Shields ise mediyasteni anterior, viseral (veya orta) ve paravertebral sulkus (veya posterior) olarak üç kompartmana ayırmıştır (1,3,4). Bu üç kompartman modeli görülen hastalıkların orijin aldığı bölgelerin sınıflaması açısından daha kullanışlıdır. Bu modeldeki üç kompartman da süperiora torasik inlet, inferiora diyafram ve lateralde plevra ile çevrilidir.

Mediyastenin potansiyel boşlukları; mediyasten anatomisi içinde özellikle akciğer kanseri evrelemesi ile ilgili bazı boşluklar vardır. Bunlar, pretrakeal boşluk, subkarinal boşluk, aortapulmoner pencere'dir (1).

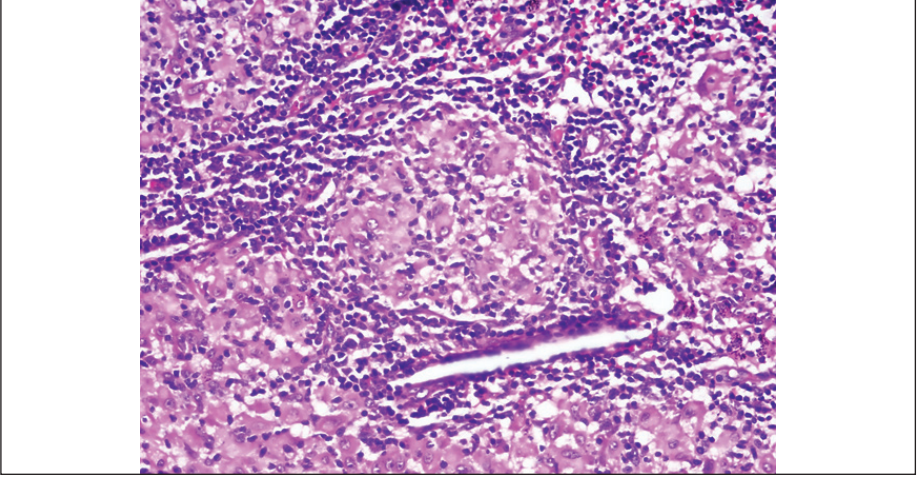
İNFLAMATUVAR HASTALIKLARI (Resim 1,2)

Akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır.

Akut mediyastinit: Çoğunlukla özefagus perforasyonu, sternotomi ya da retrofarengeal abse sonrası gelişir. Özefagus perforasyonu ile ilgili olanlar; iyatrojenik, travma (delici kesici), abdominal travma (basınç ile), Boerhaave sendromu, koroziv yanıklar, tümörler ve divertiküldür. Sternotomi sonrası ile ilgili olanlar; açık kalp ameliyatları, göğüs cerrahisi vakaları, retrofarengeal apse ile ilgili olanlar; dental enfeksiyonlar sonrası mediyastenin potansiyel boşluklarından yayılmadır (5).



Resim 1. Paryetal plevrada akut inflamasyon (H&E, x200).



Resim 2. Mediastinal lenf düğümü. Non-kazeifiye granümatöz lenfadenit (H&E, x400).

Kronik mediastinit: İnfeksiyonlar (tüberküloz, histoplazmozis, blastomikozis, amip absesi, hidatik kist), otoimmün hastalıklar (Behçet hastalığı), radyoterapi, ilaçlar (Metisergide maleat) ile gelişir. Ayrıca, idiyopatik mediastinal fibrozis gibi bir kısım fibrotik olguda idiyopatik retroperitoneal fibrozisteki gibi etken gösterilemez (5).

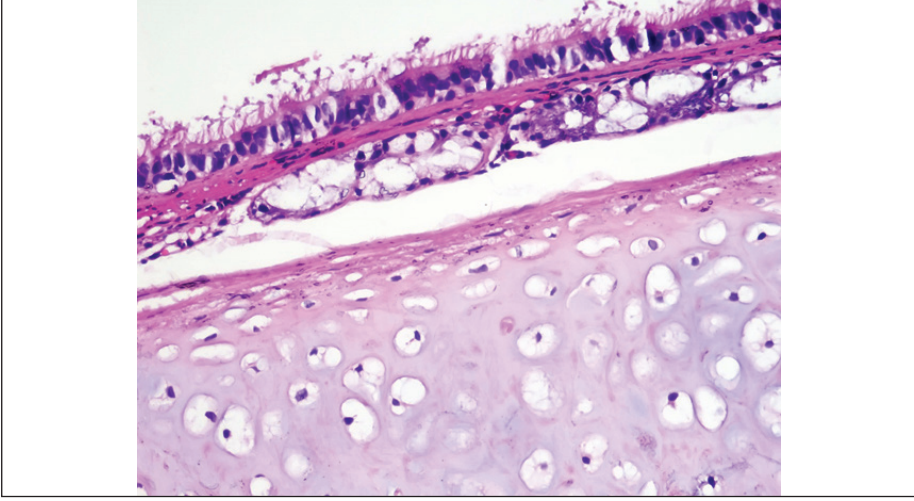
KİSTLER

Mediastinal kistler hem çocukluk çağı hem de erişkin çağında görülen lezyonlardır. Çoğu konjenital olan bu lezyonların, mediastinal lezyonlar içinde oranı %20-32 kadardır. Konjenital olsalar da olguların çoğunun asemptomatik olması nedeni ile lezyonlar 2. dekattan sonra ortaya çıkarlar. Mediastinal kistlerde; kökeni ne olursa olsun aspirasyon yetersizdir ve tüm mediastinal kistlerin total eksizyonu gereklidir (6).

Foregut Kistleri

Bunlar primitif ön barsaktan köken alan kistlerdir. Embriyolojik dönemde primitif ön barsaktan ayrılan bronş veya özefagus tomurcuklarının mediastene göçü ve kistik yapı halini almaları ile oluşur. Bronkojenik kistler ve özefageal kistler bu gruptandır (6).

Bronkojenik Kistler: Embriyolojik gelişimde trakeabronşial sistemden erken dönemde ayrılan bronş tomurcukları mediastende farklı lokalizasyondaki bronkojenik kistleri oluşturur (**Resim 3**). Bu ayrılma daha geç dönemde olursa ayrılan bronş tomurcukları akciğer parankimi içinde gelişerek intrapulmoner bronkojenik kistlerin gelişmesine yol açar. Genel olarak düzgün sınırlı uniloküler lezyonlardır. Bu kistlerin lümenini bronş epiteli döşer. Kist içeriği musinöz gri-beyaz renkli bir sıvıdır. Enfekte olduğunda içeriği değişebilir. Bronkojenik kistler tüm mediastinal kistlerin yarısından fazlasını oluşturur.



Resim 3. Bronkojenik kist (H&E, x400).

Çoğunluğu mediyastende, paratrakeal ve subkarinal bölgede yerleşir. İntrapanrankimal olarak seyrek görülürler. Genelde subkarinal bölgede yerleşen bu lezyonlar nadir de olsa mediyastenin diğer kompartmanlarında ve diğer yapılarla komşu yerleşim gösterirler. Bronkojenik kistlerde komplikasyonlar; etraf dokulara ve yapılara bası, kist içeriğinin enfekte olması, kanama, malignite gelişimi ve rüptür olarak sayılabilir (6,7).

Özefageal kistler: Bronkojenik kistler gibi konjenital anomalilerdendir. Orijinleri aynı olduğu için bazen bronkojenik kistlerden ayırımı zordur. Embriyolojik gelişim sırasında özefagus yapısından ayrılan ancak duvardaki çift kas tabakası ile çevrili olan kistlerdir. Duvarında çoğu zaman düz kas, nadiren çizgili kas bulunur. İntramural yerleşim ayırıcı tanıda önemlidir. Gastrik kistler embriyonel dönemde midenin göçü esnasında mide dokusunun özefagus duvarında kalan mukozal parçalarından kaynaklanır. Asit salgılayarak kanama ve ülserlere neden olabilirler. Ayrıca, duvarda gastrik epitelle birlikte kırık dokusu da bulunabilir. Özefagusun inklüzyon kistleri'nde çift kat kas tabakası bulunmayabilir. Ancak bronşiyal epitel ile döşelidir. Kronik inflamasyona sekonder olarak da kistler gelişebilir. Submukozadaki bezlerin kistik dejenerasyonuna retansiyon kistleri denir. Bazen birden fazla özefageal kistler duvar boyunca birleşir ki buna da duplikasyon kisti denir. Çoğunlukla alt özefagusa yakın yerleşirler ve belirti vermezler (6,8,9).

Gastroenterik ve Nöroenterik Kistler

Çoğunlukla çocukluk döneminde görülen mediyastinal kistlerdir. Endodermal kökenlidirler.

Gastroenterik kistler: Çoğunlukla çocuklukta olmak üzere hemen her yaşta görülebilirler. Çevre dokulara yaptıkları bası yanı sıra peptik komplikasyonlar da yaparlar.

Seyrek olarak gastrointestinal sistemle ilişkileri olabilir. Kistlerin kesitlerinde gastrointestinal mukoza, submukoza ve kas tabakası sıklıkla izlenir. Ancak serozaları yoktur. Asit içerikleri nedeni ile ülser ve kanamaya neden olurlar. Gastrointestinal sisteme açılanlarda hematemez, melena, bronşial sisteme açılanlarda ise hemoptizi izlenir.

Pankreatik kistler ve pseudokistler: Primer olarak mediyastende bulunabilirler. Mediastinal germ hücreli tümörlerin pankreatik doku bulundurma eğilimi bilinmektedir. Ayrıca, bu pseudokistlerin bazılarının teratomatöz orijine sahip olduğu kabul edilmektedir (3).

Nöroenterik kistler: Gastroenterik kistlerden spinal kanala uzanmaları ve vertebral kolon ile ilişkileri nedeniyle ayrılırlar. Nöral yapılarla ilişkilidirler. Bu ilişki çoğunlukla paravertebral sulkusta yerleşen kistlerin spinal kanal ile irtibatı olması şeklindedir. Genellikle alt servikal ve üst torakal lokalizasyonda bulunan bu lezyonların çoğu çocukluk döneminde tanı alır. Belirtiler spinal kanala bası semptomları ve mediyastende yer işgal etmelerinden kaynaklı semptomlar şeklinde olabilir. Vertebral anomaliler, solunum sistemi şikayetleri ve mediastinal kitle varlığı bize nöroenterik kisti düşündürür (6,10-13).

Mezotelyal Kistler

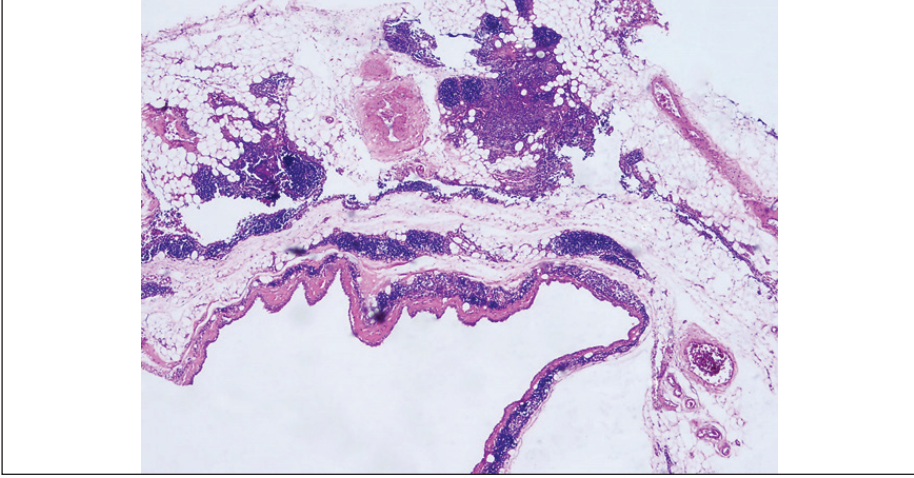
Bunlar, plöroperikardiyal kist, lenfojenöz kist, plevral kist veya basit mezotelyal kistlerdir. Radyolojik incelemelerde tesadüfen karşılaşılır.

Plöroperikardiyal kistler: Çoğunlukla kardiyofrenik açıda yerleşen bu lezyonlar, ince duvarlı, saydam sıvı içeriği olan ve genellikle perikard ile ilişkisi olmayan lezyonlardır. Perikard ilişkisi olanlara perikardiyal divertikül denir. Lokalizasyonu nedeniyle Morgagni hernileri ile karışabilirler. Perikardiyal yağ dokusu, diyafragmanın benign ve malign patolojileri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Çoğunlukla asemptomatik olan bu lezyonlarda çok seyrek olarak kardiyak bası, aritmi, kist içine kanama, tamponad, pulmoner bası ve retrosternal rahatsızlık hissi olabilir (6,14,15).

Basit mezotelyal (plevral) kistler: Lenfangiyomatoz veya unilokuler kistik higroma olarak da adlandırılırlar. Genellikle anterior mediyastende yerleşen bu lezyonlar nadiren paravertebral alanda da yerleşebilir. Çoğunlukla bulgu vermezler (6,16).

Diğer Kistler

Timik kistler: Ortalama %1'den az görülürler. Servikal yerleşimli timik kistler genellikle çocukluk çağı lezyonlarıdır, mediastinal yerleşimli olanlar ise ileri yaş grubunda görülür. Boyunda görülebilen bu lezyonların hemen hemen yarısı mediyastene uzanır. Klasik olarak düz fibröz kapsül, kübik, transizyonel, silsiz veya silli kolumnar epitel ile döşelidir. Timik kist tanısı için kist duvarında timus dokusunun gösterilmesi gerekir (**Resim 4**). Timik dokularda genellikle Hassal cisimcikleri ile kortikomedüller diferansiyasyon görülür. Timik



Resim 4. Mediastinal Timik kist (H&E, x100).

kistlerin bir alt tipi proliferatif olandır. Bunlar invaziv karsinomu taklit ederler. Uniloküler kistlere ek olarak timik kistler multiloküler olarak da görülebilir. Bunlar daha seyrek. Uniloküler kistler saydam sıvı içeriğine sahip iken multiloküler kistler gri kahverengi veya koyu kıvamlı içeriğe sahiptirler. Seyrek olarak kistlerde santral veya periferik kalsifikasyon alanları izlenebilir. Multipl septalar ve kalın duvar özelliği vardır. Multiloküler kistler konjenital veya akiz (travma, immün yetmezlik ve neoplazi sonrası) olabilir. Multiloküler kistler inflamasyon ile ilişkili olduklarında çevre dokulara yapışıklık gösterebilir. Timik bezden kaynaklı kistler konjenital ve uniloküler olanlardır. Bunlar seyrek olarak Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma veya Mediastinal Seminomalar ile birlikte görülebilir. Semptomlar lezyonun yerleşim yerine göre değişebilir (6,17).

Paratiroid kistleri: Paratiroid bezleri normalde mediastende bulunmazlar. Ancak normalden fazla sayıda paratiroid bezine sahip olan bireylerde %6 oranında bulunabilir (28). Hemen hemen çoğu vakada fazla sayıda paratiroid bezi ile birlikte olan ektopik yerleşim yeri timustur. Nadir de olsa viseral mediastende de özellikle büyük damar etrafında ektopik yerleşim görülebilir. Mediastendeki bu kistik lezyonların oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmese de paratiroid adacıklarından geliştikleri açıktır. Değişik boyutlarda olabilen bu kistik yapılar paratiroid hormonundan zengin, berrak görümlü kist sıvısı, ince duvarlı bir kapsül ve tipik olarak uniloküler bir yapıya sahiptirler. Paratiroid adenomlarının aksine ortalama %40 vakada hiperparatiroidizm vardır. Bu kistler fonksiyonel kistlerdir ve kliniğe hiperkalsemi ve semptomları eşlik eder. Fonksiyonel kistler aynı zamanda MEN Tip I'e de eşlik edebilir. Ayrıca, kistin intratorasik organlara basısına bağlı olarak dispne, disfaji, vokal kord paralizisi ve innominate vene bası ile beraber olan trombus saptanabilir (6,18).

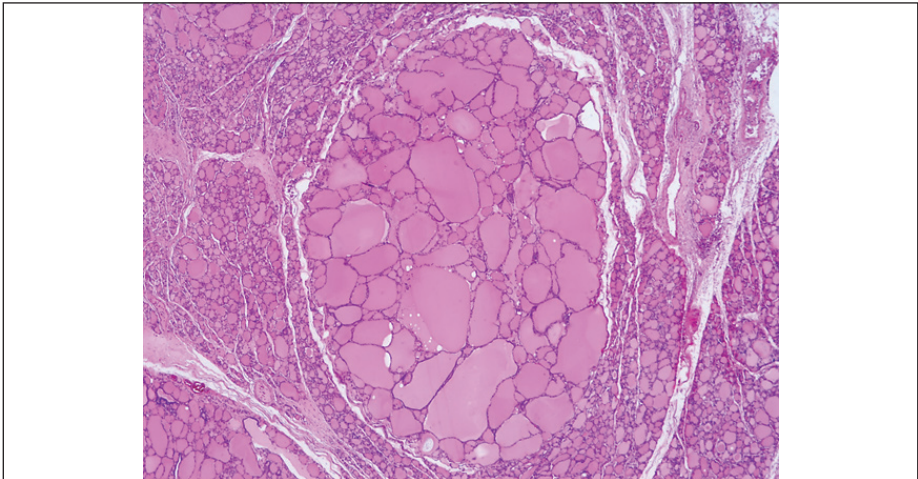
Duktus torasikus kistleri: Mediasteninde diğer seyrek görülen kistlerinden biri de duktus torasikus kistleridir. Kostovertebral sulkusta veya viseral kompartmanda yerleşebilen bu kistlerin otopsi serilerinde genellikle 10. ve 11. vertebra seviyesinde oldukları bildirilmiştir. Ancak duktus trasesi boyunca her yerde görülebilirler. Dejeneratif ve lenfanjiomatöz olarak iki alt tipi vardır. Dejeneratif duktus kistleri genellikle yaşlı insanlarda insidental olarak otopsi serilerinde bulunmuşlardır. Kist duvarlarında fibrozis, aterosklerotik plaklar ve kalsifikasyonlar olabilir. Lenfanjiomatöz kistler ise daha genç insanlarda görülür ve duktus duvarında zayıflama sonrası anevrizmal dilatasyonlar ile karakterizedir (6,19-21).

Kist hidatik; Primer mediastinal kist hidatik yaklaşık %0,1 oranında görülür. Çoğu mediastinal kistler paravertebral sulkusta yerleşir ve subdiyafragmatik alandan özefageal oluk yoluyla veya önceki intratorasik kistin rüptürü sonucu oluşurlar. Nadir olarak paravertebral yerleşimli kistler spinal kanala uzanabilirler (6,22,23).

Nekrotik lenf nodlarından kaynaklanan mediastinal kistler; büyümüş lenf nodlarında aşırı nekroz sonucu oluşan kistik lezyonları ilk olarak *Rasmussen* tanımlamıştır. Bu kistik lezyonların periferinde rezidüel lenf dokusu olabilir. Histoplazma ve tüberküloz enfeksiyonları sonrası da lenf nodlarında benzer şekilde kistik lezyonlar meydana gelebilir (6,24).

TİROİD LEZYONLARI

Mediastinal tiroid dokularının %99'u boyundan uzanım ile oluşurken %1'den az bir kısmı embriyonel dönem kalıntısıdır. Bu tiroidler çoğunlukla nodüler guatr özelliğinde değişim göstermekle birlikte %3-22 oranında malignite izlenmektedir (**Resim 5**) (3,25,26). Mediastinal tiroid lezyonlarının yerleşim yeri çoğunlukla arkus aortanın önleyici etkisine bağlı olarak sağ taraftır.



Resim 5. Mediastinal tiroid dokusunda Nodüler Guatr (H&E, x100).

PARATIROID LEZYONLARI

Tümör ve tümör benzeri lezyonları mediyastende de ortaya çıkabilir. Paratiroidin embriyonel kökenli olanları çoğunlukla timus ile ilişkilidir. Paratiroid adenomlarının yaklaşık %7'si süperior mediastinumda bulunur. Diğerlerinin çoğu anterior mediyastende yerleşir. Mediastende paratiroid adenomları ve karsinomları yanısıra kistleri de görülebilir (3,26).

TİMUS

Normal Anatomi ve Histoloji

Timus embriyogenezin 6. haftasında 3. farengial kese ve bazen 4. kesenin endoderminden gelişir. Sekizinci haftada tamamen epitelyal hücrelerden oluşur. Stem hücre ve lenfoid hücreler 9. hafta boyunca bazofilik timus içinde görülmeye başlar. Kromozom işaretleyicileri ile memelilerde hemopoetik hücrelerin kemik iliği ve fetal karaciğerden timusa göç ettiği gösterilmiştir. Timusu işgal etmek üzere yönlendirilmiş, özellikleri T hücrelerine sınırlı, pretimik hücreler timusta proliferer olur ve lenfoid hücrelere farklılaşır (27).

Timus, birincil lenf organlarından biridir. Tiroid bezinin altında, göğüs boşluğunda ve ana bronşun önünde bulunur. Süperior ve anterior mediyastende yerleşir. Timus bezi bağ dokusundan ince bir kapsülle örtülüdür. Kapsül, diğer lenfoid organlarda olduğu gibi timus içine ilerleyerek bölmelere ayırır. Bölmelerde, retiküler hücreler ve lenfositler bulunur. Kan, lenf damarları ve sinirler bölmeler boyunca ilerler. Timus bezi doğumdan önce ve doğumdan hemen sonra lenfosit üreterek vücudu enfeksiyonlardan korur. Histolojik olarak korteks ve medulladan oluşur; burada bulunan kortikal ve meduller epitel hücreleri epitelyal ağ oluşturur. Kortekste ayrıca nurse hücreleri ve timositler bulunur. Medullada ise olgun T lenfositler, dentritik meduller epitelyal hücre, makrofaj ve interdigitatıon dentritik hücreler yer alır. Burada ayrıca Hassal korpüskülleri olarak adlandırılan ve timik stromal lymphopietin (TSLP) eksprese eden keratinize yapılar bulunur. Korteks ve medulla arasında High Endotelyal Venüls (HEVs) olarak adlandırılan (lenfosit trafiğinin olduğu bölge) damardan zengin bir bölge vardır. Kortekste bulunan timositler medullaya doğru ilerlerken olgunlaşır. Herhangi bir antijenik determinant içermeyen lenfosit burada medullaya doğru antijenik yapı içermeye başlar. Bir yandan da makrofajlar tarafından izlenir; içerdığı antijenik yapılar vücuda karşıysa apoptozla temizlenir. Medullaya gelen lenfosit ise artık olgun bir lenfosit haline gelmiştir (3, 28).

Primer İmmün Yetmezlikler

Timik displazi, timus epitelinin gelişim anomalisi ile ortaya çıkar. Hassal korpüskülleri sayıca ileri derecede azalmış ya da hiç yoktur. Çok belirgin lenfosit kaybı vardır. Ağırılık pek çok olguda 2 gramın altında olmakla birlikte 12 grama varan ağırlıklar da bildiril-

miştir. Genellikle servikal ya da üst mediastinal yerleşimli olup, vena innominatanın üstünde bulunur. Histolojik olarak fetal yapı korunmuştur. Kan damarları az gelişmiştir. Basit bir lobüler yapı ve geniş bağ dokusundan yapılmış timusta kortikomedüller bölge ayırımı seçilemez. Ağır kombine immün tipte, immün yetmezliğe yol açacak timik displaziler *Nezelof* tarafından dört grupta incelenmiştir;

1. Basit displazi,
2. Stroma - kortikomedüller bölge ayırımını kaybetmemiş displazi,
3. En ilkel şekilli, psödoglandüler görünümlü displazi,
4. Hassal cisimciklerinin korunduğu, ağır atrofiyi taklit eden displazidir.

Buradaki displazi spektrumunun, psödoatrofik tipten, total displazinin en ilkel formu olan psödoglandüler displaziye kadar gittiği görülmektedir. Spektrum, epitelyal timus stromasının farklılaşma kapasitesi ve bunun derecesi ile ilişkili olduğundan, displazide Hassal cisimciklerinin varlığı ya da yokluğundan çok, timik epitelin farklılaşma derecesi önemlidir. Bu yüzden sadece Hassal cisimciklerinin yokluğu ile timik displaziye karar vermek ya da varlığı ile displaziden uzaklaşmak güç olabilir. Timik displazi ile birlikte olan hastalıklar; siddetli ve kombine immün yetmezliğin otozomal resesif formu ya da klasik X linked Ataksik Telenjektazi, kromozomal instabilite sendromları, *Nezelof* sendromu, *Di Gerorge* sendromunun inkomplet formu (Timus sadece displazik değil sıklıkla ektopik yerleşimlidir) (3,27).

Kistler (Bkz. Mediastinal Kistler)

Diğer Nonneoplastik Hastalıklar

Ektopik timus dokusu: Tamamen normal doku olarak, boyunda ve plevrada bulunabilir. İnmemiş timus dokusu boyunda bir ya da iki yanlı olarak yerleşebilir. Paratiroid dokusu ile birlikte tiroide komşu yerleşim gösterebilir. Boyun derisindeki ektopik timus dokusu bronkio-okülo-fasiyal sendromun tanısında bir ipucu olabilir (3).

Timusta ektopik dokular: Normal timusta ektopik paratiroid dokusu ve sebace bezler bulunabilir (3).

Akut timik involusyon: Kronik ve zayıflatan hastalıkların değişmez bir özelliğidir. Bu değişiklikler ikincil olarak gelişir ve primer immün yetmezlik olarak yorumlanmamalıdır. HIV enfeksiyonlu hastalarda özellikle timik involusyon olduğu söylenir ve belirgin lenfosit kaybı, kortikomedüller birleşme yerinin ortadan kalkması, değişen derecelerde plazma hücre infiltrasyonu, fibrozis ve Hassal cisimciklerinin izlenmemesi eşlik eder (3,27).

Diffüz timik fibrozis: Diğer primer lezyonların yokluğunda (neoplazm, kist) seyrek olarak görülür (3).

Timik hiperplazi: Gerçek ve folliküler hiperplazi olarak iki grupta toplanır. Gerçek hiperplazilerde hiçbir etken olmayabilir ya da pnömoni, radyoterapi, kortizon kullanımı gibi nedenler yanı sıra sarkoidozis, hipertiroidi veya kan hastalıkları gibi nedenler olabilir. Stress durumunda timus %40 oranında küçülebilir, stres ortadan kalkınca dokuz ay içinde geriye döner hatta eski boyutunun %50 üstüne çıkabilir ki buna rebound hiperplazi denir. Kemoterapi hastalarında %10-25 oranında rebound hiperplazi izlenebilir. Timik lenfoid hiperplazide (folliküler) timik genişleme olmakla birlikte ağırlık artışı normal sınırlar içindedir. Bu folliküller germinal merkez oluşumlu Myastenia Gravis, Tirotoksikoz, Addison hastalığı, Lupus Eritematosus gibi otoimmün hastalıklarda rastlanır (3,29).

Langerhans hücreli histiyositozis: Mikroskopik görünümü tipiktir. Histiyositozide, matür eozinofil ve lenfositlerin hakim olduğu ancak dev hücreler, nötrofiller ve plazma hücrelerinden oluşan granümatöz lezyonlar izlenir. Lezyonlar ilerledikçe nekroz gelişebilir. Geç dönemde ksantomatöz değişiklikler ve nekroz izlenir. Ayrıca, Langerhans hücrelerinde elektron mikroskopisinde Birbeck granülleri izlenir (pentalaminer, çomak benzeri tübüler yapılar bazen uçlarında tenis raketine benzer dilatasyonlar gösterir).

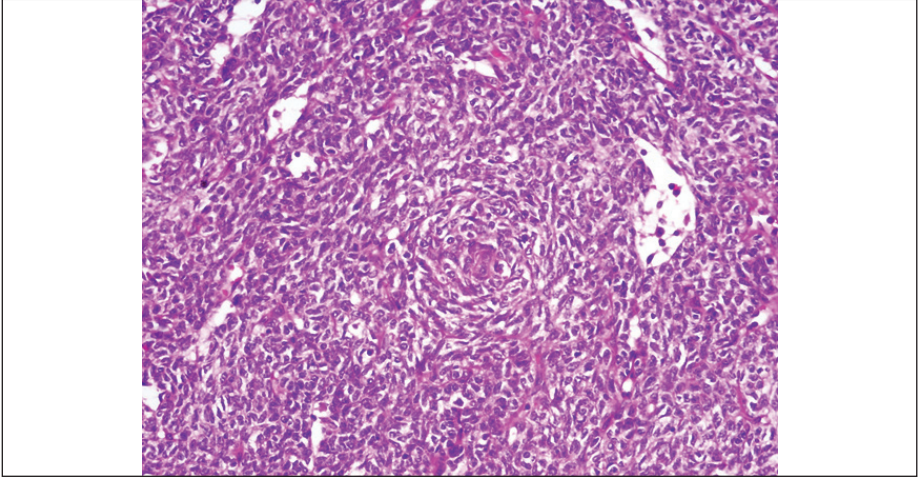
Diğer inflamatuvar hastalıkları, allerjik granüloatozis (Churg-Strauss hastalığı) ve Castleman hastalığı (dev lenf nodu hiperplazisi)'dir (3,30).

Timoma

Lenfoepitelyal bir organ olan timustan kaynaklanan tümörler dört ana grupta toplanır. Bunlar epitelyal tümörler, lenfoid tümörler, germ hücreli tümörler ve mezenkimal tümörlerdir. Morfolojik olarak birbirinden çok farklı, heterojen bir grup oluşturan timusun epitelyal tümörleri; timomalar, timik karsinomlar ve timusun nöroendokrin tümörleri olarak üç gruba ayrılırlar. Timomalar dokuya özgü özellikler taşımalarına karşın timik karsinomlarda bu özellikler karsinomlara özgü atipik değişikliklere dönüşür (31,32).

Timomalar, erişkinlerde timusun en sık görülen tümörleri olmakla birlikte, insidansları 1-5/1.000.000 olarak bildirilen nadir tümörlerdendir. Her yaş grubunda gelişebilmekle birlikte çocukluk çağında çok seyrek karşılaşılır. Ortalama yaş 53 olup, kadın ve erkekte eşit sıklıkta izlenir. Tanı anında hastaların %30'u asemptomatiktir. Ateş, ağrı, öksürük, ses kısıklığı, nefes darlığı, kilo kaybı görülebilir. Timomalar non-invaziv bir seyir yanı sıra yaygın invazyon ve metastaz ile karakterize değişiklikler de gösterebilir. Başta Myastenia Gravis olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Myastenia Gravis, Timomaların %30-45'inde görülür. Diğer otoimmün hastalıklar, saf eritroid aplazi ve hipogamaglobülinemidir. Deri, endokrin sistem, böbrek ve karaciğerin otoimmün hastalıkları, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), Sjögren gibi sistemik otoimmün hastalıklar da timoma ile birlikte görülebilir (**Resim 6**) (31,32).

Timomaların tanısı, sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular ile konulur ve histopatolojik inceleme ile kesinleşir. Preoperatif tanı için bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi



Resim 6. Timoma, Tip A (H&E, x400).

eşliğinde alınan tru-cut biyopsiler, kor biyopsiler ya da ince iğne aspirasyon biyopsileri kullanılabilir. Timoma alt tiplerinin belirlenmesinde perkütan kor biyopsiler ile cerrahi rezeksiyon materyalleri arasındaki uyum %79,9'dur (31,34).

Timik epitelyal tümörlerin sınıflaması, uzun yıllar tartışılmış ve farklı sınıflamalar kullanılmıştır. Bugün kullanılan sınıflama, 1999'da ortaya atılan ve 2004'te son halini alan prognostik önemi olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasıdır. Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri bir arada ele alan bu sınıflamada, farklı timoma tipleri harfler ve rakamlarla tanımlanmaktadır (**Tablo 1**). Ayrıca tedavi esnasında tümör dokusunun yayılımını belirlemek için Masoaka klinik evrelemesi (**Tablo 2**) kullanılır (31,32).

Kapsülle çevrili tümörler olarak tanımlanan timomalar mediastinal yağ dokuda mikroskopik olarak tespit edilebilen fokal bir invazyon varsa, minimal invaziv timoma adını alır. Bu olguların invaziv olduğu cerrahi girişim sırasında pek anlaşılabilir. Perikard, büyük damarlar, akciğer gibi çevre dokulara yayılım varsa ve makroskopik olarak da mediastinal invazyon görülüyorsa, yaygın invaziv bir timoma söz konusudur. Plevral, perikardial yüzeylerde, ana tümör kitlesinden ayrı nodüller varsa implant olarak tanımlanır. Lenf nodu metastazı timomalarda seyrek görülür. Eğer metastaz yaparsa sıklıkla mediastinal ya da supraklaviküler lenf nodları öncelikle tutulur. Uzak metastazlarını, akciğer, karaciğer ya da kemiğe yapar (31,33,34).

Timomalar epitel hücreleri ve lenfositlerden oluşur. Neoplastik hücreler epitelyal hücrelerdir, lenfositler eşlik eder ve neoplastik değildir. Epitel hücreleri iğsi, oval biçimlerde (medüller diferansiyasyon) ya da yuvarlak, poligonal şekilli (kortikal diferansiyasyon) olabilir. Klasik malignite bulguları olan hiperkromazi, sık mitoz, kaba kromatin, pleomorfizm izlenmez. Epitel hücrelerinin şekli, lenfosit/epitel oranı tiplendirmede

Tablo 1. 2004 yılında yayınlanan ve halen geçerliliğini koruyan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Timik Tümörler Sınıflamasında yer alan timik epitelyal tümörler.

Timoma	<ul style="list-style-type: none"> • Tip A • Tip AB • Tip B1 • Tip B2 • Tip B3 • Mikronodüler timoma • Metaplastik timoma • Mikroskopik timoma • Sklerozan timoma • Lipofibroadenoma
Timik Karsinom	<ul style="list-style-type: none"> • Skuamöz hücreli karsinom • Bazaloid karsinom • Mukoepidermoid karsinom • Lenfoepitelyoma benzeri karsinom • Sarkomatoid karsinom • Berrak hücreli karsinom • Adenokarsinom • Papiller adenokarsinom • t(15;19) translokasyonu gösteren karsinom • İyi diferansiye nöroendokrin karsinom • Tipik karsinoid • Atipik karsinoid • Az diferansiye nöroendokrin karsinom • Büyük hücreli nöroendokrin karsinom • Küçük hücreli karsinom, nöroendokrin tip • İndiferansiye karsinom • Kombine timik epitelyal tümörler (nöroendokrin karsinomlar dahil)

önemlidir. Malignite potansiyelleri TipA'dan B3'e doğru giderek artar. Bu nedenle tiplendirme bir tür grade sistemi olarak da düşünülebilir. Medüller diferansiyasyondan, kortikal diferansiyasyona, içsi morfolojiden, epitelyal morfolojiye, tek tek dağılan küçük epitelyal hücrelerden, tabakalar oluşturan geniş sitoplazmalı, hafif nükleer atipisi olan epitelyal hücrelere doğru malign davranış belirginleşir (31,33).

TipA (içsi hücreli timoma, medüller timoma): Tüm timomaların %4-19'unu oluşturur. İleri yaşlarda görülür. Yaş ortalaması 61 olup, erkek/kadın oranı eşittir. Olguların %24'ünde Myastenia Gravis vardır. Çoğunlukla kapsüllü olup, kesit yüzleri gri-beyaz renkli ve hafif nodüler özelliktedir. Tümör hücreleri içsi ya da ovaldir. Eşlik eden lenfo-

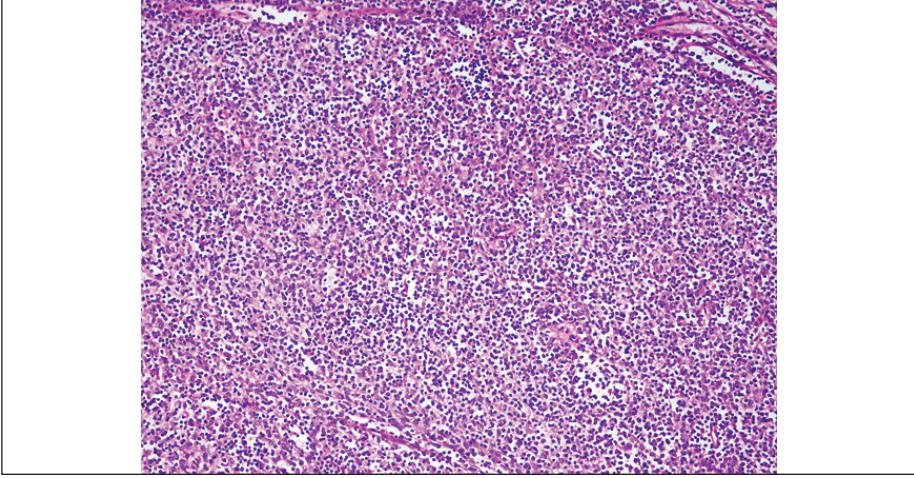
Tablo 2. Timomanın modifiye Masaoka klinik evrelemesi.	
Evre	Tanımı
I	Makroskopik ve mikroskopik olarak tamamen kapsüllü görünümde
IIA	Mikroskopik olarak çevre yağ dokusu içine ilerleyen kapsüller invazyon
II B	Çevre yağ dokusuna makroskopik invazyon ya da gözle görülen yapışıklık ancak mediyastinal plevra ve perikarda invazyon yok
III	Komşu organlara makroskopik invazyon (örneğin; perikarda, büyük damarlara ya da akciğere)
IVA	Plevra ya da perikarda yayılma
IVB	Lenfatikler ya da kan yoluyla uzak metastaz (ekstratorasik)

sit sayısı azdır. Beş-on yıllık sağ kalım oranı %100'dür. Rekürrens ve metastaz seyrek görülür. Timik karsinoma dönüşen olgular bildirilmiştir (31,34).

TipAB (mikst timoma): Timomaların sık görülen tiplerindendir. Ortalama yaş 55 olup, erkeklerde biraz daha siktir. Olguların %14'üne Myastenia Gravis eşlik eder. Lenfositten yoksun TipA ile lenfositten zengin Tip B'nin oluşturduğu kombine timomalar. Bu komponentlerin oranları değişkendir. Tip B alanlarında küçük, poligonal epitel hücreleri izlenir. Çoğunlukla kapsüllüdürler, kesit yüzlerinde çok sayıda nodüller görülür. Olguların çoğu Masaoka evre I-II'dir. Sağ kalım süresi 5-10 yıl için %81-100 olarak bildirilmiştir (31,34).

TipB1 (lenfositten zengin timoma, lenfositik timoma, organoid timoma, ön planda kortikal timoma): Tüm timomaların %6-17'sini oluşturur. Ortalama yaş 41-47'dir. Olguların %18-56'sında Myastenia Gravis görülür. Timus histolojisi normal görünümde ve kortekse benzer alanlar ön plandadır. Lenfoid hücrelerden çok zengin olup, epitelyal hücreler dağılmış görünümde ve gruplar oluşturmaz. Medüller diferansiyasyon alanları da içerir ve Hassal korpüskülleri izlenebilir. Lobüler bir gelişim paterni sergiler. Çoğunlukla iyi sınırlı ve ince fibröz kapsüllü olup, kesit yüzü gri-beyaz renktedir. Kistik yapılar, hemorajik ve nekrotik alanlar içerebilir. Olguların çoğu Masaoka evre I-II'dir. İnvazyon sık görülmez, metastaz seyrek. On yıllık sağ kalım evre I ve II'de % 90'ın üzerindedir. Ayırıcı tanıda, normal timus dokusu, TipB2 timoma ve lenfoblastik lenfoma önemlidir (**Resim 7**) (31,34).

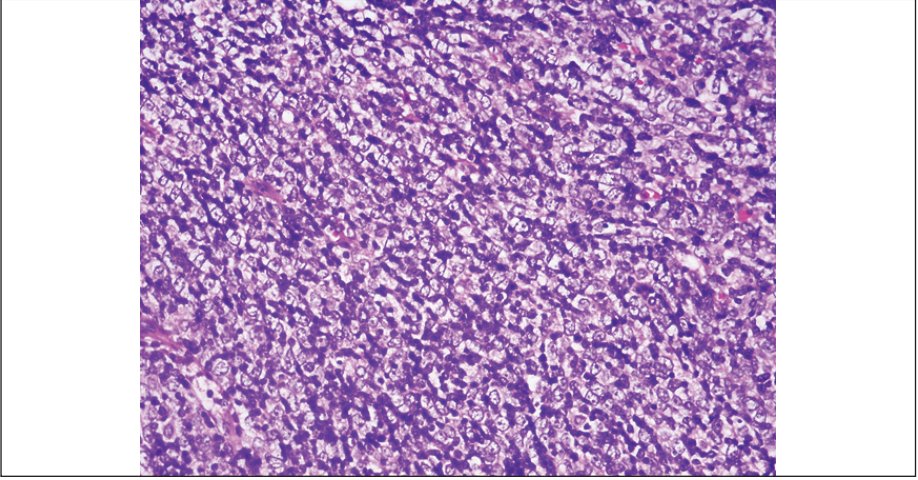
TipB2 (kortikal timoma, mikst lenfositik epitelyal timoma, lenfositik timoma): Tüm timomaların %18-42'sini oluşturur. Görülme yaşı 13-97, ortalama yaş ise 47-50'dir. Erkek/kadın görülme oranı eşittir. Myastenia gravis %30-82 vakada izlenir. Hasta çoğunlukla lokal semptomlarla gelir. Seyrek olarak V. Cava superior sendro-



Resim 7. Timoma Tip B1 (H&E, x200).

muna yol açar. Kapsüllü ve sınırları belirsiz olabilir ve diğerlerine göre invazyon sıklığıdır. Kesit yüzü sarımsı-kahverenkli, sert kıvamlı, fibröz septalarla bölünmüş nodüler görünümdedir. Büyük, poligonol timik epitel hücrelerinin oluşturduğu timomalardır. Tümör hücreleri, korteksin büyük veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerine benzer. Dağınık bir ağ oluşturan bu hücrelere lenfositler eşlik eder. Lenfositler, çoğunlukla epitel hücrelerinden daha yoğundur. Masaoka evresi Tip A, AB ve B1 timomalara göre daha ileridir. Olguların %19-49'u evre III'dedir. Orta derecede malignite potansiyeli taşırlar ve metastaz oranı %11'dir. Histopatolojik olarak TipB1 ve B3 timomadan, lenfoblastik lenfomadan ayırımı önemlidir (31,34).

TipB3 (sinonimleri; iyi diferansiye timik karsinom, epitelyal timoma, squamoid timoma): Tüm timomaların %7-25'ini oluşturur. Ortalama yaş 45-50'dir. Erkek/kadın oranı eşittir. Myastenia Gravis %30-77 olguda izlenir. Hastalar lokal semptomlarla hastaneye başvurur. Seyrek olarak V. Cava süperior sendromuna yol açar. TipB3 timoma, orta büyüklükte yuvarlak ya da poligonol hücrelerin oluşturduğu bir tümördür. Bunlar hafif derecede nükleer atipi gösterirler (**Resim 8**). Lenfositler seyrek, minör komponenti oluştururlar. Tümör ince fibröz ve hyalinize septalarla bölünen lobüllerden oluşur. Tümör hücreleri solid ya da epidermoid görünümde tabakalar oluşturur. Önemli tanısal kriterlerden biri intraepitelyal lenfositlerin azlığıdır. Tip B2 timoma ile kombine olabilir. Düşük oranda timik karsinom ile kombinasyonu izlenebilir. Seyrek olarak anaplazik odak içerebilir ve anaplazili B3 timoma adı verilir. Çoğunlukla kapsülsüz olup, mediastinal ve çevre organ invazyonu yapar. Kesit yüzeyi sert, gri-beyaz renkli ve nodüler özelliktedir. Kistik yapılar ve kalsifikasyon görülebilir. Olgular ileri evrede olup, diğer timoma tiplerinden daha sıklığıdır. Olguların %38-66'sı Masaoka evre III, %6-26'sı evre IV'dedir. Tip B3 timoma hemen daima invazivdir ve orta derecede



Resim 8. Timoma, Tip B2/B3 (H&E, x400).

malignite potansiyelidir. Uzak metastaz %20 oranında görülür. On yıllık sağ kalım %50-70'dir. Ayırıcı tanısında Tip B2 timoma ve squamöz hücreli karsinom yer alır. TipB3 timomada hafif nükleer atipi izlenir. Ancak squamöz hücreli karsinomda bu atipi daha belirgindir. İntraepitelyal immatür lenfositler squamöz hücreli karsinomda görülmez (31,34).

Nadir timoma tipleri: Seyrek olarak farklı morfolojik özellikler ile karşımıza çıkabilirler. Bunlar; lenfoid stromalı mikronodüler timoma, metaplastik timoma, mikroskopik timoma, sklerozan timomadır (31-33).

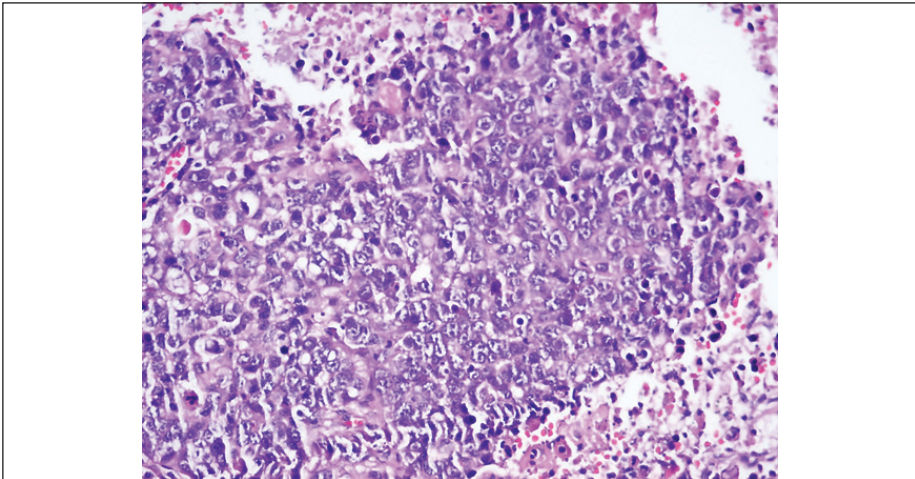
İmmunprofil: Timomalar çeşitli sitokeratin tiplerini eksprese ederler. Tümör epitel hücrelerine eşlik eden reaktif lenfositler immatür T lenfosit niteliğindedir. Bu nedenle periferik lenfositlerde bulunmayan Tdt, CD1a, CD99 gibi belirteçler timomaların lenfositlerinde pozitifdir. Bu lenfositlerin timik karsinomlarda kaybolması ayırıcı tanıda yardımcı bir bulgudur. Bunun yanı sıra timomalar, timik karsinomlardaki epitel hücrelerinde yüksek oranda pozitif olan CD5 ve CD117 (c-kit) ile negatiftirler. Bu da timoma/timik karsinom ayırımında yardımcı bir diğer bulgudur (31,34).

Timomalarda prognostik faktörler: Masaoka evresi, DSÖ sınıflaması ile belirlenen histolojik tip, komplet rezeksiyon pek çok araştırmacı tarafından bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (**Tablo 2**) (31). TipA ve AB timomalar, Tip B timomalardan daha iyi bir seyir izlemekte, B timomaların prognozu ise birden üçe doğru kötüleşmektedir. Tip B1 timomaları da iyi prognozlu grupta ele almak mümkündür (31,35). Tip B3'ler ise hemen tüm çalışmalarda diğer timomalardan anlamlı olarak farklı, kötü bir gidiş sergilemektedirler. Rekürrens özellikle erken dönemde geliştiğinde ve çok sayıda olduğunda sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Myastenia Gra-

vis varlığının prognoz üzerindeki etkisi tartışılmakla birlikte son yıllarda bunun olumlu bir gösterge olduğu belirtilmektedir (31,35).

Timik Karsinomlar

Seyrek görülen tümörlerdir ve kötü bir prognoza sahiptirler. Timus tümörlerinin %10'dan azını oluştururlar. Timomalara eşlik eden myastenia gravis, saf eritroid aplazi ve hipogamaglobülinemi timik karsinomlarda görülmez. Bunlar DSÖ tarafından önceleri TipC olarak adlandırılmış, ancak 2004 yılında bu terimin yerini timik karsinom almıştır. Timik karsinomların morfolojileri timusa özgü değildir. Diğer organ karsinomlarına benzerler. Timomalara eşlik eden immatür T lenfositler timik karsinomlarda görülmez. En sık görülen tip skuamöz hücreli karsinomdur. Keratinize ya da nonkeratinize olabilir. Asya'da daha sık görülür. Lokal semptomlara ve V. cava superior sendromuna yol açar. Ateş, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da görülür. Makroskopik olarak kapsül ve timomaların karakteristiği olan internal fibröz septalar ve nodülasyon timik karsinomlarda izlenmez. Sert invaziv kitleler oluştururlar, sıklıkla nekroz ve kanama içerirler. Akciğer karsinomu metastazı en önemli ayırıcı tanıyı oluşturur. CD5, CD70 ve CD117 pozitifliği timik orijini destekler. Bunlar Tip B3 ayırımında da yardımcıdır. Timik skuamöz hücreli karsinomların bir kısmının timomalardan geliştiği düşünülmektedir. Kombine tümörlerin bildirilmesi, timoma ve skuamöz hücreli karsinom alanlarının bazı timik tümörlerle iç içe olması bu görüşü desteklemektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. Squamöz hücreli karsinomlar diğer timik karsinomlardan daha iyi bir prognoza sahiptir (**Resim 9**) (31,33,35,36). Timik karsinomlar çok farklı morfolojilerde olabilir. Squamöz hücreli karsinom, bazaloid karsinom, mukoepidermoid karsinom, lenfoepitelyoma



Resim 9. Timik skuamöz hücreli karsinom (H&E, x400).

benzeri karsinom, saydam hücreli karsinom, papiller adenokarsinom, papiller olmayan adenokarsinom, t(15;19) translokasyonu gösteren karsinom ve indifferansiye karsinom birincil olarak gelişebilir. Metastaz yönünden dikkatle incelenmelidir. Timik karsinomların tanısında klinik ve radyolojik bulgular çok önemlidir (31).

Timik Nöroendokrin Tümörler

Timusun tümüyle nöroendokrin özellikler taşıyan tümörleri timik nöroendokrin karsinomlar olarak adlandırılır. Diğer timik karsinomlarda fokal nöroendokrin diferansiyasyon alanları izlenebilir, ancak bunlar nöroendokrin karsinom grubunda yer almazlar (31,37). Timik nöroendokrin karsinomlar iyi diferansiye ve az diferansiye olmak üzere iki gruba ayrılır. İyi diferansiye olanlar; akciğerin tipik ve atipik karsinoidleri ile az diferansiye olanlar ise akciğerin büyük hücreli nöroendokrin karsinomu ve küçük hücreli karsinomu ile ortak morfolojik özelliklere sahiptir. Timusun karsinoid tümörlerinin çoğu atipik karsinoid tümördür. Bu tümörler çok seyrek olarak karsinoid sendroma yol açarlar. Bununla beraber, olguların %17-30'unda ektopik ACTH salgılamasına bağlı Cushing sendromu görülür. Çocukluk çağında bu oran daha yüksektir. Timusun iyi diferansiye nöroendokrin karsinomları (karsinoid tümörler), timomalar ile timik karsinomlar arasında kalan bir malignite derecesine sahiptirler. Yüksek dereceli nöroendokrin karsinomlar daha agresif bir davranış sergilerler. Bununla beraber timik küçük hücreli karsinomun, akciğerin küçük hücreli karsinomundan daha iyi bir prognoz gösterdiği ileri sürülmektedir (38).

Timusun karsinoid tümörünün makroskopik incelenmesinde; kesit yüzü solid özellikte olup, çoğunlukla iyi sınırlı ve kapsülsüzdür. Timomanın lobülasyonları izlenmez. Damardan zengindir. Mikroskopik incelemede bant şeklindeki yapılar, çiçek benzeri görünüm ya da lümen içeren rozet formasyonları ile santral nekrozlu ve kalsifikasyonlu top biçiminde yapılar ile lenfatik ve damar invazyonu izlenir. Tümör hücreleri timomadakinden daha çok granüler sitoplazmalıdır, nükleer kromatin daha kabadır ve mitoz siktir. Lenfositler ve perivasküler alanlar ile timomanın diğer özellikleri yoktur. Bunları daha çok atipik karsinoid grubunda düşünmek gerekir. Bu da timik karsinoidlerin bronşial karsinoidlerden daha agresif olduğunu düşündürmektedir. Tümör hücreleri argentaffin içermemesine rağmen argirofiliktir. İmmunohistokimyasal olarak keratin, kromogranin, sinaptofizin ve nöronspesifik enolaz ile diğer genel endokrin markerler pozitif boyanır. Ayrıca, Cushing sendromu ile birlikte olan tümörler ACTH pozitifliği gösterirler. Bu tümörün içerdiği bilinen diğer maddeler serotonin, somatostatin, kolesistokinin, nörotensin ve metenkefalin'dir. Morfolojik olarak iğ biçimli, belirgin onkositik komponentli ve melanin pigmentli varyantları vardır. Aynı zamanda amiloid ve kalsitonin içerir, bunun için medüller tiroid karsinomuna analogdur. Ayrıca, yüksek dereceli sarkomatoid karsinomun eşlik ettiği sarkomatoid komponentli karsinoid tümörler vardır.

Timusun küçük hücreli nöroendokrin karsinomu, daha yaygın olan pulmoner karşı-
lığından ayırt edilemez. Bu nedenle timusun küçük hücreli nöroendokrin karsinom-
larında önce akciğerden metastaz olup olmadığı ayırt edilmelidir. Akciğerdeki küçük
hücreli nöroendokrin karsinomlar, squamöz hücreli karsinomla birlikte bulunabilir.
Ayrıca, küçük hücreli nöroendokrin karsinom ve karsinoid tümörün birlikte olduğu
olgular vardır.

Timusun büyük hücreli nöroendokrin karsinomu, timusta seyrek olarak bulunmakla
birlikte öncelikle akciğerden tümör metastazı ekarte edilmelidir (3).

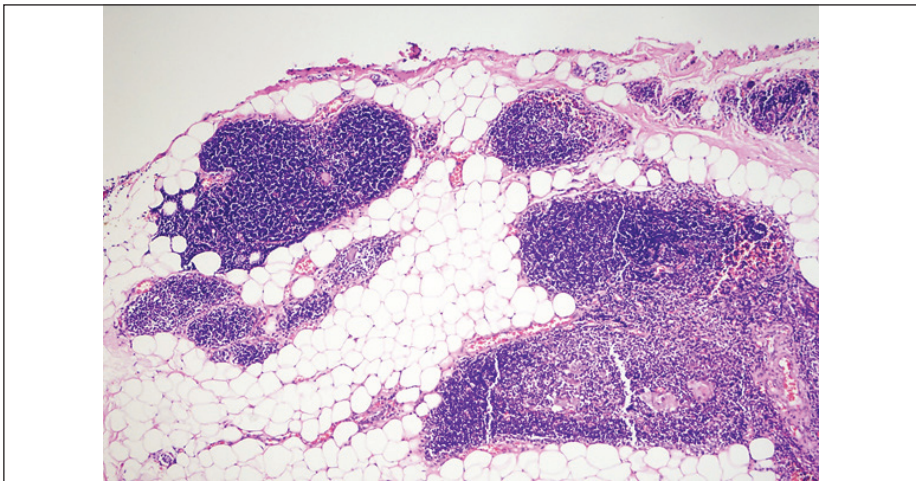
Stromal ve Diğer Tümörler

Thymolipoma: %10 timoma benzeri paraneoplastik semptomlarla birlikte bulunan,
sıklıkla orta yaşlılarda tesadüfen karşılaşılan benign bir lezyondur. Timusun boyutları
artmış, yağ dokusu ve timus karışımı bir oluşum izlenir. Kapsüllü görünümde olup, 20
cm'ye ulaşabilir. Mikroskopik incelemede, çevrede fibröz çeper içinde yaygın lipositler
arasında küçük odaklar biçiminde Hassal korpüskülü, medulla ve korteksi içeren timik
doku izlenir (**Resim 10**).

Diğer stromal tümörler arasında osteosarkom, kaposiform hemanjiyoendotelyoma ve
malign melanom sayılabilir (3,39).

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Mediastinal tümör ve kistlerin %20'sini oluştururlar. Histogenezleri tartışmalıdır, an-
cak ekstragonadal germ hücrelerinden köken aldıkları düşünülmektedir. Bu tümörler



Resim 10. Timolipoma (H&E, x100).

çoğunlukla orta hat yerleşimli olup, erişkinlerde sıklıkla anterior mediyastende izlenir. Anterior mediyastinal tümörlerin yaklaşık %15'ini germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Mediyastinal germ hücreli tümörler histolojik olarak gonadal germ hücrelerin tüm varyantlarını içerebilirler. Mediyastinal germ hücreli tümörlerin yaklaşık 2/3'ünü teratomlar oluşturur. Mediyastinal germ hücreli tümör tanısı konulmadan önce primer testiküler tümör tanısı mutlaka ekarte edilmelidir. Bunun için testis muayenesi yanı sıra ultrasonografi de yapılmalıdır. Primer mediyastinal germ hücreli tümörler anterior mediyasten yerleşimli iken testiküler kökenli tümörlerde seyrek olarak anterior mediyastene metastaz yaparlar. Her iki yerleşimli tümörde de alfa fetoprotein ve beta-hCG artışı vardır. Bazı germ hücreli tümörler Klinefelter sendromu ile birlikte görülür.

Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Ekstragonadal nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde ayırıcı tanıda kötü diferansiye tümörler ve özellikle genç erişkinlerde primeri belli olmayan orta hat tümörleri göz önünde bulundurulmalıdır (3,40). Germ hücreli tümörlerin klasifikasyonu aşağıdaki tabloda verilmektedir (**Tablo 3**).

Matür (kistik) Teratom: Mediyastinal germ hücreli tümörlerin en yaygın tipidir. Embriyonik hücre tabakalarından (Ektoderm, endoderm ve mezoderm) en az ikisini içerir. Sıklıkla erken yetişkin dönemde görülür. Büyük boyutlara ulaşabilir. Çevreden farklı keskin sınırlara sahiptir. Kalsifikasyon izlenir. Kesit yüzü çoğunlukla kistik olup, çevre dokulara yapışıklık gösterir (**Resim 11**). İçindeki sebace materyal çevreye kaçarsa ksantogranülomatöz reaksiyon izlenir. Trakeobronşial ağaca perfore olabilir ve hasta

Tablo 3. Mediyastinal germ hücreli tümörler.

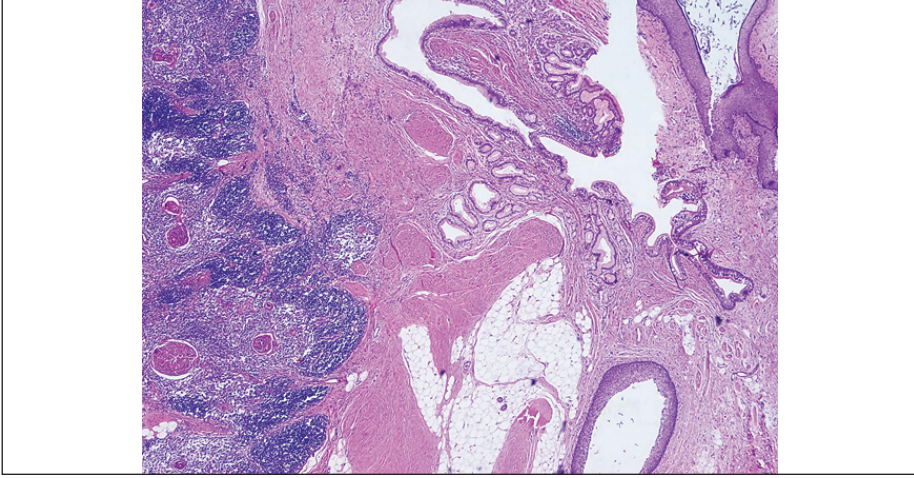
Teratom

- a. Matür (kistik) Teratom
- b. İmmatür Teratom
- c. Teratokarsinom; Diğer germ hücreli tümörler ile birlikte (seminom, embriyonel karsinom, yolk sac tümör)
- d. Non germ hücreli epitelyal tümörler ile birlikte görülen teratomlar (squamos karsinom, adenokarsinom)
- e. Non germ hücreli mezenkimal tümörler ile birlikte görülen teratomlar (rabdomyosarkom vs.)

Seminom

Nonseminomatöz tümörler

- a. Embriyonel karsinom
- b. Yolk Salk tümörü
- c. Koryokarsinom
- d. Mikst tümör
- e. Teratokarsinom



Resim 11. Timik matür kistik teratom (H&E, x100).

öksürdüğünde yağlı bir materyal ile kıl çıkar. Mikroskopik görünümü ovaryumun matür kistik teratomu ile aynıdır. Kistler squamöz epitelle döşeli olup, kist duvarı sebace bez ve kıl follikülü içerir. Diğer yaygın komponentler, nöral, gastrointestinal, kıkırdak ve solunum sistemine ait doku örnekleridir. Pankreatik doku özellikle mediyastinal tümörlerde siktir. Matür kistik teratomun prognozu çok iyidir (3,41,43).

İmmatür teratom: Diğer bölgelerdeki immatür teratomlara benzer embriyonel karsinom olmaksızın immatür nöral, epitelyal ve mezenkimal alanlar içerir. Seyrek görülür ve teratokarsinomdan ve matür kistik teratomun malign diferansiyasyonundan ayırt edilmelidir (3,40,42,43).

Embriyonel karsinom: İnvaziv ve oldukça nekrotik bir tümördür. Mikroskopik olarak kötü diferansiye bir tümör gibi izlenir. Patoloğun bu gibi durumlarda hasta orta yaşlı ise embriyonel karsinomu da düşünmesi gerekir. İmmünohistokimyasal olarak keratin, PLAP, OCT4, SALL4, CD30 ve CD57 (Leu7) pozitif boyanır (3,40,43).

Yolk Sak Tümörü (Endodermal sinus tümörü): Pür yolk sak tümörü olarak görülebildiği gibi diğer germ hücreli tümörlerle de karışık olarak görülebilir. Yolk sak elementlerin mediyastinal tümörlerde testikülerlerden daha yaygın olduğu söylenir. Mediastinal yolk sak tümörler iç biçimli olabilir, hepatoid komponent içerebilir ya da nontümöral timus dokusuna komşu multiloküler kistik yapılar içerebilir. Tanıda OCT4'ün negatif, SALL4'ün pozitif olması önemlidir. Pür endodermal sinus tümörünün prognozu çok kötüdür (3,40,43).

Teratokarsinom: Embriyonel karsinom ve teratomun (matür ve immatür) kombinasyonu olarak tanımlanır. Germ hücreli tümörlerin hemen hemen %5'ini oluşturur. Hızlı

büyür ve yaygın invaziv özelliktedir. Makroskobik incelemede hemoraji ve nekroz alanları izlenmektedir. Mikroskobik incelemede, embriyonel karsinom ve matür odaklar ardi ardına görülebilir (3,40,43).

Koryokarsinom: Çoğunlukla 4.dekadda ortaya çıkar. Sıklıkla human koryonik gonadotropin seviye yüksekliğinin eşlik ettiği jinekomasti ve impotans ile birlikte görülür. Prognozu çok kötüdür. Mikroskopik incelemede, büyük, bol eozinofilik sitoplazmalı atipik multinükleer, belirgin nükleoluslu sinsityotrofoblastlar ile saydam sitoplazmalı, uniform yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleoluslu, çok sayıda atipik mitozlu sitotrofoblastik hücrelerden oluşmaktadır. İmmunohistokimyasal olarak, keratin, EMA ve hCG ile pozitif boyanma gösterir (3,40,43).

Seminom (germinom): Hemen hemen daima erkeklerde görülür. Sıklıkla timusta ortaya çıkar ancak timomadan ziyade gerçek germ hücreli tümör diye geçer. Morfolojik görünümü testislerde görülen germ hücreleri ile eşdeğerlik gösterir. Tanı esnasında hastanın 35 yaş ve altında olması, vena kava süperior sendromu, mediastinal lenfadenopati ve ateşin olmaması iyi prognostik faktörlerdir. Makroskopik incelemede, kesit yüzü solid, homojen, gri-beyaz renkli ve şişkin görünümündedir. Rezidüel timus dokusu bulunabilir. Mikroskopik incelemede, hücre sınırları seçilebilen ve glikojenden dolayı saydam özellikte sitoplazmalı, belirgin nükleollü hücreler ile fibröz stromada çok sayıda lenfositler görülmektedir. Sıklıkla epitelioid granülomlar ve çok sayıda germinal merkezler içeren lenfositler ile geniş düzensiz nekroz odakları izlenmektedir. Arada normal timus hücreleri bulunabilir. Seminomlar, immunohistokimyasal olarak PLAP, OCT4, SALL4, M2A, AP-2 gamma, CD117 ve sıklıkla CD57 ile pozitif boyanma gösterir, ancak CD45 ile negatif boyanırlar. Keratin ile fokal pozitiflikler izlenir. OCT4 timoma ile ayırıcı tanıda kullanılır (3,40,43).

MALİGN LENFOMA

Malign lenfoma anterior suprior veya orta mediastinal kitle olarak görülebilir (44, 45). Mediastinum orta kısmında en yaygın görülen primer neoplazmadır. Tanı klinik ve radyografik değerlendirme ile olur (46). Bu bazen suprasternal kolye şeklinde insizyon arasından elde edilen biyopsi örneği ve ince iğne aspirasyon biyopsi ile desteklenebilir (47). Çoğu olguda tanıda torakotomiye ihtiyaç duyulabilir.

Mediastinal lenfomalar, mediastinal lenf nodlarından veya timustan köken alabilir. Timik lenfomalar timus glandının fonksiyonunu yansıttığından organ tutulumunda T hücre generasyonu ve diferansiyasyonunu yansıtır (48). Prekürsör T lenfolastik lenfoma/lösemi olgularının %85'inde mediastinal kitle olarak mevcuttur ve neoplastik hücrelerin immunfenotipi kortikal timosit diferansiyasyonunu yansıtır (49,50).

Timusun B hücreli lenfomaları rölatif olarak nadirdir. Bunların en yaygın tipi büyük B hücreli lenfomalardır. Bunlar medüller perivasküler bölgede bulunan timik B hücrele-

rinden köken alırlar (51,52). Klasik Hodgkin lenfoma noduler sklerozan tip, timustan kaynaklanır ve B hücre belirteçleri yok olabilmesine rağmen genotipik olarak B hücre kaynaklıdır (33).

MALT lenfomalar diğer epitelyal veya mukozal bölgelerde olduğu gibi timustan köken alabilir ve timusta epitelyal ve lenfoid komponent arasında fonksiyonel ilişkiyi yansıtır (53). Mediastinal lenf nodlarını tutan lenfomalar sistemik nodal lenfomaların bazı spektrumlarını yansıtır. Ancak biyopsi bölgesine erişimin zor olması nedeniyle lenfoma tanısı mediastinal lenf nodlarında fazlaca yapılamaz (33).

Histiyositik ve dentritik hücre tümörleri nadir görülür. Bazen mediastinal lenf nodları ve timusta görülebilir. Bununla birlikte mediastende mevcut myeloid neoplazmlar gibi çoğu histiositik neoplazmlar, teratomatöz germ hücreli tümörler ile ilişkilidir.

Hodgkin Lenfoma

Mediastinal Hodgkin lenfoma primer olarak timus veya lenf nodlarını veya her ikisini birlikte tutabilir (**Tablo 4**) (54). Çoğu hasta genç adultlardır ve kadın baskınlığı vardır (3). Hastada semptomlar anterior mediastinal kitlenin büyüklüğüne bağlı göğüs ağrısı, dispne ve öksürük görülür. Bazen de radyografide insidental olarak rastlanır (54). Timik Hodgkin lenfoma olgularında Myastenia Gravis ile birliktelik görülebilir (33).

Mediasteninin primer Hodgkin lenfoması, Klasik Hodgkin lenfoma (CHL) nodüler lenfosit predominant Hodgkin Lenfoma'dır (NLPHL) (55,56). CHL ise noduler sklerozan, mikst sellüler, lenfositten zengin tip ve lenfositten yoksun tip olmak üzere 4 alt gruba ayrılır. CHL %99 oranı ile Hodgkin lenfomaların büyük çoğunluğunu oluştururken bunların arasında en sık (%88) noduler sklerozan tip, en az (%1) ise lenfositten yoksun tip görülür (33).

İnfesiyöz Mononukleoz ve Epstein Barr virüsü ile infekte olanlarda Hodgkin Lenfoma oranı hafif artış göstermektedir (33,57). İmmun yetmezliklerde ve HIV enfeksiyonlarında HL insidansı 5-25 kat artmıştır (58). Noduler sklerozan lenfoma ile mediastinal

Tablo 4. Tümör yayılımı ve evreleme (33).

Stage I	Mediastinal Hodgkin Lenfoma mediastene sınırlı
Stage IE	(E: Ekstansiyon, yayılım) Bitişik akciğere yayılım
Stage II	Servikal veya diğer lenf nodu tutulmuş (Diyafragmanın aynı tarafında 2 nodal grup)
Stage III	Nodal gruplar diyafragmanın her iki tarafında veya nadiren dalak tutulumu
Stage IV	Kemik iliği veya karaciğer gibi nonlenfoid organların tutulumu

lenf nodu veya timusun tutulmasında makroskopik olarak gri-beyaz nodüller ve fibröz bant bulunabilir (59).

Histopatolojisi: Lenf nodu veya timusun yapısı noduler infiltrattan etkilenerek inflamatuvar bir zeminde değişen sayıda Hodgkin hücreleri ve *Reed-Sternberg* (R-S) hücreleri görülebilir. Klasik R-S hücreleri çift veya multipl nükleuslu, yoğun eozinofilik ve amfofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Nükleus sıklıkla kalın nükleer membrana sahip, yuvarlak ve en az iki eozinofilik nükleolü ve iki ayrı lobu vardır. Mononükleer varyantı Hodgkin hücreleri olarak bilinir. Bazı tümör hücreleri yoğun sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu olup, mummified hücreler olarak bilinir. R-S hücrelerinin laküner varyantı küçük, lobüle nükleuslu sıklıkla küçük nükleollü ve yoğun soluk sitoplazmalı, formalin fiksasyonunda refrakte olarak görülürler (33).

NSHL ayrıca skleroz gösterir. En az bir fibröz bandın tümör nodülünü sarması bu tip için minimal kriterdir. Inflamatuvar arka zeminde lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller ve diğer granülositler bulunur. Harita şeklinde nekroz yaygındır ve etrafında nötrofilik infiltrasyon bulunur (33).

Timusun tutulumunda kistik değişiklikler, küçük biyopsilerde sıklıkla timomayı andıran pseudoepitelyal hiperplazi ile sonuçlanır (33). Kistler düz epitel ile döşelidir ve genellikle nonkeratinize skuamözdür. Fakat bazen kolumnar silialı ve mukus üretiyor olabilir (59,60).

Küçük biyopsilerde tümör hücrelerinin her iki karakteristik paternini ayırmak zor olabilir. CHL'nin tanısı için klasik multinükleer R-S hücreleri veya laküner hücreler tipik immüno-fenotip gösterebilir ve bu multipl seviyelerden biyopsiyi gerektirebilir (33). Hodgkin lenfoma alt tiplerinin mikroskopik özellikleri mediasten dışı lenfomalar ile benzerdir (3).

Immunohistokimya: Klasik tip Hodgkin lenfomada tümör hücreleri yoğun olarak CD30 eksprese eder. CD15 olguların %85'inde pozitifdir. Bazen fokaldır. CD20 %20 olguda pozitifdir (61,62). CD79a olguların çoğunda negatifdir. EBV NSHL'lerin %20'sinde pozitifdir. Vimentin ve fascin genellikle CHL'lerde salgılanır (63,64). Büyük B hücreli lenfomalarda nadirdir.

Lenfoblastik Lenfoma

Bu tümörler tipik olarak mediastende, özellikle timus ve sıklıkla mediastinal lenf nodlarını tutarlar. Supradiyafragmatik lenf nodları tutulabilir. Tümör hücreleri sıklıkla plevral sıvı içine yayılır. Kemik iliği ve periferik kan olguların çoğunda tutulmuştur. Santral sinir sistemi tutulumu yaygındır (33).

Lenfoblastik lenfoma genellikle immatür T hücre tipindedir (Prekürsör T lenfoblastik lenfoma, WHO Klasifikasyonu) (3,33). Ancak kesin dereceyi fenotipik heterojenite oluşturur. (65,66). Bazıları pre T hücre tipi (67), bazıları natürel killer hücre fenotipi (68) ve diğerleri B hücre tipi (69) olarak oluşur.

Prekürsör T hücre neoplazmları en sık geç çocukluk, adölesan ve genç adultlarda oluşur. Erkeklerde daha fazla görülür (33). Etiyoloji bilinmez. Hiçbir virüs ve immün durum etken olarak gösterilememiştir (33).

Klinik olarak sıklıkla plevral veya perikardial effüzyonlar ile birlikte büyük mediyastinal kitleler şeklinde görülür. Akut semptomlarla ortaya çıkar (33).

Timus ve mediyastinal yumuşak doku ile bitişik lenf nodları tutulur. Epitelyal yapı tahrip olur ve tümör hücreleri kapsül arasından bitişik mediyastinal dokuya yayılır. Mikroskopta hücreler küçük ve orta boyutta dar sitoplazmalı yuvarlak veya oval eğri nükleuslu (convulated) ve ince kromatinli ve küçük nükleollü olarak görülür.

Bazen daha büyük hücrelere sahiptirler. Lenf nodunda patern destrüktiften ziyade infiltratif olup, sıklıkla subkapsuler sinüs ve germinal merkezler korunmuştur. Yıldızlı gökyüzü anzarası görülebilir. Bu Burkitt lenfomada görülenden daha az belirgindir (33).

İmmünfenotip: Lenfoblastlar tüm olgularda terminal deoksi nükleotidil transferaz (TdT) pozitifdir. CD2, CD7 yüzeysel veya sitoplazmik CD3, CD5, CD1a, CD4 ve/veya CD8 pozitifliği değişkendir. Yalnızca yüzeysel CD3 pozitifliği spesifiktir (33).

Mediyastinal Büyük Hücreli Lenfoma

Anterior mediyastende yerleşen primer mediyastinal büyük B hücreli lenfoma, adultlarda görülen lenfomaların %6'sını ve tüm çocukluk çağı lenfomalarının %26'sını oluşturur (70-72). Adultlarda, mediyastenin lenfomalar ile tutulumu çok daha yaygındır ve bütün lenf nodu lenfomalarının %15-25'i olarak tahmin edilir (71).

Mediyastinal büyük B hücreli lenfomaların B hücre tipinin, timusun normalde medullada ve ekstraparankimal septada oluşan B hücrelerinden kaynaklandığına inanılır (73-78).

Mediyastinal lenfomalar genellikle iridir ve çoğunlukla bitişik organlara (perikardium, plevra ve akciğere) yayılır (75,79). Lokal invazyon ile vena kava sendromu oluşabilir (80). Bununla birlikte çoğu büyük B hücreli lenfomaların aksine mediyastinal lenfomalar kemik iliğini nadir olarak tutar (%2'ye karşı %17) ve toraks dışına nadir olarak yayılırlar (70,74).

Mediyastinal tümör adipoz dokuyu ve diğer lokal yapıları infiltre eder ve lenf nodu ve timus kalıntılarını içerebilir (70,81,82). Skleroz ince veya kalın bantlar şeklinde olabilir ve hücre yuvaları oluşturabilir. Bu görüntü Hodgkin lenfomanın sklerozan tipini andırabilir ve ayırıcı tanıda problem oluşturabilir.

Tümör hücreleri lokal olarak agresivdir. Mediastinal organları ve torasik duvarı invaze edebilir. Hücre popülasyonu monomorfik veya dağınık olabilir. Predominant lenfoma hücreleri büyük, yuvarlak veya irregüler nükleus, çok sayıda nükleol ve sınırlı, soluk sitoplazmaya sahip olabilirler (70,76,79). Sentroblast ve centrositleri andırabilirler. Mi-

toz siktir. İmmunoblastlar sık olmayarak predominanttır ve sıklıkla sentroblastlar ile dağınıktır (70,74,80-83).

İmmunohistokimya: Mediastinal büyük B hücreli lenfomalar B hücre fenotipindedir. CD19, CD20, CD22, CD79a pozitifdir. Tümörde CD45 ve HLA DR pozitif, CD5 ve CD10 negatifdir. CD30 negatifliği, CD30 pozitif olan Hodgkin lenfomadan ayırimda önemlidir. Ki67 pozitifliği %90'nın üzerindedir (33).

Marginal Zone B Hücreli Lenfomalar

Son yıllarda özellikle Asya'da timusu tutan marginal zone B hücreli lenfoma olgularının arttığı bildirilmiştir (3,84). Birçok hasta Sjögren'li veya Romatoid Artritlidir. Bariz kadın baskınlığı vardır (85-87). Mikroskopik olarak tümör küçük lenfositik ile monositoid hücreler ve plazma hücrelerinin karışımından ibarettir. Belirgin olarak lenfoepitelyal lezyonlar vardır ve kritik formasyonlar olabilir (84).

Primer timik ektranodal marginal zone B hücreli lenfoma predominant olarak sentrosit benzeri ve monositoid görünümlü küçük B hücrelerinden ibarettir.

Makroskopik olarak tümör sıklıkla kapsüllüdür ve kesit yüzeyi gri-beyaz parlak ve multipl değişik boyutta kistler içerir. Bitişik perikard ve plevraya invazyon nadirdir (33).

Histopatolojik olarak normal timik lobuler yapı anormal yoğun lenfoid infiltrat ile etkilenmiştir. Fokal rezidüel Hassal korpüskülleri hala seçilebilir. Epitelle dōşeli çok sayıda kistik alanlar izlenebilir. Lenfoid infiltrat içinde reaktif lenfoid folliküller dağılmıştır. Bu folliküler etrafında ve arasında küçük lenfosit ve sentrosit benzeri hücrelerin proliferasyonu vardır. Sentrosit benzeri hücreler orta büyüklükte düzensiz nükleusa sahiptir. Nükleol ve soluk sitoplazma belirsizdir.

Bu hücreler kistik bölgelerde Hassal korpüskülleri ve timik epiteli yoğun olarak invaze ederek lenfoepitelyal lezyonları oluştururlar. Epitelyal yapılar etrafında monositoid B hücreler ve plazma hücreleri bulunur. Dağınık şekilde sentroblast benzeri hücre veya immunoblastlar sıklıkla bulunur. Diffüz büyük B hücreli lenfomaya transformasyon nadirdir (33, 88).

İmmunohistokimya: Tümör hücreleri B hücre spesifik belirteçler eksprese ederler. CD20, CD79a pozitifdir. CD3, CD5, CD10, CD23, CD43 ve cyclin D1 negatifdir. Bcl-2 pozitifdir (33).

NÖROJENİK TÜMÖRLER

Nörojenik tümörler büyük bir oranda orta ve posterior mediastinumda yerleşen tümörlerdir. Mediastinumun diğer taraflarında da yerleşim gösterirler (33,89,90). Bununla birlikte benign schwannomlar ve malign periferik sinir kılıf tümörleri (ki malign

Triton tümörleri içerir, anlamlı olarak nörofibromatosisli hastalarda görülür) ön mediastende yerleşirler (33,91-93). Bu tümörler sempatik sinir sistemi ve periferik sinir kılıflarından kaynaklananlar olmak üzere iki ana grupta incelenirler (3,94).

Sempatik Sistem Tümörleri

Bu tümörler retroperitoneal bölgede (özellikle adrenal) görülenlerden daha fazla difransiasyon gösterirler. Tümörler sempatik ganglion içeren nöroblastom, ganglionöroblastoma ve ganglionöroma ile ilişkilidir. Nöroblastomlar ve ganglionöroblastomlar nadir olarak timusta görülmekle beraber bu tümörler arka mediastende görülürler (33,95-97). Gerçekte nöroblastom gençlerde arka mediastende görülen en yaygın tümördür. Ganglionöroblastom ve ganglionörom en sık olarak adultlarda meydana gelir (33).

Nöroblastom: Mediasten bu tümör için oldukça nadir lokalizasyondur (3). İntratoraksik yerleşenler çoğunlukla posterior mediasteni sınırlar. Bunlar genellikle primerdir ve paraspinal lokalizasyondaki sinir kökünden kaynaklanırlar.

Semptomlar çoğunlukla kitlenin özefageal motilite ile ilişkili spinal sinirlerin baskısına bağlıdır. Bazı çocuklar opsoclonus-myooclonus ("danseden ayaklar ve danseden gözler") olarak bilinen paraneoplastik sendroma sahip olabilir (98,99). Nöroblastomun rezektable olması çoğu olguda parsiyel veya tam kapsüllü olmasına dayandırılır (100).

Makroskobik olarak incelendiğinde pembe-gri renklidir. Kesit yüzeyi parlak sıklıkla nekroz ve kalsifikasyon odakları ile noktasal kanama alanları içerir (3,98).

Mikroskobik incelemede uniform dağılımlı kromatin içeren belli belirsiz nükleollü olan dar ve eosinofilik sitoplazmalı hücrelerinin tabakalar oluşturmasıyla karakterizedir (98). Mitotik figürler ve karyoreksis oldukça değişkendir ve göze çarpabilir. Bölgesel nekroz ve üzerindeki distrofik kalsifikasyon daha sıklıkla izlenir.

Ganglionöroblastoma: Orta derecede bir tümör olup, çocuklarda bu grup tümörlerin çoğu diferansiye nöroblastom ve immatür ganglionörom ile ilişkilidir (101,102).

Makroskobik olarak nöroblastomdan daha iyi sınırlıdır ve bazen iyi sınırlı kapsül ile çevrilidir. Ganglionöroblastom ve nöroblastomlar posterior lokalizasyondan ziyade anterosüperior mediastende (timus ile daha yakın ilişkili) yerleşimidir (103).

Ganglionöroma: Daha büyük çocuklarda ve adultlarda görülen bu tümör üç tümörün en sık görülenidir (104,105). Makroskobik olarak iyi sınırlı bir kapsüle sahiptir ve genellikle posterior mediastende yerleşir. Kesit yüzeyi sarımsı-gri renkli olup, kistik ve yağlı dejenerasyon bölgeleri içerir. Genellikle nekroz yoktur. Mikroskobik olarak iğsi hücreler ile çok sayıda matür ganglion hücreleri görülür. Görülen iğsi hücreler Schwann hücreleri veya satellit hücreler olarak görülür. Ganglion hücreleri birkaç nukleusa sahip olabilir ve sıklıkla da salkım oluşturabilir. Lenfosit birikimleri görülebilir (3).

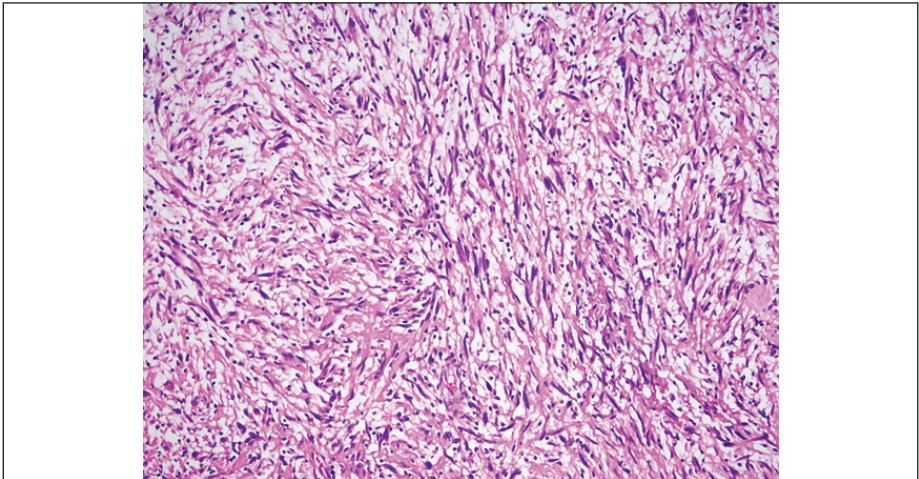
Sempatik sinir sistem tümörlü hastalarda sürvi oranı direkt olarak tümörün diferansiyasyon derecesi ile ilişkilidir. Şu anda torasik neoplazmlar onların retroperitoneal karşılıklarından daha iyi diferansiye olmaya meyillidirler (3, 106, 107). Torasik nöroblastom olgularında santral sinir sisteminde relapslar oluşur (108). Ganglionörom olgularının tümünde yeterli eksizeyon tedaviyi etkiler (3).

Periferel Sinir Kılıfı Tümörleri

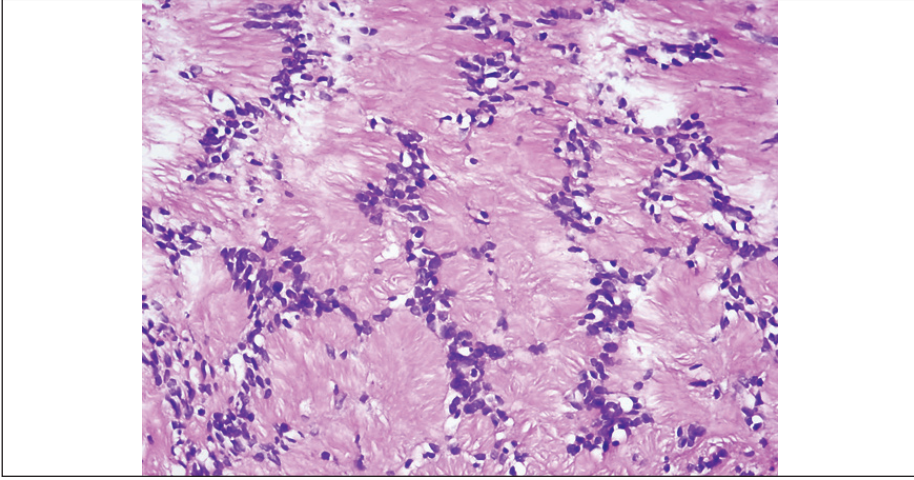
Nörofibroma: Mediasten dışı lokalizasyonlarda çoğunlukla kapsülsüz iken mediastende sıklıkla fibröz kapsül ile çevrilidir. Ancak kapsül varlığı ayırıcı özellik olarak kullanılmaz. Bu tümörlerde aşırı derecede büyük basit regresif değişiklikler, yağlı dejenerasyon, hemoraji ve kistik formasyon görülebilir (**Resim 12**) (3).

Schwannomlar da belirgin kistik ve regeneratif değişiklikler gösterir. Bazı schwannomlar oldukça selülerdir, biraz pleomorfik ve mitotik aktivite göstererek sarkom ile karışabilirler (3,109,110). Benign periferel sinir kılıfı tümörleri genellikle asemptomatik olup, insidental olarak radyolojik göğüs muayenesinde rastlanırlar. Bu tümörlerde en iyi tedavi küratif eksizeyondur (**Resim 13**) (3).

Mediasteninin malign periferel sinir kılıfı tümörleri (MPST) de novo veya daha yaygın olarak Nörofibromatosis tip I zemininde gelişirler (3,111,112). Malign transformasyonun başlangıcındaki değişim mikroskobik olarak zorlukla anlaşılabilir. Selülaritede hafif artış olabilir. Belirgin malign değişikliklerde tümör hücreleri acıip şekilli olur ve öncülünün nörofibrom olduğunu tanımak imkansızlaşır (3).



Resim 12. Nörofibrom (H&E, x200).



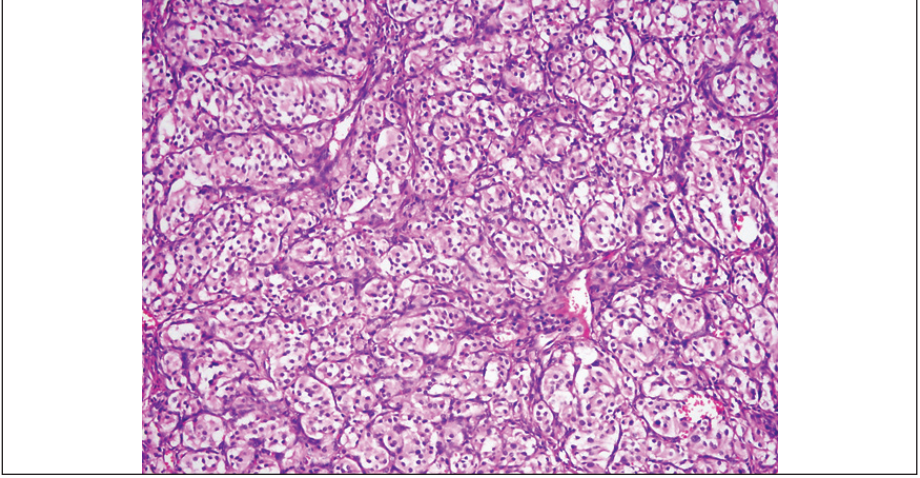
Resim 13. Schwannoma (H&E, x400).

MEDİYASTİNAL PARAGANGLİOMALAR

Mediyastinal paragangliomalar nadir görülürler. Mediyastinal tümörlerin geniş bir serisinde görülme oranı 0.3 olarak bildirilmiştir (113). Çoğu mediyasten kısmında aortikopulmoner paraganglioma ile birliktedir ve böylece anteriosüperior mediastinumda kalbin tabanına yakın yer alırlar. Diğerleri mediyastinal aortikosempatik paragangliadan kaynaklanır ve kostovertebral sulkus boyunca posteriora oluşurlar (3). Bu tümörlerin çoğunluğu nonfonksiyoneldir. Ancak özellikle sempatik sistemle ilişkili olanları hipertansiyona neden olabilir ve ekstraadrenal feokromasitom olarak bilinir (114).

Bazı mediyastinal paragangliomalar, pulmoner hamartomlar ve gastrointestinal malign stromal tümörler (GIST) ile birlikte Carney triadının bir komponenti olarak meydana gelebilir (115). Makroskobik olarak kırmızı-pembe veya kahverenkli kitlelerdir. Sıklıkla hemoraji ve nekroz odakları içerirler. Lezyonların çoğu kapsülsüz veya kısmi olarak fibröz kapsüle sahiptir. Aortikopulmoner paragangliomalar bitişik intratorasik organları infiltre etmeye meyillidir (**Resim 14**) (116,117).

Makroskobik olarak belirgin fibröz septalar ile çevrili kabaca eşit hücre yuvalarından oluşurlar. Bu hücre grupları "Zellballen" olarak adlandırılır (98,118). Tümör hücre nükleusları yuvarlak ve fuziforma değişir ve ekstrem olarak köşeli ve pleomorfiktir. Nükleus kromatini dağınık veya veziküler olabilir. Nükleoller değişken derecede belirgindir. Mitozlar genellikle görülmez ancak bazı olgularda nadir olarak görülebilir. Sitoplazma granüler, eozinofilik veya amfofilik olabilir ve sıklıkla hyalin globül içerir (98,119). Histokimyasal metod argirofiliyi Churukien-Schcak veya Grimelius metod ile gösterebilir (98,120,121).



Resim 14. Paraganglioma (H&E, x200).

İmmunohistokimyasal olarak keratin ve EMA negatiftir. Bu neoplazmlar nöroflament protein veya vimentin eksprese ederler (120). S-100 “sustentaküler” hücrelerde pozitiftir (122).

MEZENKİMAL TÜMÖRLER

Mediastende mezenkimal tümörler çok fazla çeşitliliğe sahip olmakla birlikte nadir görülürler (3).

Lipom: Mediastende en sık görülen benign tümörlerden biridir (3). Bunlar anterior, orta ve posterior mediasten, perikard ve göğüs duvarının derin yumuşak dokuları ve parietal plevrayı tutabilir (98,123-125). Sıklıkla çok büyüktürler ve diyafragmanın üstünde lokalizedirler. Obezitede, Cushing hastalığı veya steroid tedavisinde oluşan matür adipöz doku birikimi olan lipomatozisten ayırıcı tanısının yapılması gerekir (126).

Lenfanjiom (Kistik higroma): Mediastende en sık görülen tümörlerden biridir. Çoğu olgu çocukların anterosuperior mediasteninde görülür (127). Mediastende bazı bulguları oluşturabilirler. Makroskopik olarak bu lezyonlar ödematöz, kapsülsüz, değişik boyutta beyaz-gri renklidir. Mikroskopik olarak endotel ile döşeli irregüler şekilli vasküler boşluklardır. Arada fibroblastik ve kollajenöz stroma vardır (128,129).

Hemangiom: Adullarda genellikle kavernöz tipi mevcuttur. Mikroskopik olarak çok sayıda septa ile çevrili dilate damar yapıları endotel ile döşelidir. Arada kalsifikasyon odakları, fokal trombüsler ve kolesterol granülomları görülebilir. Eksizyon genellikle tedavi edicidir (3,130).

Leiomyom: Vasküler yapılardan kaynaklanan bu tümör nadir olarak görülür (131).

Soliter fibröz tümör: En iyi plevral neoplasm olarak bilinen soliter fibröz tümör mediastende nadir olarak görülmektedir (98,132-134). Bu lezyonlar göğüs radyografisinde ya insidental olarak bulunur veya yapısal yer değişimlere bağlı nonspesifik semptomlar ile görülebilir (132,133).

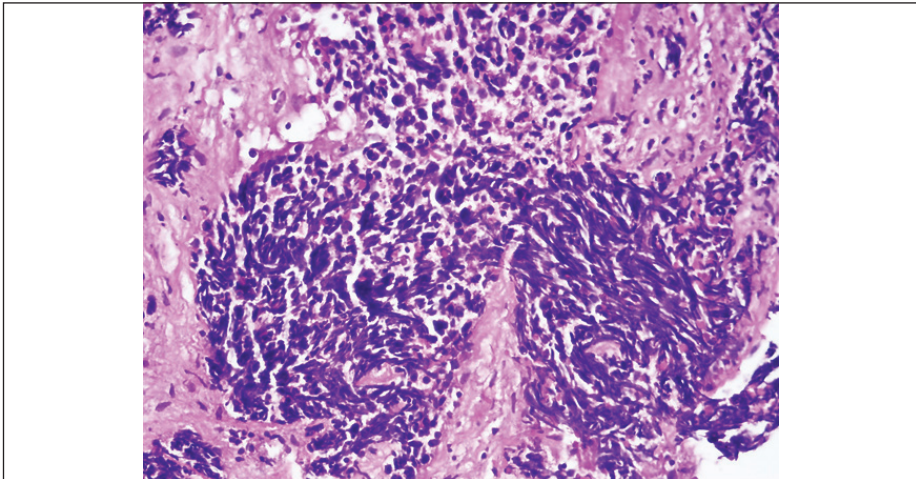
Makroskobik olarak iğsi hücrelerin oluşturduğu yoğun kollajen matrix vardır. İnterselülüler stroma fibrohyalinize karakterde olup, keloide benzer. Tümör damardan zengindir ve damarlar irregüler dallanır (132,133). Mitoz nadirdir. Spontan nekroz yoktur. İmmunohistokimyasal olarak vimentin ve CD34 pozitiftir (134-136).

Liposarkom: Malign mezenkimal tümörler arasında predominanttır (137). Bazen multisentrik hastalığın bulgusu olarak kalçada veya retroperitonun lipomları ile bağlantılı olarak görülebilir. Mediasteninin liposarkomları iyi diferansiye tümörlerdir. Bazen dediferansiye bölgeler eşlik eder (138).

Sinovyal sarkom: Mediastende primer olarak görülebilir. Morfolojik görüntüsü ekstremitelerde görülenle aynıdır (139). Bifazik, monofazik ve kötü diferansiye tipleri vardır (140-142). Ayrıca, daha seyrek olarak rabdomyom (143), leiomyosarkom (144) rabdomyosarkom (145,146), kondrosarkom (147) alveolar softpart sarkom (148) ve yumuşak dokunun dev hücreli tümörü (149) görülebilir.

METASTATİK TÜMÖRLER

Mediastende bazı metastatik tümörler hem klinik hem de radyolojik olarak primer mediastinal neoplasmaları andırabilir. Akciğerin küçük hücreli indiferansiye karsinomu



Resim 15. Mediastende akciğerin küçük hücreli karsinom metastazı (H&E, x400).

en güzel örnektir. Bu, küçük radyolojik olarak tesbit edilemeyen bronşial lezyon mediastende büyük bir kitle olarak karşımıza çıkabilir.

Direkt mediastinal yayılım, plevraya, özefagusa, göğüs duvarına, vertebraya veya trakeya olabilir. Mediastene metastaz yapan diğer tümörler de primer neoplazmlar ile karışabilir (3). Bazen meme, tiroid, nazofarinks, larinks, böbrek, prostat, over (multilobuler timik kiste benzer) testiküler germ hücreli tümörler ve malign melanom ile karışabilir (3,15-153).

KAYNAKLAR

1. Gezer S. Mediasteninin cerrahi anatomisi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1(3);197-198 .
2. Moore KL. *Clinically oriented anatomy*. Baltimore: Williams&Wilkins 1992: 79-80.
3. Ackerman's and Rosai; *Surgical Pathology*. Mosby Elsevier. 10 th ed.2011: Chapter 8, p;437-487.
4. Raymond DP, Daniel TM. Mediastinal Anatomy and Mediastinoscopy. In Sellke FW, del Nido PJ, Swanson SJ, ed. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest, 7th ed*. Philadelphia: Saunders;2005: Chapter 39.
5. Kılıç D. Mediasteninin Akut ve Kronik Enfeksiyonları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* doi:10.5152/tcb.2011-13.
6. Yazıcı ÜE, Çelik A. Mediastinal Kistik Lezyonlar. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* doi:10.5152/tcb.2011-14.
7. Aktoğu S, Yuncu G, Halilçolar H, Ermete S, ve ark. Bronchogenic cysts: clinicopathological presentation and treatment. *Eur Respir J*. 1996;9:2017-21.
8. Turkyılmaz A, Eroglu A, Subasi M, Findik G. Intramural esophageal bronchogenic cysts: a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2007;20:461-5.
9. Zhang KR, Jia HM, Pan EY, Wang LY. Diagnosis and treatment of mediastinal enterogenous cysts in children. *Chin Med Sci J*. 2006;21:201-3.
10. Köster B, Emons D, Kunath U, Födisch HJ. Neurenteric cyst of the mediastinum-case report and review of the literature. *Klin Padiatr*. 1987;199:1-8.
11. Alrabeeah A, Gillis DA, Giacomantonio M, Lau H. Neurenteric cysts-a spectrum. *J Pediatr Surg*. 1988;23:752-4.
12. Rizalar R, Demirbilek S, Bernay F, Gürses N. A case of a mediastinal neurenteric cyst demonstrated by prenatal ultrasound. *Eur J Pediatr Surg*. 1995;5:177-9.
13. Sarihan H, Cay A, Unal M, Erçin C, ve ark. Neurenteric cyst. A case report. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1995;36:353-5.
14. Lillie WI, McDonald JR, Clagett T. Pericardial celomic cysts and pericardial diverticula; a concept of etiology and report of cases. *J Thorac Surg*. 1950;20:494-504.
15. Kutlay H, Yavuzer I, Han S, Cangir AK. Atypically located pericardial cysts. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:2137-9.
16. Klein DL. Pleural cyst of the mediastinum. *Br J Radiol*. 1978;51:548-9.
17. Chetty R, Reddi A. Rhabdomyomatous multilobular thymic cyst. *Am J Clin Pathol*. 2003;119:816-21.

18. Uludag M, Isgor A, Yetkin G, Atay M, Kebudi A, Akgun I. Supernumerary ectopic parathyroid glands. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma localized by preoperative single photon emission computed tomography and intraoperative gamma probe application. *Hormones (Athens)*. 2009;8:144-9.
19. Mori M, Kidogawa H, Isoshima K. Thoracic duct cyst in the mediastinum. *Thorax*. 1992;47:325-6.
20. Pramesh CS, Deshpande MS, Pantvaidya GH, Sharma S, et al. Thoracic duct cyst of the mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9:264-5.
21. De Santis M, Martins V, Fonseca AL, Santos O. Large mediastinal thoracic duct cyst. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:138-9.
22. Karnak I, Ciftci AO, Tanyel FC. Hydatid cyst: an unusual etiology for a cystic lesion of the posterior mediastinum. *J Pediatr Surg*. 1998;33:759-60.
23. Rakower J, Milwidsky H. Primary mediastinal echinococcosis. *Am J Med*. 1960;29:73-83.
24. Rasmussen LD, Madsen KM. Tuberculous cysts of the mediastinum. *Radiologe*. 1990;30:299-300.
25. Shah BC, Ravichand CS, Juluri S, et al. Ectopic thyroid cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;13:122-4.
26. Enön S. Mediyasteninin endokrin tümörleri. doi:10.5152/tcb.2011.22.
27. Dervişoğlu S. Timus ve aksidental atrofi. *Türk Patoloji Dergisi* 8-1:67-70(1992).
28. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, Ito T, Wang YH, Cao W, Liu YJ. Nature. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. 2005 Aug 25;436(7054):1181-5.
29. Tunacı A. Radiology of Thymus. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* .doi:10.5152/tcb.2012.07.
30. Wakely Jr, Suster S. Langerhans' cell histiocytosis of the thymus associated with multilocular thymic cyst. *Hum Pathol*. 2000 Dec;31(12):1532-5.
31. Fırat P, Ağan M; Pathology of Thymic Epithelial tumours. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* doi:10.5152/tcb.2012.08.
32. Müller-Hermelink HK, Engel P, Kuo TT, et al. Tumours of the thymus: Introduction. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 148-51.*
33. Marx A, Ströbel Ph, Zettl A, et al. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 152-3.*
34. Ventuna F, Anile M, Diso D, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*;2010;37:13-25.
35. Aydiner A, Toker A, Sen F, et al. Association of clinical and pathological variables with survival in thymoma. *Med Oncol* 2011. [Epub ahead of print]
36. Fukayama M, Hishima T, Fujii T, et al. Squamous cell carcinoma. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 172-74.*
37. Lauriola L, Erlandson RA, Rosai J. Neuroendocrine Differentiation is a Common Feature of Thymic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1059-66.

38. Marx A, Shimosato Y, Kuo TT, et al. Thymic neuroendocrine tumours. In Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, ed. *Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*, World Health Organization of Tumours, Lyon: IARC Press; 2004: 188-95.
39. Damadoğlu E, Salturk C, Takir HB, Ertugrul M, Yilmaz A. Mediastinal thymolipoma: an analysis of 10 cases. *Respirology*, 2007 Nov;12(6):924-7.
40. Yüksel C. Mediastinal germ hücreli tümörlerinde multimodal tedavi. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* .doi:10.5152/tcb.2011.21.
41. Murray M, Amin F, Shah S, Cooper S. Mature teratoma of the thymus *BMJ Case Reports* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-010127 .
42. Romagnani E, Gallerini E, Cavalli F, Mediastinal mature teratoma with an immature component-what about the treatment? *Ann Oncol* (2006) 17 (10): 1602-1604. doi: 10.1093.
43. Moran CA, Suster S, Koss MN, Primary germ cell tumors of the mediastinum: III. Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum-a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer*. 1997 Aug 15; 80(4): 699-707.
44. Simpson I, Campbell PE: Mediastinal masses in childhood. A review from a paediatric pathologist's point of view. *Prog Pediatr Surg* 1991; 27:92-126.
45. Van Heerden JA, Harrison Jr EG, Bernatz PE, Kiely JM: Mediastinal malignant lymphoma. *Chest* 1970; 57:518-529.
46. Aroor AR1, Prakasha S R2, Seshadri S3, S T4, Raghuraj U5. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb;8(2):77-80.
47. Aroor AR1, Prakasha S R2, Seshadri S3, S T4, Raghuraj U5. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res*. 2014 Feb;8(2):77-80.
48. Bonfiglio TA, Dvoretzky PM, Pisciolli F, dePapp EW, Patten Jr SF: Fine needle aspiration biopsy in the evaluation of lymphoreticular tumors of the thorax. *Acta Cytol* (Baltimore) 1985; 29:548-553.
49. Spits H, Blom B, Jaleco AC, Weijer K, Verschuren MC, van Dongen JJ, Heemskerk MH, Res PC (1998). Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cells. *Immunol Rev* 165: 75-86.
50. Bernard A, Boumsell L, Reinherz EL, Nadler LM, Ritz J, Coppin H, Richard Y, Valensi F, Dausset J, Flandrin G, Lemerle J, Schlossman SF (1981). Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 57:1105-1110.
51. Pittaluga S, Uppenkamp M, Cossman J (1987). Development of T3/T cell receptor gene expression in human pre-T neoplasms. *Blood* 69: 1062-1067.
52. Addis BJ, Isaacson PG (1986). Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology* 10: 379-390.
53. Isaacson PG, Norton AJ, Addis BJ (1987). The human thymus contains a novel population of B lymphocytes. *Lancet* 2: 1488-1491.
54. Inagaki H, Chan JK, Ng JW, Okabe M, Yoshino T, Okamoto M, Ogawa H, Matsushita H, Yokose T, Matsuno Y, Nakamura N, Nagasaka T, Ueda R, Eimoto T, Nakamura S (2002). Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid

- tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features. *Am J Pathol* 160: 1435-1443.
55. Keller AR, Castleman B: Hodgkin's disease of the thymus gland. *Cancer* 1974; 33:1615-1623.
 56. Anagnostaki L, Krag Jacobsen G, Horn T, Sengelov L, Braendstrup O (1992). Melanotic neuroectodermal tumour as a predominant component of an immature testicular teratoma. Case report with immunohistochemical investigations. *APMIS* 100: 809-816.
 57. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H (2000). European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 96: 1889-1899.
 58. Hjalgrim H, Askling J, Sorensen P, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1522.
 59. Grulich AE, Li Y, McDonald A, et al, Rates of non-AIDS- defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS*. 2002;16:1155-61.
 60. Keller AR, Castleman B (1974). Hodgkin's disease of the thymus gland. *Cancer* 33: 1615-1623.
 61. Krugmann J, Feichtinger H, Greil R, Fend F (1999). Thymic Hodgkin's disease-a histological and immunohistochemical study of three cases. *Pathol Res Pract* 195: 681-687.
 62. Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG (1991). Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol* 139: 701-707.
 63. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Franklin J, Tesch H, Paulus U, Werner M, Diehl V, Georgii A (1997). Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* 151: 1123-1130.
 64. Rudiger T, Ott G, Ott M, Muller-Deubert S, Muller-Hermelink HK (1998). Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and paragranuloma by paraffin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 22: 1184-1191.
 65. Pinkus GS, Pinkus JL, Langhoff E, Matsumura F, Yamashiro S, Mosialos G, Said JW (1997). Fascin, a sensitive new marker for Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. Evidence for a dendritic or B cell derivation? *Am J Pathol* 150: 543-562.
 66. Ha K, Minden M, Hozumi N, Gelfand EW: Phenotypic heterogeneity at the DNA level in childhood leukemia with a mediastinal mass. *Cancer* 1985; 56:509-513.
 67. Karube K, Ohshima K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Suefuji H, Suzumiya J, Harada M, Kikuchi M: Non-B, non-T neoplasms with lymphoblast morphology. Further clarification and classification. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1366-1374.
 68. Quintanilla-Martinez L, Zukerberg LR, Harris NL: Prethymic adult lymphoblastic lymphoma. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:1075-1084.
 69. Koita H, Suzumiya J, Ohshima K, Takeshita M, Kimura N, Kikuchi M, Kono M: Lymphoblastic lymphoma expressing natural killer cell phenotype with involvement of the mediastinum and nasal cavity. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:242-248.
 70. Soslow RA, Baergen RN, Warnke RA: B-Lineage lymphoblastic lymphoma is a clinicopathologic entity distinct from other histologically similar aggressive lymphomas with blastic morphology. *Cancer* 1999; 85:2648-2654.

71. Lichtenstein AK, Levine A, Taylor OR, et al. Primary mediastinal lymphoma in adults. *Am J Med* 1980;68:509-514.
72. Graham M. Non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Ann* 1988;17:192-203.
73. Levitt LJ, Aisenberg AC, Harris NL, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mediastinum. *Cancer* 1982;50:2486-2492.
74. Addis BJ, Isaacson PG. Large cell lymphoma of the mediastinum: a B-cell tumour of probable thymic origin. *Histopathology* 1986;10:379-390.
75. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathological study of 141 cases compared with 916 nonmediastinal large B-cell lymphomas, a GELA (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte) study. *Am J Surg Pathol* 1996;20:877-888.
76. Paulli M, Strater J, Gianelli U, et al. Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its histomorphologic spectrum based on 109 cases. *Hum Pathol* 1999;30:178-187.
77. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization. Lyon, France: IARC Press, 2001.
78. Payne CM, Grogan TM, Spier CM. Lymphomas of the mediastinum. *Ultrastruct Pathol* 1991;15:439-474.
79. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495-515.
80. Shipp MA, Aquino SL, Harris NL. Case 12-2005: A 30-year old woman with a mediastinal mass. *N Engl J Med* 2005;352:1697-1704.
81. Lamarre L, Jacobsen JO, Aisenberg AC, et al. Primary large cell lymphoma of the mediastinum: a histologic and immunophenotypic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:730-739.
82. Perrone T, Frizzera G, Rosai J. Mediastinal diffuse large cell lymphoma with sclerosis: a clinicopathological study of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1986;10:176-191.
83. Suster S, Moran CA. Pleomorphic large cell lymphomas of the mediastinum. *Am J Surg Pathol* 1996;20:224-232.
84. Davis RE, Dorfman RF, Warnke RA. Primary large-cell lymphoma of the thymus: a diffuse B-cell neoplasm presenting as primary mediastinal lymphoma. *Hum Pathol* 1990;21:1262-1268.
85. Inagaki H, Chan JK, Ng JW, Okabe M, Yoshino T, Okamoto M, Ogawa H, Matsushita H, Yokose T, Matsuno Y, Nakamura N, Nagasaka T, Ueda R, Eimoto T, Nakamura S. Primary thymic extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type exhibits distinctive clinicopathological and molecular features. *Am J Pathol* 2002, 160: 1435-1443.
86. Takagi N, Nakamura S, Yamamoto K, Kunishima K, Takagi I, Suyama M, Shinoda M, Sugiura T, Oyama A, Suzuki H, Koshikawa T, Kontani K, Ueda R, Takahashii T, Ariyoshi Y, Suchi T: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the thymus of a patient with Sjögren's syndrome. *Cancer* 1992; 69:1347-1355.
87. Yamasaki S, Matsushita H, Tanimura S, Nakatani T, Hara S, Endo Y, Hara M: B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the thymus: a report of two cases with a background of Sjögren's syndrome and monoclonal gammopathy. *Am J Surg Pathol* 1998; 29:1021-1024.
88. Yokose T, Kodama T, Matsuno Y, Shimosato Y, Nishimura M, Mukai K: Low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in the thymus of a patient with rheumatoid arthritis. *Pathol Int* 1998; 48:74-81.

89. Lorscheid RB, Pinkus GS, Shahsafaei A, Dorfman DM (2000). Primary marginal zone lymphoma of the thymus. *Am J Clin Pathol* 113: 784-791.
90. Perez CA, Vietti T, Ackerman LV, Eagleton MD, Powers WE. Tumors of the sympathetic nervous system in children. An appraisal of treatment and results. *Radiology* 1967, 88: 750-760.
91. Talerman A, Gratama S. Primary ganglioneuroblastoma of the anterior mediastinum in a 61-year-old woman. *Histopathology* 1983, 7: 967-975.
92. Saitoh Y, Ohsako M, Umemoto M, Kohdera U, Okamura A, Imamura H (1995). [A case of primary mediastinal teratocarcinoma in a young girl]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 43: 104-108.
93. Sakaguchi N, Sano K, Ito M, Baba T, Fukuzawa M, Hotchi M (1996). A case of von Recklinghausen's disease with bilateral pheochromocytoma-malignant peripheral nerve sheath tumors of the adrenal and gastrointestinal autonomic nerve tumors. *Am J Surg Pathol* 20: 889-897.
94. Soulamy S, Chraïbi S, Ait Ben Hammou C, Haddani J, Louahia S, Chraïbi N (1995). [Mediastinal malignant schwannoma disclosed by pericardial tamponade in von Recklinghausen disease]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 44: 418-421.
95. Simpson I, Campbell PE: Mediastinal masses in childhood. A review from a paediatric pathologist's point of view. *Prog Pediatr Surg* 1991; 27:92-126.
96. Asada Y, Marutsuka K, Mitsukawa T, Kuribayashi T, Taniguchi S, Sumiyoshi A (1996). Ganglioneuroblastoma of the thymus: an adult case with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Hum Pathol* 27: 506-509.
97. Talerman A, Gratama S (1983). Primary ganglioneuroblastoma of the anterior mediastinum in a 61-year-old woman. *Histopathology* 7: 967-975.
98. Wick MR, Rosai J (1991). Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 8: 35-51.
99. Wick MR: *The Mediastinum*. Mills SE (Editor). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 1120-1177.
100. Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, et al. Neuroblastoma: the Joint Center for Radiation Therapy/ Dana Farber Center Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984; 2:719-732.
101. Swanson PE. Soft tissue neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:14-34.
102. Adam A, Hochholzer L: Ganglioneuroblastoma of the posterior mediastinum. A clinicopathologic review of 80 cases. *Cancer* 1981; 47:373-381.
103. Saenz NC, Schnitzer JJ, Eraklis AE, Hendren WH, Grier HE, Macklis RM, Shamberger RC: Posterior mediastinal masses. *J Pediatr Surg* 1993; 28:172-176.
104. Nagashima Y, Miyagi Y, Tanaka Y, Miyashita A, Shigematsu S, Aoki I, Nakatani Y, Misugi K: Adult ganglioneuroblastoma of the anterior mediastinum. *Pathol Res Pract* 1997; 193:727-732.
105. King RM, Telander RL, Smithson WA, Banks PM, Han M-T: Primary mediastinal tumors in children. *J Pediatr Surg* 1982; 17:512-520.
106. Simpson I, Campbell PE: Mediastinal masses in childhood. A review from a paediatric pathologist's point of view. *Prog Pediatr Surg* 1991; 27:92-126.
107. Carachi R, Campbell PE, Kent M: Thoracic neural crest tumors. A clinical review. *Cancer* 1983; 51:949-954.

108. Young DG: Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma. *J Pediatr Surg* 1983; 18:37-41.
109. Kellie SJ, Hayes FA, Bowman L, Kovnar EH, Langston J, Jenkins III JJ, Pao WJ, Ducos R, Green AA: Primary extracranial neuroblastoma with central nervous system metastases. Characterization by clinicopathologic findings and neuroimaging. *Cancer* 1991; 68:1999-2006.
110. Lodding P, Kindblom LG, Angervall L, Stenman G: Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 29 cases. *Virchows Arch [A]* 1990; 416:237-248.
111. White W, Shiu MH, Rosenblum MK, Erlandson RA, Woodruff JM: Cellular schwannoma. A clinicopathologic study of 57 patients and 58 tumors. *Cancer* 1990; 66:1266-1275.
112. Ackerman LV, Taylor FH. Neurogenous tumors within the thorax. A clinical pathologic evaluation of forty-eight cases. *Cancer* 1951, 4: 669-691.
113. Kourea HP, Bilsky MH, Leung DHY, Lewis JJ, Woodruff JM. Subdiaphragmatic and intrathoracic paraspinal malignant peripheral nerve sheath tumors: a clinicopathologic study of 25 patients and 26 tumors. *Cancer* 1998, 82: 2191-2203.
114. Wychulis AR, Payne WS, Clagett OT, et al. Surgical treatment of mediastinal tumors: a 40-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971;62:379-392.
115. Ogawa J, Inoue H, Koide S, Kawada S, Shohtsu A, Hata J: Functioning paraganglioma in the posterior mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:507-510.
116. Blei E, Gonzalez-Crussi F: The intriguing nature of gastric tumors in Carney's triad. *Cancer* 1992; 69:292-300.
117. Odze R, Begin LR. Malignant paraganglioma of the posterior mediastinum. *Cancer* 1990; 65:564-69.
118. Olson JL, Salyer WR. Mediastinal paraganglioma (aortic body tumor): a report of four cases, and a review of the literature. *Cancer* 1978;41:2405-2412.
119. Glenner GG, Grimley PM. Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). In *Atlas of Tumor Pathology. Series 2, Fascicle 9. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1974.*
120. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, et al. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990;21:1168-1180.
121. Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:
122. Rosai J, Mettler EA. Chemodectoma of the mediastinum. *Rev Assoc Med Arg* 1965;79: 242-246.
123. Schroder HD, Johannsen L. Demonstration of S100 protein in sustentacular cells of pheochromocytomas and paragangliomas. *Histopathology* 1986;10:1023-1033.
124. Sarama RF, DiGiacomo WA, Safirstein BH. Primary mediastinal lipoma. *J Med Soc NJ* 1981; 78:901-902.
125. Politis J, Funahasi A, Gehlsen JA, et al. Intrathoracic lipomas: report of three cases and review of the literature, with emphasis on endobronchial lipoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:550-556.
126. Pachter MR, Lattes R: Mesenchymal tumors of the mediastinum. *Cancer* 1963; 16:74-94.95-107; 108-117

127. Homer MJ, Wechsler RJ, Carter BL: Mediastinal lipomatosis. CT confirmation of a normal variant. *Radiology* 1978; 128:657-661.
128. Brown LR, Reiman HM, Rosenow III EC, Gloviczki PM, Divertie MB: Intrathoracic lymphangioma. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:882-892.
129. Pachter MR, Lattes R. Mesenchymal tumors of the mediastinum. III. Tumors of lymph vascular origin. *Cancer* 1963;16:108-117.
130. Swanson PE. Soft tissue neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 1991;8:14-34.
131. Svane H, Ottosen P: Cavernous haemangioma of the mediastinum. A rare tumor form. *Acta Chir Scand* 1960; 118:405-408.
132. Shaffer K, Pugatch RD, Sugarbaker DJ: Primary mediastinal leiomyoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:301-302.
133. Witkin GB, Rosai J. Solitary fibrous tumor of the mediastinum: a report of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13:547-557.
134. Balassiano M, Reichert N, Rosenman Y, et al. Localized fibrous mesothelioma of the mediastinum devoid of pleural connections. *Postgrad Med J* 1989;65:788-790.
135. Hanau CA, Miettinen M. Solitary fibrous tumor: histological and immunohistochemical spectrum of benign and malignant variants presenting at different sites. *Hum Pathol* 1995; 26:440-449.
136. Wick MR, Manivel JC, Swanson PE. Contributions of immunohistochemistry to the diagnosis of soft tissue tumors. *Prog Surg Pathol* 1988;8:197-249.
137. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura: a clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989;13: 640-658.
138. Klimstra DS, Moran CA, Perino G, Koss MN, Rosai J: Liposarcoma of the anterior mediastinum and thymus. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:782-791.
139. Hartel PH, Fanburg-Smith JC, Frazier AA, Galvin JR, Lichy JH, Shilo K, Franks TJ: Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of sixty cases and comparison with five prior series. *Mod Pathol* 2007; 20:760-769.
140. Witkin GB, Rosai J: A biphasic tumor of the mediastinum with features of synovial sarcoma. A report of four cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:490-499.
141. Bégueret H, Galateau-Salle F, Guillou L, Chetaille B, Brambilla E, Vignaud JM, Terrier P, Groussard O, Coindre JM. Primary intrathoracic synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 40 t(X;18)-positive cases from the French Sarcoma Group and the Mesopath Group. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 339-346
142. Hahn HP, Fletcher CD: Primary mediastinal liposarcoma: clinicopathologic analysis of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1868-1874.
143. Suster S, Moran CA: Primary synovial sarcomas of the mediastinum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:569-578.
144. Sidhu J, Nicolas MM, Taylor W: Mediastinal rhabdomyoma: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2002; 10:313-318.
145. Chen W, Chan CW, Mok CK: Malignant fibrous histiocytoma of the mediastinum. *Cancer* 1982; 50:797-800.

146. Begin LR, Schurch W, Lacoste J, Hiscott J, Melnychuk DA: Glycogen-rich clear cell rhabdomyosarcoma of the mediastinum. Potential diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:302-308.
147. Suster S, Moran CA, Koss MN: Rhabdomyosarcomas of the anterior mediastinum. Report of four cases unassociated with germ cell, teratomatous, or thymic carcinomatous components. *Hum Pathol* 1994; 25:349-356.
148. Fu K, Moran CA, Suster S: Primary mediastinal giant cell tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of two cases. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6:100-105.
149. Flieder DB, Moran CA, Suster S: Primary alveolar soft-part sarcoma of the mediastinum: a clinicopathological and immunohistochemical study of two cases. *Histopathology* 1997; 31:469-473.
150. Suster S, Moran CA: Malignant cartilaginous tumors of the mediastinum: clinicopathological study of six cases presenting as extraskelatal soft tissue masses. *Hum Pathol* 1997; 28:588-594.
151. Daly BD, Leung SF, Cheung H, Metreweli C: Thoracic metastases from carcinoma of the nasopharynx. High frequency of hilar and mediastinal lymphadenopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:241-244.
152. Lindell MM, Doubleday LC, Von Eschenbach AC, Libshitz HI: Mediastinal metastases from prostatic carcinoma. *J Urol* 1982; 128:331-334.
153. McLoud TC, Kalisher L, Stark P, Green R: Intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131:403-407.
154. Moran CA, Suster S, Silva EG: Low-grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocular thymic cysts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:496-499.