



جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التشريح المرضي و الخلويات المرضية

دراسة مناعية نسيجية لأورام الغدة الصعترية

بحث علمي أعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في التشريح المرضي و الخلويات المرضية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

محمد إياد الشطي

برئاسة

الأستاذة الدكتورة

لينا الحفار

أعدّ الدراسة

د. سليمان خليل

الإهداء

إلى كل الذين نجا في قلوبهم طفل صغير من الأمل..... و حب الحياة

في هذا الزمن الذي بهتف للحياة اموت!

دمشق 2013-03-28

مخطط البحث

- القسم الأول: الدراسة النظرية

9	مقدمة
9	لمحة جنينية
9	لمحة وظيفية
10	لمحة تشريحية
10	لمحة نسيجية
11	الخلايا النشروية
11	جسيمات هاسال
11	الخلايا التيموسية اللمفية
11	الأنماط الخلوية الأخرى
12	الآفات السليمة
12	الكيسات التيموسية
12	فرط التنسج التيموسي الحقيقي
12	فرط التنسج التيموسي الجرابي
12	الورم الشحمي التيموسي
13	أورام التيموس
13	التيمومات و السرطانة التيموسية
13	الوبائيات
13	السببيات
13	لمحة سريرية
13	الفحص العياني
14	نسيجيا
14	التصنيف النسيجي
14	التيمومات
16	لمحة عن التصنيفات الأخرى التي مازالت معتمدة في بعض المراكز
18	تدريج الخباثة
18	تصنيف TNM و مرحلة الورم
20	التيموما A
21	التيموما AB
22	التيموما B1
23	التيموما B2
24	التيموما B3
25	تحت الأنماط النادرة
25	التيموما ذات الكشم الخلوي
26	السرطانة التيموسية
26	السرطانة التيموسية شائكة الخلايا
27	السرطانة التيموسية القاعدانية
28	السرطانة التيموسية المخاطية البشرانية

28.....	السرطانة التيموسية الشبيهة بالورم الظهاري اللمفي
29.....	السرطانة التيموسية الساركوماتية
29.....	السرطانة التيموسية نيرة الخلايا
30.....	السرطانة التيموسية الحليمية
31.....	السرطانة التيموسية غير الحليمية
31.....	السرطانة التيموسية مع إفشاء (15;19)t
31.....	السرطانة غير المتميزة في التيموس
32.....	أورام التيموس العصبية الصماوية
33.....	السرطانة التيموسية العصبية الصماوية جيدة التمايز
35.....	السرطانة التيموسية العصبية الصماوية سيئة التمايز
35.....	التشخيص التفريقي و الإنذار للأورام العصبية الصماوية التيموسية
36.....	مناخيا

- القسم الثاني: الدراسة العملية

41.....	ملخص الدراسة
42.....	أهمية البحث
42.....	المرضى و طرق البحث
43.....	طريقة التلوين المناعي
43.....	الواسمات المناعية النسيجية المستخدمة في الدراسة
44.....	نتائج الدراسة
44.....	توزيع العينات بحسب الجنس
45.....	توزيع الحالات حسب النمط
46.....	توزيع الحالات حسب العمر
47.....	الدراسة النسيجية المورفولوجية و دراسة المرحلة الورمية للعينات حسب تصنيف ماساووكا المعدل
49.....	نتائج التلوينات المناعية
51.....	أمثلة من الحالات المدروسة
57.....	المقارنة مع الدراسات العالمية
57.....	المقارنة مع دراسة Chen G, Marx A, Wen-Hu C و فريقهم
57.....	المقارنة مع دراسة التي أجراها فريق Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, Kadota Y, Tateyama H, Eimoto T, Matsuda H. في جامعة أوساكا في اليابان
59.....	المقارنة مع دراسة Kenzo Hiroshima, M.D., Akira Iyoda, M.D., Tetsuya Toyozaki, M.D., Yana Supriatna, M.D., Kiyoshi Shibuya, M.D., Fumihiko Shimamura, M.D., Yukiko Haga, M.D., Shigetoshi Yoshida, M.D., Takehiko Fujisawa, M.D., Hidemi Ohwada, M.D (391) . في جامعة شيبا
62.....	في اليابان
62.....	الخلاصة و التوصيات
63.....	المراجع

القسم الأول

الدراسة النظرية

مقدمة

التييموس عضو لمفاوي-بشروي طليعي نموذجي⁽¹⁾ يتميز فيه عناصر بشروية و لمفاوية بشكل و طيد و متناسق لأداء مهامها. بالإضافة إلى دور التييموس كمرفأ حاضن لمكونات خلوية أخرى، منها ميزانشيمية الأصل، خلايا غدية صماوية عصبية متفرقة، و خلايا جذعية⁽¹⁾ تلعب كلها دورا في تطور الآفات التنشؤية و اللورمية في التييموس.

رغم التطور الكبير الحاصل في الخصائص المناعية النسيجية فإن تشخيص آفات التييموس يبقى معتمدا بشكل أساسي على مقارنة الموجودات بالمجهر الضوئي من قبل المشرح المرضي⁽¹⁾.

لمحة جنينية

يشترك التييموس من الجيب الغلصمي الثالث إلى الرابع من الجانبين⁽¹⁾ من عناصر مشتقة من الوريقات الجنينية الثلاث، تتشكل بطانة (من الوريقة الباطنة) في الأسبوع السادس من الحمل من الجناح البطني من الجيب الثالث، ثم تعطي تكيسا ينفصل عن الجدار الغلصمي ليكون البادئة التييموسية^(3,4)، في نفس المرحلة تلتصق الجيوب الرقبية مع البادئة التييموسية و تكسوها بطبقة من خلايا الوريقة الظاهرة^(3,5). ثم تهجر البادئة التييموسية باتجاه ذيلي أنسي بالتوازي مع الغدد جارات الدرق السفلية و تتضخم خلال الأسبوع الثامن في جزئها السفلي و تعطي لوحين بشرويين يلتحمان على الخط الناصف و يشغلان موقع التييموس في المنصف الأمامي. خلال هذه الهجرة يستندق الجزء الذيلي (العلوي) للبادئة و يتطاول و يتجزأ إلى قطع صغيرة تختفي و تزول لاحقا؛ قد تنجو أجزاء منها في العنق و غالبا تلتصق بالدرق أو جاراتها السفلية^(3,6). بعد تمام الهجرة تتطور خلايا الوريقة الباطنة إلى خلايا نجمية و تعطي شبكة مترابطة و تشكل العناصر الميزانشيمية محفظة لها تنمو منها حجب تقسم العضو إلى فصيصات. خلال الأسبوع العاشر تسكن العضو خلايا جذعية لمفاوية ناشئة في الكبد أو النقي، و يتميز العضو إلى قشر و لب⁽⁷⁾. تظهر في هذه المرحلة بعض البنى الأنبوبية الصغيرة المكونة من خلايا بشروية، تسمى الأقنية اللبية، و هي تعطي لاحقا جسيمات هاسال⁽⁸⁾. ينمو التييموس تدريجيا حتى سن البلوغ الجنسي ثم يبدأ بالضمور، و يبقى في حالته تلك حتى سن متقدمة⁽¹⁾.

لمحة وظيفية

تشمل عملية إنضاج اللمفاويات التائية في التييموس ظاهرة الانتقاء السلبي أو الإيجابي، و تلعب الاستماتة دورا رئيسيا في عملية الانتقاء السلبي، حيث تنموت ذاتيا غالبية الخلايا التييموسية القشرية اللمفاوية Cortical thymocytes الحساسة ضد الذات أو التي تعاني من إصابة في الدنيا. لذا فإن اضطراب آلية الاستماتة تسبب أمراضا مناعية ذاتية، و قد يلعب ذلك دورا في التسرطن، و بالمقابل فإن زيادة التمثوت الخلوية تسبب أعوازا مناعية بسبب تناقص عدد اللمفيات التائية. لم تتضح الآلية الحيوية الدقيقة وراء تموت الخلايا التييموسية، لكن تم تحديد العديد من الجينات التي يسبب التعبير عنها زيادة الاستماتة و منها منتجات ثلاثة من طلائع جينات الورم proto-oncogenes و هي P53، bcl-2، c-myc⁽⁹⁾. يتواجد الرنا الرسول mRNA المرمز للـ bcl-2 في الخلايا التييموسية الناضجة اللبية الناجية و في غالبية الخلايا غير الناضجة (CD8+/CD4+) و غالبية الخلايا القشرية (التي يتموت معظمها) لا تبدي bcl-2، مما يشير إلى أن جينة bcl-2 قد تلعب دورا في الحفاظ على حياة الخلايا التائية⁽¹⁰⁾.

إن خلل وظيفة مورثة P53 الكابحة للورم (توقف التكاثر الخلوي) يتيح للخلايا الطافرة بالتضاعف قبل إصلاح شريط الدنا مما يساعد على التنشؤ الورمي المسرطن.

تلعب مستقبلات الخلايا التائية CD3/TCR دوراً هاماً في عملية الاستماتة، حيث تتعرض التائيات الحساسة على الذات لتموت تتواسط فيه الـ TCRs الخاصة بها (الانتقاء السلبي) بينما تتجو التائيات ذات الـ TCRs قليلة الحساسية للذات (الانتقاء الإيجابي)^(11,12).

لمحة تشريحية

التيموس عضو متمحفظ يسكن المنصف الأمامي العلوي على الخط الناصف، مكون من فصين متصلين بنسيج ضام رخو. تستند قاعدة التيموس على التامور و الأوعية الكبرى، الأقطاب العلوية للفصين تمتد حتى أسفل العنق و ترتبط بالرغامى، أما الأقطاب السفلية فقد تمتد حتى مستوى الغضروف الضلعي الرابع. تغطي جوانب التيموس ثنيات من الجنبه الجدارية⁽¹³⁾.

يختلف حجم و وزن التيموس حسب العمر، و بين شخص و آخر من نفس العمر⁽¹⁴⁾. يكون وزنه عند الولادة بحدود 20 غرام، ينمو حتى سن البلوغ الجنسي، ليصل إلى وزن 35 إلى 50 غرام، ثم يبدأ بالضمور و التراجع و يحل الشحم مكان البرانشيم التيموسي⁽¹³⁾.

يغذي التيموس الشريان الثديي الباطن، الأوعية الدرقية العلوية و السفلية، و بدرجة أقل الحجابية التامورية، تدخل الفروع الشريانية مع الحجب الضامة ثم تتفرع بين القشر و اللب. يصب العود الوريدي في الوريد العضدي الرأسي الأيسر، الصدري الباطن و الدرقية السفلية. لا توجد أوعية لمفاوية حقيقية صادرة عن البرانشيم التيموسي، حيث تنشأ الأوعية اللمفية في الحجب الضامة و تتحد لتشكل أوعية أكبر تسير مع النقرعات الشريانية. يأتي تعصيب التيموس من فروع العصب المبهم و الضفيرة الرقبية⁽¹³⁾.

لمحة نسيجية

الوحدة البنيوية الأساسية هي الفصيص⁽¹⁵⁾ و الذي يتكون من منطقتين متميزتين، قشر و لب، و كلا منهما مؤلف من نسب متنوعة من الخلايا البشروية و اللمفاويات التائية (الخلايا التيموسية Thymocytes). يظهر تعداد اللمفاويات الصغيرة و تجمعها الخلايا البشروية القليلة في القشر، أما اللب، فعلى العكس، يحوي عدداً أكبر من الخلايا البشروية و عدداً أقل من اللمفاويات. تعد المنطقة ما حول الأوعية مكوناً نسيجياً مستقلاً هاماً أيضاً، في التيموس الولادي هي المكان الافتراضي الذي يحوي الأوعية التيموسية و المكونات النسيجية الأخرى خارج الشبكة التيموسية البشروية⁽¹⁶⁾، و في الأعمار المتقدمة و في التيمومات تصبح هذه المنطقة أكثر وضوحاً ثم تضمر و يحل محلها الشحم و بعض اللمفاويات في التيموس الضامر⁽¹⁷⁾. تعد المكونة اللحمية Stromal compartment مرفأً حاضناً لأنماط خلوية أخرى. عموماً، تتواجد محفظة ليفية رقيقة تحيط بالتيموس بشكل تام.

يعتمد تحديد بنية التيموس الطبيعية على العمر. بينت دراسات هالي⁽¹⁷⁾ أن حجم و شكل التيموس لا يتغير مع العمر إنما تتغير المكونات الخلوية حيث يحل النسيج الشحمي محل المكونة البشروية، كما تبدي البقايا التيموسية التي تنجو تبدلات في حجم و شكل الخلايا حيث تتحول من خلايا كبيرة مدورة غنية الهيولى مفصصة النواة إلى خلايا صغيرة بيضوية إلى مغزلية قليلة الهيولى مع نوى مفرطة التصبغ⁽¹⁸⁾.

من التبدلات الضمورية أيضا تشكل الكيسات الناجمة عن توسع جسيمات هاسال عادة، و تشكل بنى غدية تسبه الزهيرات ضمن الجزر اللمفاوية المتبقية⁽¹⁵⁾.

- الخلايا البشروية

تقسم إلى قشرية و لبية، بعضها يشكل بنى تقرنية تدعى جسيمات هاسال. يكون معظمها في التيموس الطفلي الفعال ذات نوى مدورة أو بيضوية و هيولى لها استطالات ترتبط مع بعضها لتشكل شبكة تلعب دورا فعالا في تحريض نضج الخلايا اللمفية التائية (إما خلطيا أو عن طريق التماس المباشر)⁽¹⁹⁾. بعض الخلايا البشروية تحتضن التائيات ضمن هيولاها و تدعى الخلايا الحاضنة Nurse Cells⁽²⁰⁾ و يفترض أنها تقدم بيئة خاصة لإنضاج و تمايز و انتقاء التائيات^(20,21).

- جسيمات هاسال

أكثر المظاهر النسيجية المميزة للتيموس بالمجهر الضوئي⁽²²⁾. تتواجد فقط في اللب، هي نمط متراكم من التقرن عالي الوزن الجزيئي. تبدي تنوعا في المظاهر، مثل التبدل الكيسي (في الإنتانات⁽²³⁾)، الاندخال بالحطام الخلوي، التكلس، الارتشاح باللمفيات، البالعات الرغوية، و تواجد لعناصر بشروية أسطوانية (أحيانا مهدبة و أحيانا خلايا كأسية)^(22,24).

- الخلايا التيموسية اللمفاوية

تتكون معظم خلايا القشر التيموسي من لمفاويات كبيرة، متوسطة، و صغيرة. الخلايا الكبيرة نشيطة الانقسام تشكل حوالي 15% و تتواجد تحت المحفظة، و هي ذات نوى مدورة بيضوية مع نوية أو نويتين و هيولى قوية أساسية اللون. ثم تتدرج الخلايا باتجاه اللب حيث تصغر و يقل نشاطها الانقسامي^(25,26).

الغالبية العظمى منها تعيش قصيرا و تموت في موضعها⁽²⁷⁾ مما يسبب مظهر السماء ذات النجوم بسبب البلعمة و انحلال اللمفاويات.

- الأنماط الخلوية الأخرى

تتواجد البائيات ضمن مراكز نتوجة حول الأوعية أو خارجها بشكل مفرد، و في الحجب الضامة و حول جسيمات هاسال بشكل عناقيد^(28,29,30,31). البائيات في لب التيموس سلبية الـ CD21 خلافا لبائيات المراكز النتوجة و المنطقة المحفظة و لا تبدي غلوبولينات مناعية هيولية أو سطحية⁽³²⁾.

البالعات التيموسية، تتواجد بكثرة في الوصل القشري اللبي، و تقوم ببلعمة كميات كبيرة من الخلايا المتموتة، و يقترح البعض أهمية هذا الدور في منع حدوث أمراض المناعة الذاتية⁽²⁾.

الأفات السليمة

الكيسات التيموسية

غير شائعة، تشكل أقل من 10% من كيسات المنصف، و هي ولادية أو مكتسبة، توجد في المنصف الأمامي أو منتبذة في العنق أو المنصف الخلفي. كيسات سليمة، لاعرضية غالباً، الكبيرة منها قد تحدث سعال، عسر تنفس و ألم صدري، معدل الأعمار 20-50 سنة. تحدث الكيسات المكتسبة في الالتهابات أو بسبب مرض هودجكن المنصفي أو علاجه، في اللمفومة، أورام الخلايا المنتشرة، الورم الحبيبي بخلايا لانغرهانس، التيمومات و السرطانة التيموسية، و في السفلس الولادي. تبدو عياناً كتكتلة متمحظة كبيرة تتصل ببقايا التيموس مباشرة أو عبر سويقة، قد تشاهد تكلسات في الجدار، لها نمطان:

- ولادية وحيدة الجوف، جدارها رقيق و مملوءة بسائل مصلي رائق. نسيجياً تبدو مبطنة بطبقة من خلايا مسطحة أو مكعبة مع بقايا تيموسية قليلة في الجدار.
- مكتسبة عديدة الأجواف، جدارها سميك، محتواها نزفي عكر. قد تكون بطانتها بسيطة مسطحة، مطبقة شائكة الخلايا، مكعبة، أسطوانية أو مزغبة.

تشاهد رشاحة التهابية في الجدار مع أجربة لمفاوية مفرطة التنسج عادة ذات مراكز نتوجة واضحة، يمكن مشاهدة حبيومات و بالعات كوليستروالية، لا تشاهد غضاريف أو خلايا عضلية ملساء أو أي مكونة ميزانشيمية.

فرط التنسج التيموسي الحقيقي

يحدث في الطفولة و أحياناً عند البالغين بعد علاج كيماوي، قد تترافق مع فرط نشاط درق، الوهن العضلي الوبيل، أو أمراض المناعة الذاتية. يكون التيموس زائد الحجم و الوزن، تشاهد بنية فصيصية نظامية مع توزع نظامي للمفاويات و الخلايا البشروية مع المحافظة على التمايز القشري اللبي.

فرط التنسج التيموسي الجرابي

يترافق مع الوهن العضلي الوبيل، التهاب المفاصل الرثياني، الذئبة الحمامية الجهازية و أمراض المناعة الذاتية الأخرى. يكون التيموس بحجم و وزن طبيعيين في معظم الحالات، يتميز بمشاهدة العديد من الأجربة للمفاوية ذات المراكز النتوجة.

الورم الشحمي التيموسي

نادر المشاهدة، ذروة الحدوث في الشباب الباكر، عادة كبير الحجم، لاعرضي إلا حين يضغط على الأعضاء المجاورة. تكون غدة التيموس متضخمة لكنها طرية، و فصيصية المظهر، بلون أصفر مع حجب ليفية بيضاء. تبدي بالفحص النسيجي نسيجاً شحمياً ناضجاً مع شرائط من بقايا نسيج تيموسي قد تكون غنية بالمفاويات. يجب تفريقها عن الساركوما الشحمية.

أورام التيموس

أورام التيموس هي التشنؤات التي تنشأ من، أو تتمايز باتجاه، المكونات الخلوية التيموسية؛ و تشمل الأورام البشرية التيموسية (التيمومات، السرطانة التيموسية، الأورام التيموسية العصبية الصماوية). أما أورام الخلية المنتشرة، التشنؤات اللمفومية و الدموية و الأورام الميزانشيمية التي تصيب المنصف فلن تشملها هذه الدراسة.

التيمومات و السرطانة التيموسية

الوبائيات

أورام التيموس هي من التشنؤات قليلة الحدوث و تشكل حوالي 1% من سرطانات البالغين، بمعدل حدوث حوالي 1-5/مليون مواطن/سنة⁽³³⁾. التيمومات هي أكثر أورام التيموس حدوثاً في البالغين، و ترى استثنائياً عند الاطفال، تليها اللمفومة المنصفية.

السبببات

غير معروفة إلى حدٍ كبير. شوهد بعض التركيز في مرضى التشنؤات الصماوية العصبية المتعددة (MEN1)^(34,35). قد يلعب الإنتان بفيروس EBV دوراً في عدد قليل من حالات السرطانة التيموسية.

لمحة سريرية

يبيدي المرضى أعراضاً ناجمة عن المضاعفات الموضعية (ألم، متلازمة الأجوف العلوي، قصور تنفسي أو تسرع نبض بسبب الانزراعات على الجنب أو التامور و الانصباب)، و كذلك أعراضاً جهازية (حمى أو خسارة وزن). كما يمكن أن تسبب التيمومات أمراضاً مناعية ذاتية و التي غالباً ما تكون نموذجية لنمط معين من التيمومات حيث قد تسبق أو تتلو استئصال الورم⁽³⁶⁾. نورد على سبيل المثال لانتسج الكريات الحمر و الوهن العضلي الوبيل و هو الأكثر تكراراً و يرافق النمط AB، B2، B3، فيما متلازمة غود (نقص الغاماغلوبولين بالدم) نموذجي للنمط A من التيمومات.

الفحص العياني

يكون الورم صلداً كلياً أو في معظمه، مقسم إلى فصوص بواسطة حجب ليفية ضامة^(37,38). الورم واضح الحدود و قابل للاستئصال في 80% من الحالات، و في بقية الحالات يلاحظ الارتشاح للبنى المجاورة خلال الجراحة. من الشائع وجود بؤر من النخر و التكيس، خاصة في الأورام الكبيرة. أحياناً تطرأ على الورم تبدلات كيسية و نخرية و نزفية و يتطلب زيادة في المقاطع لمشاهدة البقايا النسيجية للتشخيص⁽³⁹⁾.

نسيجيا

تتألف معظم التيمومات من مزيج من الخلايا البشرية التنشؤية و خلايا لمفاوية لاتنشؤية، تختلف النسبة بينهما بشكل كبير من حالة لأخرى و من فصيص لآخر في نفس الورم ^(40,41,42). قد تأخذ الخلايا البشرية أشكالاً مدورة-متعددة الأضلاع "plump"، نجمية، أو مغزلية/بيضوية. النوى حويصلية محيطها أملس، قد تكون النويات واضحة خاصة في النوى المدورة. قد تبدو للمفاويات ناضجة (غير مفعلة) أو تبدي درجات مختلفة من "التفعل": زيادة في حجم النواة، كروماتين فاتح، نويات، محيط هيلي واضح، و فعالية انقسامية؛ لكن لا يجب أن تعطي منظرا مطويا أو مثلوما ⁽⁴³⁾. تبدي التيمومات، حسب نمطها، مظاهر من التمايز النسيجي التيموسي، تتضمن مسافات حول وعائية تحوي لمفاويات، سوائل بروتينية الطبيعة، كريات حمراء، بالعات رغوية، أو نسيج ضام؛ زهيرات دون لمعة مركزية؛ تشكلات تشبه الغدد في الورم أو في المحفظة؛ بنى غدية حقيقية (نادرا)؛ و لفائف نمطية لأجسام هاسال مجهضة ^(44,45). وجود جسيمات هاسال جيدة التشكل و بأعداد كبيرة لا يؤيد التيموما و يشير لاحتمالات ورمية من نوع آخر (كالملفومة الخبيثة في التيموس) أما وجود زهيرات صريحة مع لمعة مركزية وصفي للكارسينوم أكثر منه للتيموما ⁽⁴³⁾. من المظاهر التشخيصية الموجهة للتيمومات المحفظة الثخينة المتكلسة، الترتيب الفصيصي، الانتقال الحاد بين الورم و الحجب الليفية، و الشكل المزوى لبعض الفصيصات كرؤوس النبال. قد تكون التوعية غزيرة و تسبب تشخيص ورم الخلايا الحولية الوعائية HPC خطأ. قد يشاهد تحلم كاذب، كيبسات مجهرية، تليف غزير قد يضيع المكونة الورمية ^(46,47)، و بشكل استثنائي يمكن أن تتواجد رشاحة بلازمية غزيرة جدا أو توضع لمادة نشوانية.

التصنيف النسيجي

○ التيمومات

هو مصطلح ينحصر بتنشؤات الخلايا البشرية التيموسية، بغض النظر عن وجود و عدد الخلايا للمفاوية ^(48,49). أما السموما، هودجكن، لمفوما لا هودجكن، فقد تصيب التيموس و لا تعتبر أنواعا من التيمومات.

التصنيف الأكثر اعتمادا اليوم هو الصادر عن منظمة الصحة العالمية WHO عام 2004 ⁽³³⁾، و الذي أعدته لجنة خبراء برئاسة Travis، و ذلك بعد الإصدار الثاني لتصنيف التيمومات الذي نشره روزاي عام 1999 ^(77,66) تحت رعاية منظمة الصحة العالمية، و الذي يراعي التكون النسيجي و الوظيفي {حيث يتم استخدام أحرف (A, B, AB) و أرقام (1,2,3) لتنميط الأورام}. و لقد أضحي هذا التصنيف مقبولا و معتمدا في كثير من المراكز و الدراسات ⁽⁶⁷⁾.

و يقسم التيمومات إلى نمطين رئيسين:

- الأول تأخذ فيه الخلايا الورمية و نواها شكلا مغزليا/بيضويا (النمط A)
- الثاني تكون الخلايا متغصنة أو منتفخة "بشرانية" (النمط B).
- الأورام التي تبدي المظهرين تدرج في النمط AB.

يقسم النمط B حسب تزايد اللانمطية الخلوية في الخلايا الورمية (المرتبط عكسا مع كمية الخلايا اللمفاوية) إلى ثلاثة تحت أنماط هي B1, B2, B3.

تحافظ السرطانة التيموسية على تسميتها في التصنيفات المختلفة السابقة، و يعتبرها البعض كنمط من التيموما (تيموما C).

في بعض الحالات التي تبدي مكونات لأكثر من نمط من التيموما يمكن استخدام مصطلح "التيموما المشتركة combined thymoma" متبوعا بشرح المكونات المتواجدة و كميتها⁽⁴³⁾.

يمكن للدارس أن يربط ذهنيا بين النمط A و التبدل الضموري للتيموس (أثر الخلايا المغزلية عند البالغين) و النمط B مع الفعالية الحيوية (العضو الفعال في الأجنة و المواليد) و بين النمط C و السرطانة⁽⁴³⁾.

تظهر التيمومات A، AB، و B بنى شبيهة بالتيموس. هذه الأورام لم تشاهد في أعضاء أخرى غير التيموس لكنها يمكن أن تحدث في بقايا تيموسية هاجرة في العنق و الرأس و المنصف و الجنبه. أما السرطانة التيموسية (تيموما C) تبدي مورفولوجيا لأعضاء أخرى غير التيموس، كالبنشرة المطبقة الشائكة، التشكلات الغدانية الكيسية، و الخلايا النيرة... إلخ.

جدول 1: WHO histological classification of tumours of the thymus ⁽³³⁾	
Epithelial	
Thymoma	Thymic carcinoma (including neuroendocrine epithelial tumours of the thymus)
Type A (spindle cell; medullary)	Squamous cell carcinoma
Type AB (mixed)	Basaloid carcinoma
Type B1 (lymphocyte-rich; lymphocytic; predominantly cortical; organoid)	Mucoepidermoid carcinoma
Type B2 (cortical)	Lymphoepithelioma-like carcinoma
Type B3 (epithelial; atypical; squamoid; well-differentiated thymic carcinoma)	Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma)
Micronodular thymoma	Clear cell carcinoma
Metaplastic thymoma	Adenocarcinoma
Microscopic thymoma	Papillary adenocarcinoma
Sclerosing thymoma	Carcinoma with t(15;19) translocation
Lipofibroadenoma	Well-differentiated neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumours)
	Typical carcinoid 8240/3
	Atypical carcinoid 8249/3
	Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas
	Large cell neuroendocrine carcinoma
	Small cell carcinoma, neuroendocrine type
	Undifferentiated carcinoma
	Combined thymic epithelial tumours, including neuroendocrine carcinomas

لمحة عن التصنيفات الأخرى للتيومومات و التي لازالت معتمدة في بعض المراكز

تعددت تصنيفات أورام التيموس كثيرا و اعتمد معظمها على الوصف المجهرى (سيطرة الخلايا المغزلية، سيطرة اللمفاويات، سيطرة الخلايا البشروية، مختلطة لمفو - بشروية) لكن تبين أنه قليل القيمة الإنذارية، و أول من طرحه لاتيس و فريقه Lattes et al.^(50,51) عام 1957 و تبناه برناتز و فريقه Bernatz et al.⁽⁵²⁾ في Mayo Clinic عام 1961. و هو يتضمن أربعة عناوين رئيسية:

- 1- تيموما ذو سيطرة خلايا مغزلية
- 2- تيموما ذو سيطرة خلايا لمفاوية
- 3- تيموما ذو سيطرة خلايا بشروية
- 4- تيموما مختلطة الخلايا

أما التصنيف حسب النمط الوظيفي فيشمل مصطلحات (لبي، قشري) حيث يعكس التمايز الطبيعي الوظيفي و التشريحي للتيوموس^(53,54) و هو ذو قيمة إنذارية مستقلة و مردودية عالية لكنه لم يقبل بشكل عام كـلي. طرحه موللر-هيرملينك و فريقهما^(55,56,57) عام 1969 و يتضمن العناوين التالية:

- 1- تيموما لبية
- 2- تيموما مختلطة
- 3- تيموما ذو سيطرة قشرية (شبيهة بالعضو التيموسي)
- 4- تيموما قشرية
- 5- سرطانة تيموسية جيدة التمايز

قدم موران و سوستر Suster and Moran عام 1999 مقارنة للتصنيف مبنية على درجة التمايز النسيجية^(72,78)، تفترض أن التنشؤات البشروية البدئية للتيوموس تشكل طيفا بين جيدة التمايز إلى متوسطة التمايز إلى سيئة التمايز بناء على وجود أو غياب المظاهر النسيجية النمطية للتيوموس و على درجة الانمطية الخلوية Atypia⁽⁷³⁾، فيصبح تصنيف التيومومات كالتالي:

- 1- تيموما (تيموما جيدة التمايز): وجود غني لمظاهر نسيجية تمايزية تيموسية و غياب للانمطية الخلوية.
 - 2- تيموما لا نموذجية (تيموما متوسطة التمايز): وجود جزئي للمظاهر التيموسية مع لانمطية خلوية خفيفة إلى متوسطة.
 - 3- سرطانة تيموسية (تيموما سيئة التمايز): غياب المظاهر النسيجية التيموسية و علامات خلوية واضحة للخباثة.
- دعمت هذه الفرضية بمراقبة تطور الورم و الحالات الناكسة التي تبدي تحولا في الدرجة نحو الأعلى^(74,75,76).

لا تتوفر حاليا وسيلة لتحت تنميط التيمومات مجهريا بطريقة ترتبط بشكل تام مع السلوك السريري^(58,59,60,61) بما فيها نظام مارينو و موللر-هيرملينك Marino, Muller-Hermelink (تصنيف MMH) و هو مبني على التقليد المزعوم لخلايا التيمومات للقشر التيموسي الطبيعي (التيموما القشرية و توازي الآفات مع سيطرة اللمفاويات، المختلطة اللمفو-بشروية، و مع سيطرة البشريات حسب برناتز Bernatz) أو اللب التيموسي (تيمومات لبية، تقابل الآفات مغزلية الخلايا حسب برناتز)^(62,63,64). حيث تعتبر التيمومات اللبية جيدة الإنذار، أما القشرية متضمنة الآفات قليلة اللانمطية الخلوية، السرطانة التيموسية جيدة التمايز، ذات إنذار سيء نسبيا، أما المختلطة فإنذارها متوسط⁽⁶⁵⁾. رغم الشعبية التي يحظى بها تصنيف الـ WHO فإنه يلقي انتقادات ترتبط بمردوديته بين الفاحصين، التباينات في معايير التشخيص لتحت الأنواع المختلفة، و النتائج غير الحاسمة بالنظر للسلوك السريري لهذه الأورام^(68,69,70,71). لكن العديد من الدراسات تشير إلى أن هذا التصنيف ذو قيمة إنذارية متوجهة جيدا^(82,79,80,81).

إن تصنيف الـ WHO (2004) عمليا هو تطوير لتصنيف موللر-هيرملينك (1969) مع استبدال العناوين بأحرف و أرقام، مما يقلل من الوقوع في إشكاليات تحديد المنشأ النسيجي للورم (قشري أم لبّي)، و يتجنب المصطلحات المضللة أحيانا (كالسرطانة التيموسية جيدة التمايز). كما أن هذا التصنيف يبيد ارتباطا بين النمط و المرحلة السريرية؛ حيث تكون معظم حالات النمطين A و AB (91% - 94%) ضمن المرحلة I و II، في حين تزداد مشاهدة المراحل III و IV بالاتجاه من النمط B1 إلى B3. جدول 2: مقارنة بيت تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام التيموس 2004، و أهم التصنيفات التي لازالت معتمدة في بعض المراكز.

WHO (Travis, 2004)	Bernatz et al, 1961	Marino and Muller-Hermelink, 1969	Suster and Moran 1999
Type A	Spindle cell thymoma	Medullary thymoma	Thymoma, well differentiated
Type AB	—	Mixed thymoma	Thymoma, well differentiated
Type B1	Lymphocyte-rich thymoma	Cortical thymoma	Thymoma, well differentiated
Type B2	Lymphoepithelial thymoma	Predominantly cortical	Thymoma, well differentiated
Type B3	Epithelial rich thymoma	Well-differentiated thymic carcinoma	Atypical thymoma (moderately differentiated)
Thymic carcinoma (type C)	Thymic carcinoma	Thymic carcinoma	Thymic carcinoma (poorly differentiated thymic epithelial neoplasm)

تدريج الخباثة

تتصرف التيموما A و AB كأورام سليمة، النمط B1 كخباثة منخفضة الدرجة (معدل البقاء لعشر سنوات أعلى من 90%) ، النمط B2 له درجة خباثة أعلى، و النمط B3 في طوره المتقدم ذو إنذار سيء، تماما كالسرطانة التيموسية و أورام الأعضاء الأخرى الخبيثة⁽⁸³⁾. من بين تحت أنماط السرطانة التيموسية، تملك القاعدانية Basaloid و المخاطية البشروية Mucoepidermoid الإنذار الافضل. درجة خباثة الأورام الصماوية العصبية للتيموس (الكارسينويد) متوسطة بين التيموما و السرطانة التيموسية، و هي تصنف كسرطانة صماوية عصبية بسبب قدرتها على النكس و الانتقال^(33,84). أما الأنماط صغيرة و كبيرة الخلايا فتميل للخباثة العالية.

تصنيف TNM و مرحلة الورم

تقليديا، كانت تعتبر التيموما من أي نمط (عدا السرطانة) سليمة فيما لو كانت محفوظة بشكل كامل، أما التيمومات التي تبدي أدلة على الغزو الموضعي أو نقائل فتعتبر خبيثة^(85,86).

لم تقر رسميا اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان (AJCC) و لا الاتحاد العالمي ضد السرطان (UICC) أي بروتوكول TNM لتصنيف مرحلة التشنؤات التيموسية البشروية، و غالبا ما يستخدم نظام بدئي مبني على مخطط ماساوكا Masaoka المعدل^(87,88)، الذي يتطلب تقييم الغزو المحفظي و غزو البنى المجاورة. التيموما المتمحظة محاطة بشكل كامل بمحفظة ليفية مختلفة السماكة. الأورام التي تغزو المحفظة دون أن تجتازها تعتبر متمحظة. الغزو الأصغري يكون عند تجاوز المحفظة إلى الشحم المحيط، أما الغزو الواسع العريض هو أن يصل الورم للبنى المجاورة كالرئة أو التامور. يعد وجود أعصاب كبيرة محاطة بالورم دليلا غير مباشر على الغزو⁽⁴³⁾. الفائدة الإنذارية لدرجة الغزو النسيجية تبقى مثار جدل، فلقد أظهرت العديد من التقارير قلة أو عدم وجود اختلاف في البقاء بين المرحلة I و المرحلة II حسب ماساوكا^(91,92,93,94, 89,90). تقييم غزو المحفظة صعب أحيانا، بسبب غيابها الجزئي في بعض التيمومات. لذا فالتصنيف T1 (محفظة بشكل كامل) و T2 (غزو للنسيج الضام المحيط بالمحفظة) يفقد معناه و يصعب على المشرح المرضى استعماله⁽⁹⁵⁾. قد تكون مناطق الالتصاق مع البنى المجاورة المؤشر الوحيد لاختراق المحفظة لذا يجب أخذ المقاطع منها بعناية. يفضل مناقشة درجة و طبيعة الالتصاق مع الجراح و يمكن تزويده بالمرحلة حسب نظام ماساوكا أو ماساوكا المعدل للـAJCC^(96,97,98,99,100,101).

Table 3: Clinical staging system proposed by Masaoka et al. ⁽¹¹³⁾ for thymomas in 1981	
I	Macroscopically completely encapsulated and microscopically no capsular invasion
II 1	Macroscopic invasion into surrounding fatty tissue or mediastinal pleura, <i>or</i>
2	Microscopic invasion into capsule
III	Macroscopic invasion into neighboring organ, i.e., pericardium, great vessels, or lung
IVa	Pleural or pericardial dissemination
IVb	Lymphogenous or hematogenous metastasis.

أهم قضية في تحديد المرحلة هي التمييز بين المرحلة I و المرحلة II⁽¹⁰²⁾ لتحديد الإنذار^(103,104). يمكن استخدام حجم الورم كمقياس لتحديد تصنيف T للورم، و هناك تقارير عن حجوم حدية (11 سم) و (15 سم)^(105,106). تختلف الحجوم الحدية بين التيموما و السرطانة التيموسية بما فيها الصماوية العصبية. تشاهد النقائل البعيدة بشكل استثنائي، لكنها سجلت في العقد المنصفية و الرقبية، في الرئة، الكبد، العظام (خاصة الفقرات)، المبيض (3 حالات)، و مواقع أخرى^(107,108). فشلت التقنيات الخاصة بقياس الأشكال Morphometry، ملونات الانقسام النووية، المناطق المنظمة في النوية، و تحليل الصيغة الصبغية في المساعدة بالفصل بين التيمومات الغازية و/أو المنتقلة و بين التي لا تتجاوز المحفظة، رغم ملاحظة بعض الفروق الإحصائية بينها^(109,110,111,112).

يعتمد البعض تصنيف TNM لياماكاوا و فريقه Yamakawa et al.^(114, 115) (1991) كالتالي:

T factor

- T1 عيانيا متمحفظ بشكل كامل، مجهريا لا يوجد غزو للمحفظة
- T2 ملتصق عيانيا أو يغزو الشحم المحيط أو الجنبية المنصفية، أو غازي مجهريا للمحفظة
- T3 غازي لعضو مجاور، كالتامور، الأوعية الكبيرة، و الرئة
- T4 انتشار الورم بالجنبية أو التامور

N factor

- N0 لا إصابة في العقد
- N1 إصابة العقد المنصفية الأمامية
- N2 نقائل للعقد المنصفية داخل الصدر ما عدا الأمامية
- N3 نقائل للعقد خارج الصدرية

M factor

- M0 لا يوجد نقائل
- M1 نقائل بالسبيل الدموي.

هناك دراسة لتيمومات معالجة في معهد السرطان الوطني في مدينة ميلان في إيطاليا تقترح نظام مرحلة تفترض أنه يقدم توقعاً للبقيا أكثر دقة من نظام ماساوكا أو نظام TNM⁽¹¹⁶⁾.

هناك علاقة وطيدة بين النمط النسيجي للتيموما و احتمالية الغزو، كالتالي^(117, 118):
 $A < AB < B1 < B2 < B3 < C$ لكن يمكن لأي نمط أن يعطي انزراعات جنبية أو تامورية أو نقائل بعيدة.

❖ التيموما A (مغزلية الخلايا، الليبية):

ورم عضوي النمط مؤلف من خلايا مغزلية إلى بيضوية، اللمفاويات نادرة أو غائبة. يعتقد أنه مشتق من الخلايا البشروية للثيموس بسبب إيجابيته للـ CD20، PE-35، و metallothionein. يشكل هذا النمط 4% إلى 19% من مجمل التيمومات⁽¹¹⁹⁾ العمر الوسطي عند التشخيص حوالي 60 سنة، ذكرت حالات عند الأطفال⁽¹¹⁹⁾.

عادة مرحلة I حسب ماساوكا⁽¹²⁰⁾. محدد جيدا و متمحفظ، قد يغزو المحفظة لكن نادرا ما يرتشح للخارج. البنية الفصيصية و الحواجز الليفية غير جلية، و قد يكون متكيسا.

الخلايا الورمية مغزلية أو بيضوية، النوى ذات كروماتين مبعثر إلى خشن و نويات غير واضحة. قد تكون الخلايا المغزلية قصيرة و ذات اصطفاف مشابه لتكاثر خلايا ما حول الوعاء؛ و بالعكس قد تكون طويلة تقلد الأرومات الليفية و تصطف بشكل حزم زويعية أو متشابكة⁽¹²¹⁾. قد يعطي تشكلات غدية، زهيرات (دون لمعة مركزية) أو أجسام كبيبة، عادة تحت المحفظة مباشرة. الانقسامات نادرة، جسيمات هاسال نادرة. لا يجب مشاهدة اصطفاف سياحي حول المسافات الوعائية⁽¹²⁰⁾. التحول إلى سرطانة تيموسية نادر جدا، و يمكن مشاهدة نخر في بؤر التحول الخبيث.

هناك تحت نمط مثير للاهتمام يوصف بالتيموما صغيرة العقيدات micronodular thymoma (MNT)، تتميز بنمط نسيجي ذو عقيدات صغيرة و فرط تنسج لمفاوي جرابي في اللحمية⁽¹²²⁾. اللمفاويات بائية النمط لذا لا يعتبر كنمط AB رغم الموجودات الخلوية المضاعفة^(124,123).

قد يلتبس الورم مع التنتشوات الميزانشيمية لكن الصورة المناعية النسيجية و المجهرية الإلكترونية بشروية النمط. الاستئصال الجراحي التام عادة كافٍ و شافٍ و لا يحدث النكس. الإنذار ممتاز مع نسبة بقيا لعشر سنوات تساوي 100%، شوهدت حالات مع نقائل بعيدة.

جينيا: شوهد تبادل مواضع (p11;q11)(15;22)t و حذف في الصبغي 6p^(125,119). تماثل التيموما B3 و السرطانة التيموسية نمط شائك الخلايا من حيث فقد تغاير الزيجوت loss of heterozygosity في 6q23.3-25.3⁽¹²⁵⁾.

الخلايا البشرية	
AE1	Positive ^{119,125,183}
AE3	negative ^{119,125,183}
CK20	negative ^{119,125}
CD5	negative ^{119,125}
CD20	focally positive ^{120,125} , 8/21 ¹²¹ , 7/10 ¹²¹
bcl-2	negative or only focally positive ^{119,125}
CD57	variable/focal ^{119,125} , 80% of cases
EMA	negative or only focally positive ^{119,125}
p53	negative or low expression ^{119,125}
Ki-67	negative or low expression ^{119,125}

مناعيا:

كما في الجدولين المجاورين

اللمفاويات (إن وجدت)	
CD3	Positive ^{119,121,125}
CD5	Positive ^{119,125}
CD1a	minority of T-cells ^{119,120,125} , majority of T-cells ¹²¹
CD99	minority of T-cells ^{119,120,125}
CD20	negative, except in micronodular areas with a lymphoid stroma ^{119,125}

❖ التيموما المختلطة AB:

تشكل 15% إلى 43% من مجمل التيمومات ⁽¹¹⁹⁾. العمر الوسطي للمرضى حوالي 55 سنة. معظم الحالات مرحلة I حسب ماساوكا ⁽¹²⁰⁾. متمحظة عادة. بشكل عقيدات تفصلها حجب ليفية. تختلف نسبة المكون اللبي و القشري ⁽¹²⁰⁾ و قد يكون الانتقال بينهما حادا ⁽¹²¹⁾ أو متماهيا ⁽¹²⁰⁾.

قد تكون مناطق النمط A مبعثرة ⁽¹²⁰⁾ و قليلة و تقارب خطأ على أنها حجب ليفية غزيرة الخلوية ⁽¹¹⁹⁾. تبدي مناطق النمط A كل المظاهر المعروفة له، يتألف النمط B من خلايا صغيرة مضلعة ذات نوى مدورة/بيضوية/مغزلية تفتقر لوجود نويات؛ و بهذا تختلف عن التيمومات نمط B الباقية. يختلف عدد اللمفاويات في مناطق النمط B، غالبا ما يكون أقل منه في النمط B1. التمايز اللبي نادر، و جسيمات هاسال غائبة.

الاستئصال الجراحي الجذري شافٍ عادة، الإنذار جيد مع نسبة بقيا لعشر سنوات تتراوح من 80% إلى 100% ⁽¹²⁰⁾. النقائل نادرة جدا.

جينيا: شوهد حذوف في الصبغي 6 أو تشكل حلقي في الصبغي 6 ⁽¹¹⁹⁾. بعض الحالات أبدت فقد تغاير الزيجوت في 21-22q4 المشاهد في تيمومات النمط B ⁽¹²⁵⁾.

مناخيا:

كما في الجدولين المجاورين

الخلايا البشرية	
AE1/3	29/29 ^{121,183}
EMA	strongly positive in elongated fibroblast like cells of A areas ¹¹⁹
CD5	Negative ¹¹⁹ , 0/29 ¹²¹
CD20	positive in both A and B areas ¹¹⁹ , 26/29 ¹²¹
CD57	variable/weak ¹¹⁹ , 79% of cases ¹²¹
bcl-2	variable/weak ¹¹⁹
p53	very low expression ¹¹⁹
Ki67	very low expression ¹¹⁹

اللمفاويات في المناطق A و المناطق B	
CD3	positive ¹¹⁹
CD5	positive ¹¹⁹
CD1a	variable proportion of T-cells ¹¹⁹
CD99	variable proportion of T-cells ¹¹⁹
CD20	usually absent ¹¹⁹

❖ التيموما نمط B1 (ذات السيطرة القشرية، الغنية بالمفاويات)

تقلد القشر التيموسي مع مناطق لبية. غير شائعة نسبياً، تشكل 5% إلى 10% من مجمل التيمومات⁽¹¹⁹⁾. شوهدت حالات عند الأطفال⁽¹¹⁹⁾.

يكون الورم عادة جيد التحدد أو متمحفاً. المحفظة ثخينة غالباً، مع حجب ليفية تفصل الورم إلى فصيصات. قد تتواجد مسافات كيسية، نزفية أو نخرية. تتنوع المرحلة حسب ماساوكا: مرحلة I 54%، مرحلة II 32%، مرحلة III 11%، مرحلة IV أقل من 3%⁽¹²⁰⁾.

المظاهر النسيجية التي تفرق التيموما B1 عن التيموس الطبيعي هو الزيادة الكبيرة في المناطق القشرية، درجة التقصص الأقل، تواجد المناطق اللبية مباشرة بجوار الحجب الليفية و المحفظة⁽¹²⁰⁾. هذا النمط هو الأغنى بالمفاويات. الخلايا البشروية مبعثرة و صغيرة و محاطة بالعديد من اللمفاويات التائية. قد تعطي البالعات ذات الأجسام المصطبغة Tingible bodies مظهر السماء ذات النجوم.

تظهر المناطق ذات التمايز اللبي أقل كثافة و قد تحتوي تجمعات خلايا شائكية أو جسيمات هاسل. المسافات حول الوعائية أقل وضوحاً منها في النمطين B2, B3. التشخيص التفريقي يتضمن اللفومة بشكل أساسي.

الاستئصال الجراحي التام ممكن في 90% من الحالات مع معدل نكس حوالي 10%. الإنذار جيد و نسبة البقاء لعشر سنوات بين 80% و 100%⁽¹²⁰⁾.

مناخيا:

كما في الجدولين التاليين

	اللغفاويات اللبية	اللغفاويات القشرية
CD1a	Negative ¹²⁵	Positive ¹²⁵
CD3	Positive ¹²⁵	
CD4		Positive ¹²⁵
CD5	Positive ¹²⁵	Positive ¹²⁵
CD8		Positive ¹²⁵
CD99	Negative ¹²⁵	Positive ¹²⁵
TdT	Negative ¹²⁵	Positive ¹²⁵

الخلايا البشروية	
AE1/AE3	Positive ¹⁸³
CD19	Diffuse ¹²⁵
CK7	focal positivity ¹²⁵
CK20	Negative ¹²⁵
CD5	Negative ¹²⁵
CD20	Negative ¹²⁵

❖ التيموما نمط B2 (القشرية، ذات الخلايا المضلعة، مختلطة الخلايا اللمفاوية و البشروية)

تيموما ذات خلايا بشروية منتفخة مع نوى حويصلية ضمن خلفية لمفاوية غزيرة. حوالي 20% إلى 35% من مجمل التيمومات⁽¹¹⁹⁾. شوهدت حالات عند الأطفال⁽¹¹⁹⁾. الورم متمحفظ أو محدد جيدا مع حجب ليفية بيضاء، قد يبدي تبدلات كيسية و نزوف. تتنوع درجة الورم وفق نظام ماساوكا، حيث نرى: مرحلة I 21%، مرحلة II 28%، مرحلة III 40%، و مرحلة IV 11%⁽¹²⁰⁾.

نسيجيا نرى نمطا مختلطا من الخلايا البشروية و اللمفاوية و الفصيصات عادة كبيرة و الحجب الليفية

الخلايا البشروية	
AE1/AE3	Positive ^{125,183}
CK5/6	90% positive ¹²⁵
CK7	80% positive ¹²⁵
CK20	Negative ¹²⁵
EMA	Negative ¹²⁵
CD5	Negative ¹²⁵
CD20	Negative ¹²¹

رقيقة. الخلايا البشروية مدورة أو مضلعة، أحيانا قد تشكل عنقايد⁽¹²⁰⁾ و يكون عددها و حجمها أكبر منهما في النمط B1، مع نوى حويصلية و نويات صريحة واضحة. البؤر لبية المظهر و جسيمات هاسال نادرة المشاهدة. المسافات حول الوعائية واضحة و غالبا ما تصطف الخلايا البشروية حول تلك المسافات. يمكن أن تظهر اللمفاويات بشكل غير واضح مع نوى كبيرة و هيولى زائدة و فعالية انقسامية. يمكن أن تشاهد مكونة من النمط B3 بنسبة تصل لـ 30% من الحالات، عندئذ تصنف كتيموما مشتركة B2/B3.

يشمل التشخيص التفريقي التيمومات B1 و B3 و اللمفومة الأرومية التائية (الأخيرة تكون شديدة الإيجابية CDK6). 5% إلى 15% من الحالات غير قابلة للاستئصال، 10% من الحالات تنكس بعد الاستئصال و 10% من الحالات تبدي نقائل. معدل البقاء لعشر سنوات يتراوح بين 50% و 100%⁽¹²⁰⁾.

جينيا: يشاهد اختلال الصيغة الصبغية في معظم الحالات. **مناعيا:** انظر الجدولين في الجوار.

اللمفاويات	
CD1a	Positive ¹²⁵
CD3	
CD5	Positive ¹²⁵
CD99	Positive ¹²⁵
TdT	Positive ¹²⁵
Ki-67	>80% ¹²⁰

❖ التيموما نمط B3 (البشروية، اللانمطية، السرطانة التيموسية جيدة التمايز، حرشفية الشكل)

تشكل 7%-25% من مجمل التيمومات⁽¹²⁵⁾. هو ورم عدواني غازي غير متمحفظ عادة. تفصل بين أجزاء الورم حجب ليفية بيضاء. المرحلة حسب ماساوكا: المرحلة I 0%، المرحلة II 16%، المرحلة III 59%، المرحلة IV 25%.

تنمي عضوي الشكل، من خلايا بشروية مدورة أو مضلعة ذات شذوذ محدود، تشكل صفائح، ممزوجة مع عدد قليل نسبيا من اللمفاويات. الخلايا البشروية تتنوع بين خلايا صغيرة نوياتها غير واضحة (الغالبية) إلى خلايا كبيرة ذات نواة و نوية واضحة، مشابهة لتلك في التيموما B2. قد تشكل بؤر حرشفية الشكل دون جسور بينها، التقرن البؤري يقلد جسيمات هاسال أحيانا. يصادف الاصطفاف الخلوي حول المسافات حول الوعائية.

تحت أنماط التيمومة B3:

- ذات شذوذات نووية بؤرية عالية، تيموما B3 مع كشم خلوي.
- كبيرة الخلايا مع خلايا بشروية تقلد النمط B2.
- نيرة الخلايا مع بؤر غياب اللمفاويات.
- مغزلية الخلايا.
- مشتركة B2/B3 (شائعة).
- مشتركة B3/سرطانة تيموسية (نادرة).

الخلايا البشروية	
AE1/AE3	Positive ^{125,183}
EMA	focally positive ¹²⁵
CK5/6	Positive ¹²⁵
CK7	Positive ¹²⁵
CK20	Negative ¹²⁵
CD5	Negative ¹²⁵
CD20	Negative ¹²⁵
TTF-1	Negative ¹²⁵

اللمفاويات	
CD1a	Positive ^{120,125}
CD3	Positive
CD4	Positive ¹²⁵
CD5	Positive ¹²⁵
CD8	Positive ¹²⁵
CD99	Positive ¹²⁰
TdT	Positive ¹²⁵

يشمل التشخيص التفريقي التيموما نمط A و النمط B2، الكارسينوما الشائكة منخفضة الدرجة. غالبا ما يكون الورم غير قابل للاستصال عند التشخيص. يحدث النكس في 15% من الحالات، تتواجد النقائل حتى 20% من الحالات. الإنذار هو الأسوأ بين التيمومات، مع نسبة بقيا لخمس سنوات حوالي 80% و 40%-70% لعشر سنوات^(125,120). عادة ما تكون النقائل رئوية، كبدية، عظمية، و في النسيج الرخوة.

جينيا: يشاهد كسب في الصبغي 1q و ضياع في الصبغي 6 و 13q⁽¹¹⁹⁾. تقريبا كل الحالات مختلة الصيغة الصبغية.

مناعي: كما في الجدولين المجاورين.

تحت الأنماط النادرة

- ❖ التيومما الحؤولية: تيومما ذات بؤر، جزر، ترابيق، من خلايا مغزلية في مراقع مختلفة مفصولة بشكل حاد دون تدرج مع الورم الأصلي.
- ❖ السرطانة التيموسية الحؤولية منخفضة الدرجة: تشابه السابقة لكن مع شذوذات خلوية وفعالية انقسامية، و تدرج في الانتقال بين المكونات الورمية المختلفة. يمكن تواجد حؤول ميزانشيمي مع إيجابية chromogranin، GFAP، S-100، desmin، actin.
- ❖ التيومما المجهرية: بؤر مجهرية متعددة من تكاثر بشروي ضمن التيموس، دون ورم عياني ظاهر عياناً.
- ❖ التيومما المصلية: تيومما تقليدية مع لحمة غنية بألياف الكلاجين، شوهدت مع النمط B2 و B3.

التيومما ذات الكشم الخلوي (النمط X): اصطلاح مقترح للتعبير عن الأورام الحدية بين التيومما و السرطانة التيموسية⁽¹²⁶⁾.

○ السرطانة التيموسية

تشكل السرطانة التيموسية 18% من تنشؤات التيموس البدئية⁽¹²⁷⁾ و 6% من أورام المنصف الأمامي البدئية⁽¹²⁸⁾.

تكون الخبثة الخلوية بيئة فيها، و لا تبدي بالضرورة مظاهر نسيجية تشير للعضو التيموسي. يتطلب التشخيص أن يكون موقع الورم في المنصف الأمامي و عدم وجود احتمالية لورم بدئي في مكان آخر⁽¹²⁹⁾. يغيب التائيات غير الناضجة، و تمتزج الناضجة منها مع البلازميات.

تفيد إيجابية التلوين بال-EMA خارج جسيمات هاسال في السرطانة التيموسية و سلبيته في التيمومات، و إيجابية ال-CD5 في السرطانة التيموسية عادة و سلبيته في التيمومات في تأكيد الخبثة الصريحة.

الإنذار سيء عموماً. إصابة الحواف، معدل الانقسام الأعلى من 10 انقسامات في 10 ساحات متتالية بالتكبير العالي، و فقدان النمط الفصيصي كل ذلك يزيد الإنذار سوءاً⁽¹³⁰⁾. كما يختلف الإنذار بين أنماط السرطانة التيموسية (جدول 1) حيث يكون في السرطانة الشائكة جيدة التمايز، المخاطية البشروية، و القاعدانية أفضل منه في الأنماط الأخرى⁽¹³⁰⁾.

❖ السرطانة التيموسية شائكة الخلايا، البشرية، Thymic squamous cell carcinoma, epidermoid carcinoma

يبيدي تمايزاً شائكي الخلايا كالذي يشاهد في الأعضاء الأخرى، و يغيب الارتشاح بالتائيات غير الناضجة⁽¹³¹⁾.

سرطانة نادرة بالمجمل، لكنها أكثر أنماط السرطانة التيموسية شيوعاً. يرتفع المعدل في الشرق⁽¹³¹⁾. قد تترافق مع التهاب عضلات عديد نظير الورمي، لا يرافقها لاتنسج الكريات الحمر خلافاً للتيمومات، لا يحدث الوهن العضلي الوبيل كما في التيموما إلا فيما لو تطورت على حسابها⁽¹³¹⁾.

الورم غير متمحفظ عادة و يحوي مناطق نخر و نزف غالباً. غزو الرئة، التامور و الأوعية الكبيرة شائع. معظم الحالات مرحلة III أو IV عند التشخيص⁽¹³¹⁾.

تتألف نسيجياً من فصيصات مكونة من خلايا بشروية بينها حزم ليفية مرتشحة بخلايا التهابية (تائيات ناضجة و بلازميات). تبدي الخلايا الحرشفية جسوراً بين خلوية و تفرانا (مع لآلى قرنية شبيهة بجسيمات هاسال). الشذوذات الخلوية واضحة. اللحمية الورمية ليفية مع حزم هياينية. يغيب الاصطفاف المشع للخلايا في محيط الأعشاش الورمية و الذي يشاهد عادة في السرطانة القصبية⁽¹³¹⁾.

يُتضمن التشخيص التفريقي النقائل من سرطانة شائكة الخلايا، لكنها تكون سلبية الـ CD5 و الـ CD70⁽¹²⁵⁾. التيمومات و تتميز بسلبية الـ CD5 (ما عدا النمط B3) و تحوي خلايا ثائية غير ناضجة.

تحدث الانتقالات إلى العقد اللمفية، العظم، الرئة، الكبد و الدماغ. إنذارها أفضل من بقية السرطانات التيموسية⁽¹³¹⁾.

جينيا: شوهد كسب في الصبغيات 1q، 8، 11، 17q و 18، و فقد في الصبغيات 3p، 6، 16q، و 17p⁽¹¹⁹⁾.

مناعيا: كما في الجدول التالي.

Cytokeratin	1/1 ¹⁸²
AE1/AE3	13/13 ¹⁸³
EMA	1/1 ¹⁸⁴
CD5	Positive ¹²⁵
CD117	Positive ¹²⁵
Chromogranin Synaptophysin CD56	positive alone or in combination in two-thirds of cases ¹²⁵

❖ **السرطانة التيموسية البشرانية غير المتقرنة Thymic epidermoid non-keratinizing carcinoma:** ليس نمطا مستقلا حسب تصنيف الـ WHO و يلحق بالسرطانة الشائكة التيموسية و هي تماثلها نسيجيا سوى غياب ظاهرة التقرن.

❖ **السرطانة التيموسية القاعدانية T. Basaloid Ca.**

البعض يعتبرها نمط قاعداني للسرطانة التيموسية حرشفية الخلايا. تكاثر مؤلف من خلايا قاعدانية تبدي اصطفافا سياجيا. هناك عشر حالات مسجلة في الأدب الطبي⁽¹²⁵⁾. لا ترافق اعتلالات مناعة ذاتية.

Cytokeratins	Positive ¹²⁵
EMA	Positive ¹²⁵
CD5	may be positive ¹²⁵
S-100	Negative ¹²⁵
NSE	Negative ¹²⁵
Chromogranin	Negative ¹²⁵
Synaptophysin	Negative ¹²⁵

تبدي الخلايا الورمية نسبة نووية هيولية عالية، و تشكل فصيصات ذات اصطفاف سياجي محيطي. يغيب التقرن عموما، معدل الانقسام عالٍ، قد تكون المسافات حول الوعائية واضحة، قد تحتوي المسافات الكيسية مخاطا إيجابيا بتلوين الـ PAS، أحيانا تشكل الترسبات ما يشبه الغشاء القاعدي⁽¹³¹⁾.

يجب تفريقها عن السرطانة القاعدانية في السبيل التنفسي، و السرطانة الصماوية العصبية.

تبدي 30% من الحالات نقائلا، عادة رئوية أو كبدية.

■ السرطانة التيموسية المخاطية البشرية Thymic mucoepidermoid ca.

سرطانة تيموسية تقلد الورم المخاطي البشري للغدد اللعابية. هناك حوالي العشرين حالة مذكورة في الأدب الطبي الناطق بالإنكليزية⁽¹³²⁾. الطيف العمري واسع، لم يذكر ترافقها مع أنماط معينة من التيمومات أو أعراض نظيرة ورمية.

Cytokeratin	1/1 ¹⁸⁴
CK7+/CK20+	1/5 ¹³²
CK7-/CK20+	3/5 ¹³²
EMA	1/1 ¹⁸⁴
CD5	0/1 ¹⁸⁴ , 0/10 ¹³²
Chromogranin	0/1 ¹⁸⁴
Synaptophysin	0/1 ¹⁸⁴
p53	0/1 ¹⁸⁴

تبدى معظم الأورام مناطق صلدة عقيدية مع حزم ليفية و أخرى متكيسة تملؤها مواد مخاطينية، الخلايا مزيج من البشرية و المفروزة للمخاط و ما بينهما. قد تشاهد خلايا نيرة أو محبة للحمض. ترافق المواد المخاطية في اللحمية رشاحة لمفاوية بلاسمية، رغويات، و بالعات كوليسترول. يمكن حدوث تكلسات أو بؤر تعظم. قد تبدى بقايا التيموس المجاورة تبدلات كيسية أو حؤولا مخاطيا. تحدد درجة الورم كما في أورام الغدد اللعابية⁽¹³²⁾.

■ السرطانة التيموسية الشبيهة بالورم الظهاري اللمفي T. lymphoepithelioma-like ca.

تطابق السرطانة الشبيهة بالورم الظهاري اللمفي للسبيل التنفسي العلوي. الطيف العمري للحدوث متنوع. الورم عادة جزئي التمحفظ، تعطي الخلايا الورمية نمطا مخلويا. النوى كبيرة و النويات واضحة جدا. المكونة للمفاوية ممتزجة مع البشرية أو بشكل عناقيد و هي مكونة من لمفاويات و بلازميات. يمكن أن تشاهد حمضات و أن تتشكل بعض الحبيبومات. يشمل هذا النمط السرطانة غير المتميزة إيجابية الـEBV، مع لحمية ضامة ليفية و نقص في المركبة البشرية.

يجب تفريقها عن السرطانة الشائكة سيئة التمايز ذات الرشاحة اللغوبلازمية، السرطانة التيموسية مع إزفاء t(15;19)، الورم المنوي، و السرطانة المضغية.

حوالي 47% من الحالات مترافقة مع إيجابية EBV⁽¹³³⁾ و خاصة في الأعمار الصغيرة. الإنذار سيء و معدل البقاء حوالي 16 شهر.

الخلايا الورمية	
Cytokeratin	2/2 ¹⁸⁴
AE1	Positive ^{125,183}
AE3	Negative ^{125,183}
CK7	Negative ¹²⁵
CK20	Negative ¹²⁵
EMA	2/2 ¹⁸⁴
bcl-2	often positive ¹²⁵ , 2/2 ¹⁸⁴
CD5	focal or negative ¹²⁵ , 2/2 ¹⁸⁴
Chromogranin	0/2 ¹⁸⁴
Synaptophysin	0/2 ¹⁸⁴
p53	0/2 ¹⁸⁴

اللمفاويات	
CD1a	Negative ¹²⁵
CD3	Positive ¹²⁵
CD5	Positive ¹²⁵
CD20	a minority B-cell component is positive ¹²⁵
CD99	Negative ¹²⁵
TdT	Negative ¹²⁵

■ السرطانة التيموسية الساركوماتية T. Sarcomatoid ca.

تتألف في مجملها أو جزئياً من مكونة ساركوماتية. البعض يسميها الساركومة السرطانية، أو السرطانة التيموسية مغزلية الخلايا. تشكل حوالي 7% من حالات السرطانة التيموسية، تحدث في أواخر سن البلوغ.

الورم غير متمحفظ، يبدي نخرا و نزفا، و غالبا ما يكون غازيا للجوار أو منتقلا للعقد اللمفية أو الرئة.

تمتزج المكونة السرطانية مع الساركوماتية بشدة و أحيانا لا تميز إلا باستخدام التلوينات المناعية، و تكون سيئة التمايز عادة و تبدي نواها اختلافا في الأشكال و قد يشاهد تمايزا شائكا. قد تعطي المكونة الساركوماتية تمايزا عضليا مخططا، عظمية، أو غضروفيا. النخر المخثر شائع المشاهدة.

يجب التفريق عن التيموما الحؤولية، الساركومات، الميزوتيليوما.

الإنذار سيء عموما و البقيا لثلاث سنوات.

Cytokeratin	positive in carcinomatous component, variable in sarcomatoid component ¹²⁵ , 3/3 ¹⁸⁴
EMA	positive in carcinomatous component, variable in sarcomatoid component ¹²⁵ , 1/3 ¹⁸⁴
CD5	Negative ¹²⁵ , 0/3 ¹⁸⁴
Chromogranin	0/3 ¹⁸⁴
Synaptophysin	0/3 ¹⁸⁴
bcl-2	2/3 ¹⁸⁴
p53	2/3 ¹⁸⁴
Desmin Actin Myogenin MyoD1	variably positive in rhabdomyosarcomatous component ¹²⁵

■ السرطانة التيموسية نيرة الخلايا T. Clear Cell Ca.

تتألف من خلايا نيرة بشكل أساسي أو حصري. هناك ثلاثة عشر حالة فقط منشورة. يمكن أن تحدث بالتزامن مع تيموما نمط A، سرطانة التيموس الشائكة أو السرطانة التيموسية غير المتميزة. لا ترافقها أمراض مناعية ذاتية⁽¹³¹⁾.

الورم متمحفظ أحيانا، الخلايا النيرة متشابهة، و تشكل كتلا صلبة. يمكن مشاهدة نمط فصيصي تفصله حجب ضامة، تتراوح الهياكل بين نيرة إلى حمضة قليلا بسبب تواجد الغليكوجين. الشذوذات النووية متوسطة الدرجة، يمكن أن تشاهد بؤر من التمايز الشائكة، كما يمكن مشاهدة بعض اللمفاويات الناضجة.

يشمل التشخيص التفريقي التيموما نمط B3 مع مظاهر خلوية نيرة، نقائل سرطانية نيرة الخلايا الكالوية، الرئوية أو الدرقية. اللمفومة البائية كبيرة الخلايا، الورم المنوي المنصفي، تنشؤات جارات الدرق المنصفية، الساركوما نيرة الخلايا أو الميلانوما، و الساركوما العضلية المخططة السنخية.

رغم الشذوذات النووية الخفيفة، فهي أورام غازية و عدوانية.

Cytokeratin	1/1 ¹⁸⁴
CK7	may be negative ¹²⁵
EMA	20% of cases ¹²⁵ , 1/1 ¹⁸⁴
CD5	may be positive ¹²⁵ , 0/1 ¹⁸⁴
Chromogranin	0/1 ¹⁸⁴
Synaptophysin	0/1 ¹⁸⁴
p53	1/1 ¹⁸⁴
bcl-2	0/1 ¹⁸⁴
PLAP	Negative ¹²⁵
Vimentin	Negative ¹²⁵
CEA	Negative ¹²⁵
S-100	Negative ¹²⁵
CD1a	negative: no immature T-cell component ¹²⁵
CD99	negative: no immature T-cell component ¹²⁵

■ السرطانة الحليمية Papillary adenocarcinoma

نادرة جدا، تصيب المسنين.

يبدو الورم محفظا لكنه يلتصق غالبا بالرئة، الجنبية، أو التامور. قد يكون متكيسا. البنية المجهرية تأخذ شكل أنبوبي حليمي. وصف ماتسونو و فريقه Matsuno et al⁽¹³⁴⁾ أربع حالات لسرطانة حليمية في التيموس، أبدى ثلاث منها لانموجية خفيفة الدرجة و

CEA	4/4 ¹³⁴
CD5	4/4 ¹³⁴
CD20	Negative ¹²⁵
Calretinin	Negative ¹²⁵
thyroglobulin	0/4 ¹³⁴
pulmonary surfactant apoprotein	0/4 ¹³⁴

كانت مترافقة مع تيموما نمط A، ثلاث منها غازية للرئة و العقد اللمفية، فيما أظهرت الحالة الرابعة درجة عالية دون أدلة على ارتباطها بتيموما. قد تشاهد جسيمات رملية⁽¹¹⁹⁾.

يجب تفريقها عن النقائل من أورام حليمية، كالدرق، الميزوتيليوما، أورام الخلايا المنتشرة، و سرطانة المعى الأمامي.

■ السرطانة التيموسية غير الحليمية Non-papillary adencarcinoma

ذكرت تقارير عن سرطانات غدية غير حليمية في التيموس بعضها ذات تمايز غدي ناشئة على حساب كيسة تيموسية⁽¹³⁵⁾، و حالة عند طفل (15 سنة) ذات تمايز غرواني سلبية الـ CD5⁽¹³⁶⁾. كما ذكرت حالة استثنائية عند أنثى بعمر 78 سنة تبدي تمايزا شبيها بالكبد محصورة في التيموس دون وجود بؤر خارج تيموسية، بقطر 10 سم غير متمحظة مع تفصص و لحمية التهابية، لم تشاهد مركبة لورم الكيس المحي أو AFP في الورم أو مصل المريضة، نكست موضعيا بعد سنتين من الجراحة و استجابت للتشعيع^(137,138,139).

■ السرطانة التيموسية مع إزفاء t(15;19)

الإزفاء هو t(15;19)(q13;p13.1)، نادرة، عدوانية، قتالة، تصيب المنصف و أعضاء الخط الناصف عند الشباب⁽¹⁴⁰⁾. ذكرت خمس حالات عند أطفال و بالغين شباب، نسبة إناث للذكور (5 إلى 1)⁽¹⁴⁰⁾. فيروس الـ EBV بريء منها.

NUT	26/30 ¹⁸⁷
Cytokeratin	1/1 ¹⁸⁵ , 2/2 ¹⁸⁶
Vimentin	2/2 ¹⁸⁶
CEA	1/1 ¹⁸⁵ , 0/2 ¹⁸⁶
EMA	1/2 ¹⁸⁶
CD3	0/2 ¹⁸⁶
CD20	0/2 ¹⁸⁶
CD30	0/2 ¹⁸⁶
CD45	0/2 ¹⁸⁶
HMB-45	0/2 ¹⁸⁶
PLAP	0/2 ¹⁸⁶
AFP	0/2 ¹⁸⁶
desmin	0/2 ¹⁸⁶
S-100	0/2 ¹⁸⁶
chromogranin	0/2 ¹⁸⁶

يميزها وجود خلايا غير متميزة متوسطة الحجم قليلة الهيولى نواها حويصلية و نويات واضحة مع أشكال انقسامية شاذة و عديدة. تشكل صفائح و كتل مخلوية مع رشاحة لمفاوية فيما بينها كما في الورم الظهاري اللمفي⁽¹⁴¹⁾. يشيع مشاهدة تمايز شائك بؤري^(141, 142) على عكس التمايز الغدي⁽¹⁴³⁾. النخر شائع الحدوث.

يجب تفريق الآفة عن اللمفومة كبيرة الخلايا، أورام الخلايا المنتشرة، السرطانة سلبية الإزفاء t(15;19) خاصة تلك الشبيهة بالورم الظهاري اللمفاوي، السرطانة الشائكة سيئة التمايز، و السرطانة غير المتميزة.

يكاد أن يكون الاضطراب الجيني المميز الوحيد هو الإزفاء أنف الذكر و الذي يعطي الجين الورمي المندمج 6.4-kb BRD4-NUT، هذا الجين يمنع التمايز الخلوي⁽¹³¹⁾. ذكر وجود الإزفاء المركب الثلاثي t(11;15;19) أيضا⁽¹⁴⁴⁾.

الإنذار سيء جدا و معدل البقاء 18 أسبوعا.

■ السرطانة غير المتميزة في التيموس

تنمو بشكل صلد غير متميز دون مظاهر ساركوماية (خلايا مغزلية، تعدد أشكال خلوية) أو انتقالية. يتطلب تحديد طبيعتها البشروية التلوين المناعي⁽¹⁴⁵⁾.

يجب تفريقها في الأطفال و اليقّ عن السرطانة مع إزفاء t(15;19) باستخدام الـ PCR^(142,146). أهم تشخيص تفريقي في البالغين هو السرطانة الرئوية كبيرة الخلايا الممتدة أو المنتقلة للمنصف⁽¹⁴⁵⁾.

تأخذ تلوين الـ CK و الـ EMA و p53 و bcl-2 فيما تكون سلبية على CD5 و Synaptophysin و Chromogranin⁽¹⁸⁴⁾.

○ أورام التيموس العصبية الصمّاوية Neuroendocrine tumors of the thymus

أورام مؤلفة في معظمها أو بشكل كلي من خلايا عصبية صمّاوية⁽¹⁴⁷⁾ و يجب تمييزها عن سرطانات التيموس اللانموذجية و التي قد تحوي خلايا صمّاوية عصبية متفرقة^(148,149,150) و عن الأورام غير البشرية خاصة ورم المستقنات Paraganglioma. يمكن كشف التمايز العصبي الصماوي باستخدام التلوينات المناعية (إيجابية على (Chromogranin, Synaptophysin, NSE, CD56 و/أو المجهر الإلكتروني (تمييز الحبيبات العصبية)⁽¹⁵¹⁾.

تقسم إلى أورام سرطاوية Carcinoids نموذجية و لانموذجية، و إلى سرطانة كبيرة أو صغيرة الخلايا.

جدول 3: السرطانات التيموسية الصمّاوية العصبية NECs ⁽¹⁵¹⁾			
جيدة التمايز		سيئة التمايز	
النموذجية	اللانموذجية	كبيرة الخلايا	صغيرة الخلايا
لا يوجد نخر أقل من انقسامين في عشر ساحات تكبير عال	يوجد نخر و/أو 2 إلى عشر انقسامات في عشر ساحات تكبير عال	سرطانة صمّاوية عصبية غير صغيرة مع معدل انقسامات أعلى من 10 في عشر ساحات تكبير عال	خلايا شاذة صغيرة
الأنواع النسيجية		الأنواع النسيجية	
مغزلية الخلايا مصطبغة مع مادة نشوانية (سرطانة لبية خارج درقية) محبة للحمض/ منتبجة الخلايا مخاطية شبيهة الورم الوعائي مركبة		سرطانة صمّاوية عصبية صغيرة الخلايا مشاركة مع سرطانة غير صمّاوية عصبية	

نادرة بشكل عام و تشكل 2-5 % من أورام التيموس البشرية^(152,153,154,155). كل الحالات المرافقة لمتلازمة MEN-1 كانت أورام سرطاوية، عند ذكور فقط بين 31-66 سنة^(156,157). الأورام السرطاوية اللانموذجية التيموسية تصيب الذكور و الإناث البالغين مع أرجحية للذكور، متوسط الأعمار 48-55 سنة^(152,153,155,158). لكنها شوهدت عند الأطفال^(159, 160). السرطانة صغيرة الخلايا تصيب الجنسين و المرضى عادة أقل عمرا^(161,162,163). أما كبيرة الخلايا فشوهدت عند ذكر بعمر 68 سنة⁽¹⁶⁴⁾.

عيانيا تتشابه مع بعضها، الغالبية من هذه الأورام متمحفة، و تبدو محددة جيدا أو غازية. يتراوح حجمها بين 2 إلى 20 سم^(153,165). لونها رمادي-أبيض، متماسكة عند القطع و تفتقد للمظهر الفصيصي المميز للتيومات. قد يعطي النمط المحب للحمض لونا بنيا. تشاهد بؤر نزف و نخر في 70% من الحالات⁽¹⁶⁶⁾، التكلسات في 30%⁽¹⁶⁷⁾.

40-50 % من حالات الأورام السرطاوية اللانموذجية إما متمحفة و تصنف كمرحلة pT1 أو مرتشحة في التيموس أو شحم المنصف و تعتبر مرحلة pT2، فيما تبدي نصف الحالات تقريبا غزوا للأعضاء المجاورة (مرحلة pT3)، و 10% من الحالات تصل إلى جوف الجنب أو التامور (مرحلة pT4) حيث قد يحدث النكس المتأخر⁽¹⁶⁸⁾، فيما شوهدت النقائل الموضعية (مرحلة pN1) في 50% من الحالات^(152,155). تشاهد النقائل البعيدة في 30-50% من الحالات⁽¹⁵⁸⁾. يمكن أن تشمل إصابة العقد اللمفية في المنصف أو الرقبة أو تحت الترقوة⁽¹⁶⁷⁾. شوهدت نقائل دموية إلى العظام و الكبد و الجلد و الدماغ و الكلية و القلب و الكظر و النسيج الرخوة^(152,158,163,169). الغالبية العظمى من السرطانة صغيرة الخلايا تكون في مرحلة متقدمة III أو IV و تبدي نصف الحالات نقائلا لمفية أو دموية^(161,162).

❖ السرطانة التيموسية العصبية الصماوية جيدة التمايز:

تعتبر هذه الأورام كسرطانات بسبب حدوث النكس و الانتقالات، و الموت حتى في أبرئها مظهرها أو المتمحفة منها^(158,170,171). تقسم إلى نموذجية و لا نموذجية (جدول 3).

الغالبية العظمى منها تندرج ضمن إطار السرطاوي اللانموذجي Atypical carcinoid، الذي يبدي نمط تكاثر منتشر مع مرحلة متقدمة للمرض غالبا و درجة من الشذوذ الخلوي^(147,152,154,155,172). معظم الدراسات تشير إلى أن السرطاوي التيموسي أسوأ إنذارا من نظيره القصي^(153,155,158,170)، و الدراسة الوحيدة التابعة لمنظمة الصحة العالمية تصرح بأن السرطاوي التيموسي اللانموذجي أسوأ سريريا مقارنة بالرئوي^(152,173).

- السرطاوي النموذجي: مؤلف من خلايا مضلعة ذات هيولى حبيبية تؤلف حبال و أعشاش و غدد تشبه الزهيرات، الانقسامات أقل من 2 في كل عشر ساحات من التكبير العالي، دون وجود نخر، و تكون اللحمية الضامة غنية بالأوعية، و يشيع غزو الأوعية اللمفية.
- السرطاوي اللانموذجي: يشابه السابق مع وجود درجة أعلى من الانقسامات (تصل لـ 10 في 10 ساحات تكبير عالٍ كحد أقصى) و/أو بؤر من النخر. يشاهد عادة تعدد في أشكال النوى و القليل من الخلايا اللاتصنعية النادرة⁽¹⁵²⁾، نمط تكاثري منتشر بؤري (شبيه باللمفومة)^(152,153,155,158)، أو نمط الصف الهندي ضمن لحمية ضامة ليفية غزيرة⁽¹⁷⁴⁾. التكلسات أكثر تمييزا من النموذجي و تشاهد حتى 30% من الحالات⁽¹⁶⁷⁾.

فيما يخص أنواع السرطانة العصبية الصماوية جيدة التمايز فيجب أن تقيم إن كانت نموذجية أم لأنموذجية، لكن معظم الحالات المدروسة كانت لأنموذجية⁽¹⁵¹⁾.

- السرطاوي مغزلي الخلايا: النوع الأشيع، يتكون بشكل أساسي أو في مجمله من خلايا مغزلية تصطف بشكل حزم. أحيانا يدرج ضمن السرطاوي النموذجي الكلاسيكي^(147,175,176).
- السرطاوي المصطبغ: يميزه تواجد للميلانين ضمن الهيولى في عدد متنوع من الخلايا الورمية. يمكن أن تتواجد بعض البالعات الميلانية بين الخلايا الورمية. يمكن أن تكون بعض الخلايا مغزلية الشكل.
- السرطاوي مع المادة النشوانية: يشاهد توضعات نشوانية في اللحمية الضامة تتلون بأحمر الكونغو⁽¹⁷⁵⁾، الخلايا الورمية مغزلية الشكل عادة و تتلون مناعيا بالكالسيتونين، لذا يصعب تفريقه عن السرطانة اللبية الدرقية.
- السرطاوي المحب للحمض/ منتبج الخلايا oncocytic/oxyphiliccarcinoid: نوع نادر يتألف من خلايا كبيرة مضلعة ذات هيولى محبة للحمض بسبب غناها بالمتقدرات^(172,177).
- السرطاوي المخاطي: نمط نادر جدا يبدي لحمية ضامة مخاطية إيجابية أزرق الألسيان^(178,179). الورم كبير عادة و يقلد النقائل من سرطانة مخاطية، من الثدي أو الجهاز الهضمي. يمكن أن يحوي الورم بؤرا من سرطاوي كلاسيكي.
- السرطاوي شبيه الورم الوعائي: نادر، يقلد الورم الوعائي بسبب تواجد مساحات كيسية كبيرة مليئة بالدم، بالتدقيق تبدو مبطنة بخلايا ورمية و ليست بطانية وعائية⁽¹⁸⁰⁾.
- السرطاوي المركب: يمكن أن يتشارك مع سرطانة صغيرة الخلايا أو تيموما من أي نمط أو سرطانة تيموسية من أي نمط⁽¹⁵¹⁾.

❖ السرطانة الصماوية العصبية سيئة التمايز:

- السرطانة صغيرة الخلايا الصماوية العصبية: ورم ذو درجة عالية مؤلف من خلايا صغيرة قليلة الهيلولى، ذات حدود خلوية غير واضحة، و كروماتين ناعم حبيبي، دون وجود نويات صريحة. الخلايا مدورة إلى بيضوية أو مغزلية أحياناً، تبدي تطبيقاً للنوى. تطابق في مظاهرها السرطانة الرئوية صغيرة الخلايا. النمط المركب منها، يتميز بمشاهدة مكونات من سرطانات أخرى كالسرطانة الشائكة أو السرطانات الغدية⁽¹⁵¹⁾.
- السرطانة الصماوية العصبية كبيرة الخلايا: ورم عالي الدرجة، يتألف من خلايا كبيرة الحجم، ذات مظاهر عصبية صماوية كالاصطفاف السياجي، الترايبيقي، الأعشاش، أو الأشكال الزهريرية، مع خلايا عرطلة لاتصنعية؛ النخر واسع عادة، و معدل الانقسامات عالٍ (أكثر من 10 انقسامات بعشر ساحات تكبير عالٍ⁽¹⁴⁷⁾)؛ تتلون خلاياه بالملونات المناعية الصماوية العصبية، و تبدي حبيبات إفرازية عصبية بالمجهر الإلكتروني.

التشخيص التفريقي و الإنذار للأورام العصبية الصماوية التيموسية:

يصعب تفريقها أحياناً عن أورام الرئة العصبية الصماوية بمختلف أنواعها، و قد يفيد التلوين المناعي TTF-1 في تحديد المنشأ الرئوي للآفة المنصفية؛ حيث تكون الأورام التيموسية سلبية في معظمها و الرئوية إيجابية في 50-70% من الحالات^(181,182). لكن سلبية TTF-1 لا تنفي أيضاً الانتقالات من سرطاوي هضمي أو بنكرياسي بدئي.

يجب تفريقها بالتأكد عن أورام التيموس الأخرى، التي قد تعطي مظاهراً تشابه ما نراه في الأورام العصبية الصماوية، و تفيد هنا التلوينات المناعية المميزة للأورام الصماوية العصبية.

مرحلة الورم هي عامل إنذاري شديد الأهمية، بالإضافة إلى معدل الانقسام و وجود النخر، حيث يسوء الإنذار مع تقدم المرحلة و زيادة الانقسامات و النخر. يبقى إنذار الأورام سيئة التمايز أسوأ منه في السرطاوي النموذجي و اللانموذجي.

مناعي: الجدولان التاليان يوضحان استجابة الأورام العصبية الصماوية التيموسية للتلوينات المناعية.

	السرطاوي النموذجي	السرطاوي اللانموذجي
Cytokeratin		11/12 ¹⁶⁵ , 3/3 ¹⁸⁹
EMA		1/3 ¹⁸⁹
Chromogranin	3/3 (one case only weak) ¹⁸⁸	5/6 ¹⁸⁸ , 3/3 ¹⁸⁹
Synaptophysin	3/3 ¹⁸⁸	5/6 ¹⁸⁸ , 2/3 ¹⁸⁹
NSE	3/3 ¹⁸⁸	6/6 ¹⁸⁸ , 13/13 ¹⁶⁵
CD56	3/3 ¹⁸⁸	6/6 (one case focal) ¹⁸⁸
bcl-2		2/3 ¹⁸⁹
S-100		0/13 ¹⁶⁵
p53		3/13 ¹⁶⁵ , 1/3 ¹⁸⁹
CD5		0/3 ¹⁸⁹

	السرطانة العصبية الصماوية صغيرة الخلايا	السرطانة العصبية الصماوية كبيرة الخلايا
Cytokeratin	2/2 ¹⁸⁹	1/1 ¹⁸⁹
EMA	2/2 ¹⁸⁹	1/1 ¹⁸⁹
Chromogranin	1/1 ¹⁸⁸ , 2/2 ¹⁸⁹	2/2 ¹⁸⁸ , 0/1 ¹⁸⁹
Synaptophysin	1/1 ¹⁸⁸	1/1 ¹⁸⁸ , 1/1 ¹⁸⁹
bcl-2	2/2 ¹⁸⁹	0/1 ¹⁸⁹
NSE	1/1 ¹⁸⁸	2/2 ¹⁸⁸
CD56	1/1 ¹⁸⁸	2/2 ¹⁸⁸
p53	1/2 ¹⁸⁹	1/1 ¹⁸⁹
TTF-1	0/3 ¹⁹⁰	
CD5	0/2 ¹⁸⁹	1/1 ¹⁸⁹

القسم الثاني

الدراسة العملية

ملخص الدراسة

هدف البحث

دراسة أورام التيموس المشخصة في مشافي جامعة دمشق و تصنيفها و دراسة نسبها و مقارنة النتائج مع التصنيفات و الدراسات العالمية.

المرضى و الطرائق

تمت الدراسة بالطريق الراجع، حيث قمنا بمراجعة أرشيف و ملفات و تقارير التشريح المرضي المتوفرة لأربعة و أربعين مريضاً في شعبة التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي بين العامين 2008 و 2011، و لمريضين في مشفى المواساة الجامعي بين العامين 2010-2011، و من ثم الحصول على بلوكات الشمع و الشرائح الزجاجية المتوافرة العائدة للمرضى و المحفوظة في الشعب المذكورة حيث تم دراسة التقارير و الشرائح و البارافينات، العدد الإجمالي 46 حالة مسجلة بين كتلة مستأصلة أو خزعة من كتلة منصفية، استبعدت 11 حالة من أصل 46، بسبب صغر الخزعة و عدم إمكانية إجراء مقاطع أو فقد البارافين و سوء تقنية الشرائح، أو بسبب كون التشخيص النهائي لا ينتمي لمجموعة الدراسة، كما قورنت البيانات حيث توافق وجود ثلاث عينات تعود لنفس المريض حيث جمعت و درست كحالة واحدة، فأصبح العدد النهائي للحالات المدروسة 33 حالة. تم إجراء مقاطع و تلويها باستخدام التلويحات المناعية الخاصة بالبحث و استكمال دراسة بعض العينات الأخرى حسب الضرورة.

النتائج

تراوحت أعمار المرضى بين 17 و 67 سنة، ذروة الحدوث في العقد الخامس (12 حالة من أصل 33)، العمر الوسطي للإصابة يتراوح بين 41 و 42 سنة. الإصابة أعلى عند الذكور حيث كانت نسبة الذكور إلى الإناث 3.1:1. أعلى نسبة حدوث كانت للنمط B2 و بلغت 45.5% (15 من أصل 33) تلتها التيموما نمط B3 بنسبة 18.2% (6 حالات من 33) ثم النمط AB 15.1% (5 من 33) و النمط B1 و السرطانة بنسبة 9.1% لكل منهما (3 حالات من 33 لكل منهما) و أخيراً النمط A بنسبة 3% (حالة واحدة من 33). معظم الحالات (66%) تندرج ضمن مرحلة (T2, N0, M0) II (22 حالة من 33)، فيما بلغت نسبة الحالات جيدة التمحفظ و دون غزو أو انتقال 24% (8 من 33) أي مرحلة (T1, N0, M0) I (9%) فشملت ثلاث حالات B2 و B3 و C حالة لكل منها. التلويحات المناعية أبدت استجابة الخلايا البشروية للـCK بكل الأورام، و استجابة السرطانة فقط للـCD5، أما العوامل الإنذارية فلقد تناسبت شدة الاستجابة فيها مع زيادة درجة الأورام و مرحلتها الورمية.

الخلاصة و التوصيات

التيمومات أورام قليلة الحدوث، و في بلدنا تحدث بنسب تقارب النسب العالمية، من حيث العدد و من حيث توزع الأنماط. يُعتمد تصنيف منظمة الصحة العالمية في كثير من البلدان و المؤسسات الطبية، حيث أبدى مردودية عالية و إمكانية تكرار مرتفعة، كما أنه ذو علاقة جيدة مع الحالة الإنذارية لأورام التيموس و يساهم في تقرير البروتوكولات العلاجية بنجاح. لكن تبقى هناك مدارس تختلف فيما بينها في طريقة تصنيف التيمومات بحسب الرؤى العلاجية لديهم. و دراستنا تندرج في إطار تصنيف التيمومات المشاهدة في مشافي وزارة التعليم العالي - جامعة دمشق في ضوء تصنيف WHO و الذي أبدى مردودية جيدة في هذه الدراسة و غطى الحالات المدروسة بشكل كامل و دقيق و لم نضطر للجوء لتصنيف أخرى في أي من الحالات المدروسة. لذا ننصح بتطبيقه في مخابر التشريح المرضي بحيث تتكون صورة واضحة موحدة عن أورام التيموس مما يساهم في إعطاء بيانات مفهومة و منظمة يمكن الاستفادة منها لاحقاً في الدراسات السريرية و العلاجية و التشريحية المرضية و رفد المنظمات الصحية الدولية بما يمكن من معطيات و إحصائيات أورام التيموس البشروية في سوريا. نشير أخيراً إلى أن إجراء الفحوص المناعية النسيجية جزء من التشخيص و التصنيف و لا بد من استخدامها خاصة فيما يؤكد الطبيعة البشروية للأورام و يميز حالة و درجة الخباثة فيها.

أهمية البحث:

معرفة نسب وتوزيع أورام الغدة الصعترية (التيوموس)، وذلك لدى مرضى مشافي جامعة دمشق/ وزارة التعليم العالي، ومن ثم استكمال الدراسة باستعمال التلوينات المناعية المختلفة حسب الحاجة، مما يسمح بوضع تشخيص أكثر دقة و نوعية و تكوين صورة حول نسبة كل نمط و شيوعه.

المرضى و طرق البحث

دراستنا تراجعية Retrospective لحالات أورام منصف مشخصة كتيومومات، و ذلك في مشافي وزارة التعليم العالي – جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي بين عامي 2008 و 2011، مشفى الموساة الجامعي بين عامي 2010 و 2012) كما روجعت البيانات في مشفى الأطفال الجامعي حتى عام 2007 و لم يعثر على حالة لورم تيموسي.

استخرجت بيانات و مواد 46 حالة مفهرسة بين كتلة أو ورم مستأصلة و خزعات من كتل منصفية، و لدي التدقيق و دراسة الموجودات وجدت ثلاث عينات في عام واحد 2008 تعود لنفس المريض، عبارة عن خزعة ورم منصفي مشخص تيموما B و خزعة جنب مصابة بالإرتشاح الورمي و الورم الأصلي المستأصل مشخصا تيموما B2، فجمعت و اعتبرت حالة واحدة. كما صادف وجود حالتين إحداهما في مشفى الأسد الجامعي 2011، و حالة في مشفى الموساة 2012 و كلاهما لمريضين يحملان نفس الاسم لكن التشخيص مختلف في الحالتين، تم التدقيق في المعلومات الشخصية و السريرية فوجد اختلاف في اسم الأب و الأم و العمر و الجنس فاعتمدنا كحالتين مستقلتين. استثنيت إحدى عشر حالة بعد فحص الشرائح و البارافين بسبب عدم كفاية الخزعات المتبقية في البارافين لإجراء دراسات تكميلية مناعية، أو بسبب سوء التحضير و صغر العينة و صغر كمية النسيج الورمي و عدم كفايته لوضع تشخيص حاسم و دقيق، أو بسبب غياب البارافين بسبب سحب العينات من قبل المرضى. فكان العد النهائي للحالات 33 حالة و كلها أورام تيموسية بشروية، فيما لم تتوافر حالات لأورام صماوية عصبية تيموسية.

درست الحالات المعتمدة وفق الخطوات التالية:

- 1- الرجوع لأرشيف قسم التشريح المرضي بين عامي 2008 و 2011 في مشفى الأسد الجامعي و عامي 2010 و 2012 في مشفى الموساة، استخرجت التقارير و كافة المواد الخاصة بالعينات، حيث درست التقارير و الشرائح الزجاجية الملونة بالتلوين الروتيني H&E و الحالات المجرى لها تلوينات مناعية، باستخدام المجاهر الضوئية المتواجدة في قسم التشريح المرضي – مشفى الموساة الجامعي و الأسد الجامعي و كلية الطب. كما تم الحصول على البلوكات الشمعية و انتقاء بلوك من كل حالة بشكل يوافق الشرائح الجيدة و التي تحوي كمية كافية من النسيج الورمية و تبدي تقنية تحضير فضلى و ذلك لإجراء التلوينات المناعية و استكمال الدراسة حسب الضرورة.
- 2- إجراء التلوينات المناعية الخاصة بالدراسة على الحالات التي لم تجر لها، و استكمال التلوينات للحالات المجرى لها جزء من التلوينات المناعية عند تشخيصها.
- 3- دراسة الشرائح الزجاجية للتلوينات المناعية و تقييمها و تصوير المناسب منها كنماذج لإرفاقها في الدراسة العملية.
- 4- تم وضع التشخيص النهائي لكل الحالات و قد توافقت مع التشخيص الأصلي من حيث أنماط التيومومات، كما قيمت مرحلة الأورام حسب ماساووكا، و درست البيانات من جوانب عديدة.

طريقة التلوين المناعي

هناك طرق عديدة لتطبيق الدراسة المناعية النسيجية، و لقد اعتمدت الطريقة المستخدمة في مشافي وزارة التعليم العالي، كما يلي:

- العينات مثبتة بالفورمول تركيز 4%، و مدمجة بشمع البارافين.
- المقاطع الجراة بالميكروتوم اليدوي بسماكة 5-7 ميكرون، مفروشة في حمام مائي دافئ ثم ممدودة على شرائح زجاجية مطلية بالجيلاتين.
- ثم يتم حضن البلورات ذات المقاطع النسيجية في محم بدرجة حرارة 60° لمدة 24 ساعة.
- ثم نزع الشمع بمغسطس كزيلول و إعادة الإماهة.
- تمرير الشرائح على أحواض كحولية متدرجة 95% حتى 100%.
- تمرير الشرائح على محلول Target retrieval ممدد بنسبة 10% في الماء المقطر، ثم غلي في مايكروويف لمدة 10 دقائق مع تعويض الماء المتبخر بالماء المقطر.
- تركت الشرائح لمدة عشر دقائق ريثما تبرد في درجة حرارة الغرفة المغلقة، ثم مررت في محلول Wash buffer ممدد بنسبة 10% في ماء مقطر و ذلك لمدة عشر دقائق.
- الطريقة المستخدمة هي Avidin-Biotin-Peroxidase Complex كالتالي:
 1. إضافة الضد الممدد بدرجة ملائمة، ثم الحضن بدرجة حرارة الغرفة المغلقة لمدة عشر دقائق ثم الغسل بمحلول Wash buffer الممدد.
 2. إضافة Link و Streptavidin (حسب الـ Kit المستعمل)، الحضن بدرجة حرارة الغرفة المغلقة. ثم الغسل بمحلول الـ wash buffer.
 3. يحضر محلول الكروموجين المدد بإضافة 10 ميكرون من الكروموجين المركز إلى 5 مل من محلول DAB، و من ثم تمزج جيدا. ليضاف المحلول الناتج إلى الشرائح، ثم الحضن لمدة عشر دقائق في درجة حرارة الغرفة المغلقة، ثم الغسل بالماء مباشرة.
 4. تلون بعد ذلك الشرائح بالهيماتوكسيلين، و تغسل بالماء الجاري بلطف، ثم يسحب الماء عبر التمرير بأحواض الكحول المتدرجة، ثم توضع في الكزيلول، ثم تستر.

الواسمات المناعية النسيجية المستخدمة في الدراسة وفق الجدول التالي

الملون المناعي	درجة حموضة محلول T.R	الـ Kit المستعمل
LCA	9	LSAB
Monoclonal CD20	9	LSAB
Monoclonal CD3	9	LSAB
Monoclonal CK	9	LSAB
Monoclonal CD1a	9	LSAB
Monoclonal CD5	9	LSAB
Monovlonal bcl-2	9	LSAB
Polyclonal BAX	9	LSAB
Monoclonal DO-7 (p53)	9	LSAB
Monoclonal Ki-67	9	LSAB

نتائج الدراسة

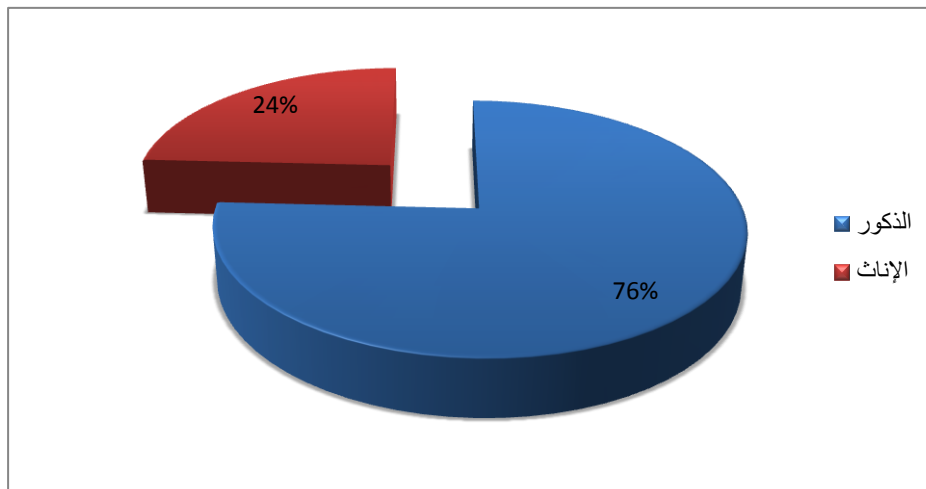
توزيع العينات بحسب الجنس

بتوزيع المرضى البالغ عددهم 33 مريضا و مريضة إلى مجموعتين من مختلف الأعمار، ذكور و إناث، نحصل على مجموعة ذكور من 25 مريضا و مجموعة إناث من 8 مريضات، أي أن نسبة إصابة الذكور بالتيوموما أي على منها في الإناث بحوالي ثلاثة أضعاف.

نسبة الذكور إلى الإناث: 3.1:1

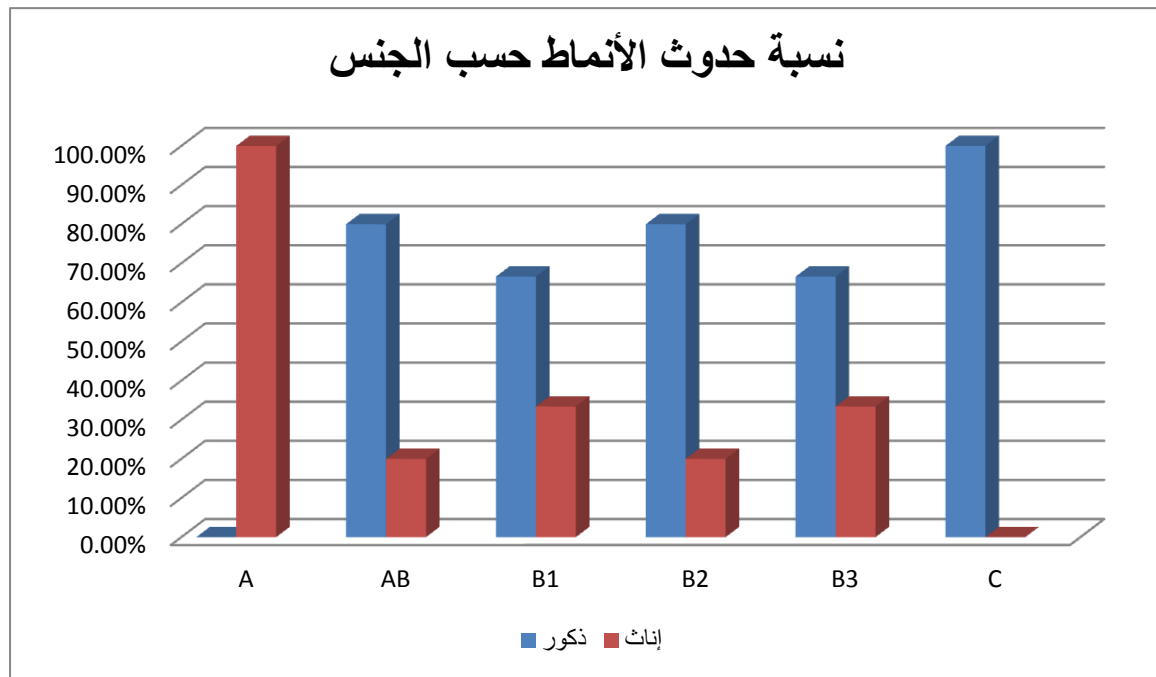
نسبة الذكور المئوية: $100 \times (33/25) = 75.8\%$

نسبة الإناث المئوية: $100 \times (33/8) = 24.2\%$



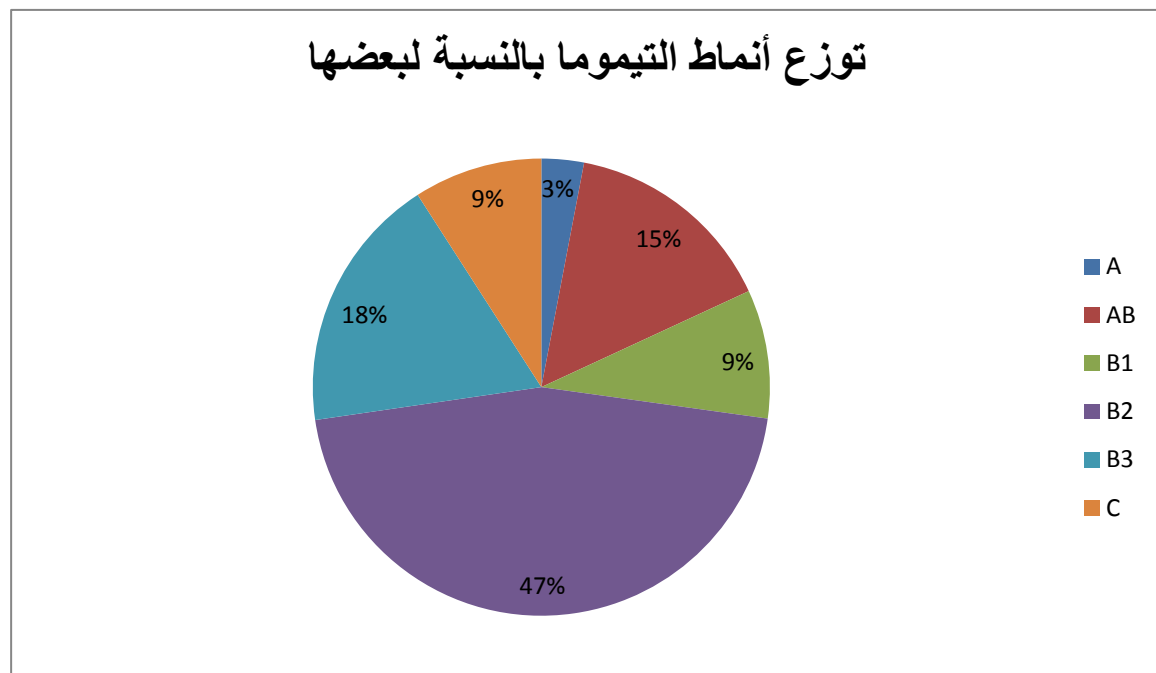
ثم بمقارنة نسب حدوث كل نمط مع الجنس، لدينا حالة واحدة لتيوموما نمط A عند أنثى، فيما أبدت بقية الأنماط نسبة إصابة أعلى عند الذكور، و الجدول التالي يفصل عدد الحالات و توزيعها بحسب الأنماط و جنس المريض.

نمط التيوموما	عدد الحالات عند الذكور	عدد الحالات عند الإناث	العدد الإجمالي
A	0	1	1
AB	4	1	5
B1	2	1	3
B2	12	3	15
B3	4	2	6
C (السرطانة)	3	0	3
العدد الكلي	25	8	33



توزيع الحالات حسب النمط

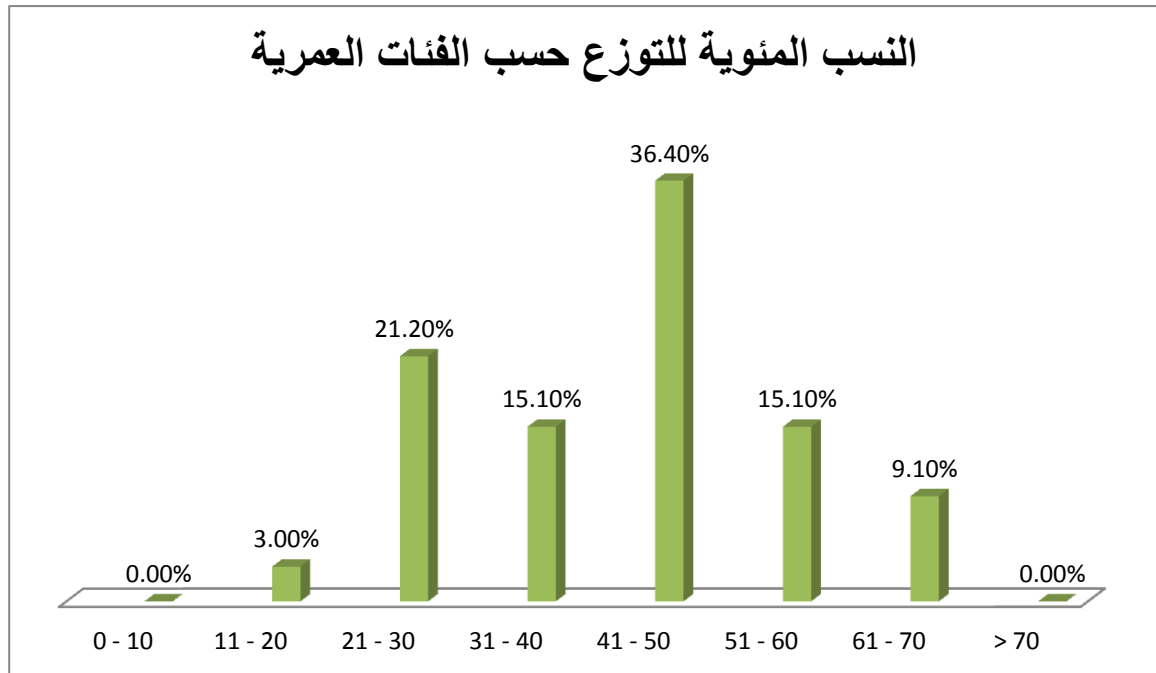
بمقارنة عدد الحالات من كل نمط مع الأنماط الأخرى، كانت التيموما B2 هي أكثر الأنماط شيوعاً حيث شملت الدراسة 15 حالة من أصل 33 أي بنسبة 45.5%، تلتها التيموما نمط B3 بست حالات من أصل 33 أي بنسبة تعادل 18.2%، ثم التيموما نمط AB بعدد 5 حالات من أصل 33 أي بنسبة 15.1%، فيما تساوى عدد حالات النمطين B1 و C بثلاث حالات لكل نمط من أصل 33 أي بنسبة 9.1%، و أقل الحالات عدداً كان النمط A بحالة واحدة فقط بنسبة 3.0%.



توزيع الحالات حسب العمر

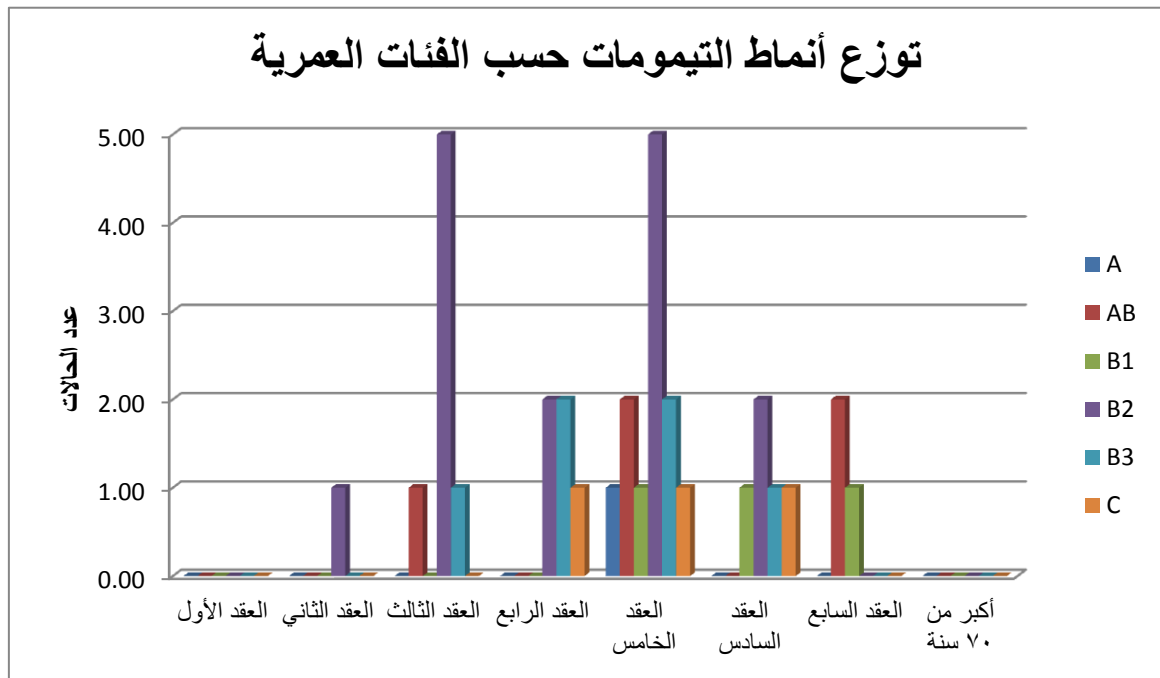
تم تقسيم المجموعات العمرية حسب العقود، حيث توزع قسم كبير من الحالات في العقد الخامس (12 حالة)، كما أن العقد الخامس هو الوحيد الذي شمل على حالات من كل أنماط التيموما. لم توجد حالات عند الأطفال في العقد الأول من العمر حيث تمت مراجعة أرشيف مشفى الأطفال الجامعي بين عامي 2007 و 2012. وجدت خمس حالات في العقد السادس و خمس حالات في العقد الرابع، فيما زاد عدد الحالات إلى سبع في العقد الثالث. أما العقد السابع فشمل ثلاث حالات، وشوهدت حالة واحدة فقط تحت سن العشرين، بعمر 17 سنة و هي تيموما نمط B2. لا يمكننا صراحة أن نربط بين نمط معين للتيموما و فئة عمرية محددة، فمثلاً لوحظ وجود خمس حالات من النمط B2 في كل من العقد الخامس و الثالث، و تنوعت أعمار الحالات من كل نمط، لكن يمكننا القول أن الأنماط الأسوأ إنذاراً تميل للحدوث بأعمار أكثر تقدماً. معدل العمر الوسطي للحالات المدروسة يقع بين عمر 41 و 42 سنة.

المجموعة العمرية	عدد الحالات	النسبة المئوية
العقد الأول 0-10 سنة	0	0%
العقد الثاني 11-20 سنة	1	3%
العقد الثالث 21-30 سنة	7	21.2%
العقد الرابع 31-40 سنة	5	15.1%
العقد الخامس 41-50 سنة	12	36.5%
العقد السادس 51-60 سنة	5	15.1%
العقد السابع 61-70 سنة	3	9.1%
العقد الثامن 71-80 سنة	0	0%
مجموع الحالات	33	100%



جدول يفصل عدد الحالات من كل نمط في كل فئة عمرية

العقد الأول	العقد الثاني	العقد الثالث	العقد الرابع	العقد الخامس	العقد السادس	العقد السابع	
0	0	0	0	1	0	0	A
0	0	1	0	2	0	2	AB
0	0	0	0	1	1	1	B1
0	1	5	2	5	2	0	B2
0	0	1	2	2	1	0	B3
0	0	0	1	1	1	0	C
0	1	7	5	12	5	3	المجموع



الدراسة النسيجية المورفولوجية و دراسة المرحلة الورمية للعينات حسب تصنيف ماساووكا المعدل:

رافق العديد من الحالات تواجد لبقايا نسيج تيموسي، بعضها أبدى فرطاً في التنسج. العديد من الحالات أظهرت حجبا ليفية سميكة، ثلاث منها يمكن أن تصنف كتحت نمط مصلب Sclerosing اثنان منها من النمط B2 و واحدة نمط B3. الحالة المدروسة من النمط A كانت مغزلية في معظم المناطق مع بؤر حوت على بعض الخلايا البيضوية لكن بدون شذوذات. أظهرت حالات النمط B1 منظر السماء ذات النجوم Starry sky الذي يميز هذا النمط نسبياً. الشذوذات في حالات النمط B2 تنوعت من الخفيفة إلى الواضحة من نوي مفصصة و نويات صريحة، كما تنوعت كمية اللمفاويات المرافقة، و اثنتان من النمط B2 أبدت اندخالا بالبالعات الرغوية. حالة واحدة من النمط B2 رافقها سرطانة حليمية في الدرق و أدينوم سليم. شوهدت جسيمات هاسال في ثلاث حالات من النمط B2. حالة واحدة من النمط B3 كانت ذات خلايا قليلة الشذوذات مع تركز حول الأوعية.

فيما يخص حالات السرطانة التيموسية الثلاث، أبدت الحالة المشاهدة في سن صغير نسبيا (36 سنة)، مظاهرا نسيجية متنوعة، من بؤر تبدي تمايزا شائكا وتقرنا صريحا إلى بؤر مغزلية الخلايا، و مناطق ذات مظهر كيسبي غداني Adenoid cystic، كما حوت على بؤر من تيموما نمط B3. أبدت الحالتان المتبقيتان مناطق من النخر، كما أبدت واحدة منهما مظهرا قاعدانيا Basaloid و مظهر شبيه بالورم اللمفاوي البشري Lymphoepithelioma-like و مناطق من تيموما B2.

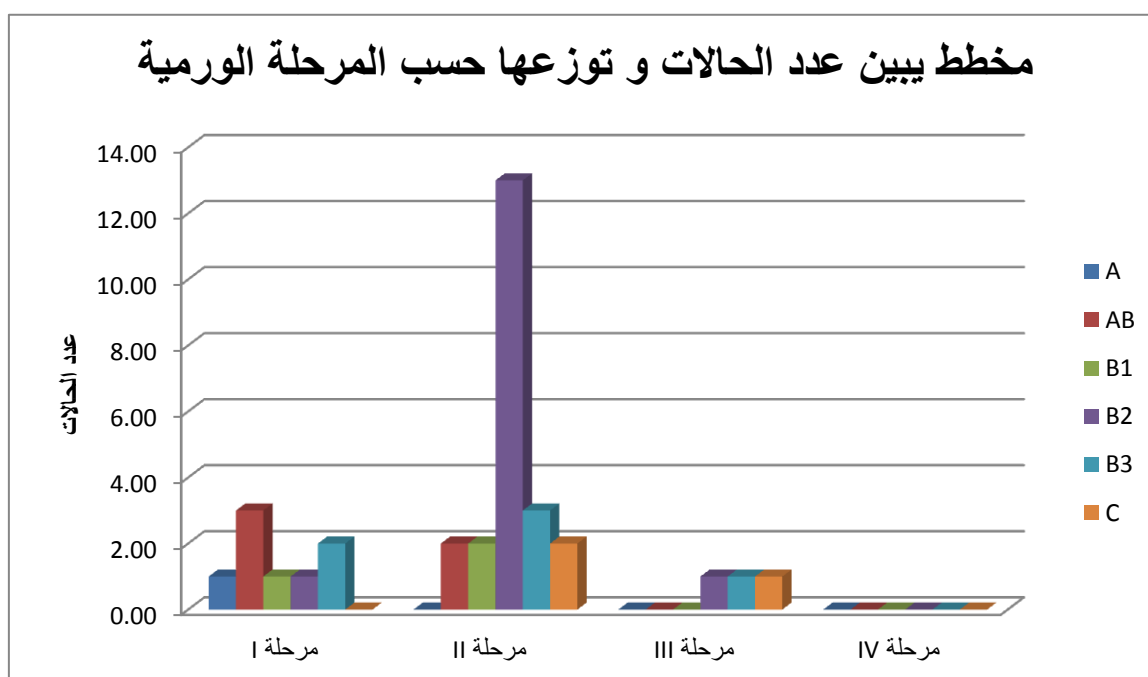
أبدت 22 حالة من مختلف الأنماط (و بينها حالتين سرطانية) ما عدا النمط A (حالة واحدة) غزوا للمحفظة وصولا للشحم المحيط، و رافق فحص بعض تلك العينات تقييما لعقد لمفاوية مجاورة ظهرت في المقاطع النسيجية أو كانت مرسله بشكل مستقل عن الورم الأصلي و جميعها كانت ارتكاسية. أبدت ثمانية حالات من الأنماط كافة عدا السرطانة، تمحفظا جيدا و سلامة الشحم المجاور. فيما أبدت ثلاث حالات غزوا تجاوز الشحم، واحدة منها للجانب المرسل في خزعة مستقلة (تيموما B2) و الذي ظهر أيضا في مقاطع الورم الأصلي، و واحدة لجدار مصلي لم يحدد بدقة فيما لو كان جنبية أو تامور (تيموما B3)، و الثالثة أبدت غزوا في خزعة حجابية مرسله بشكل مستقل (سرطانة).

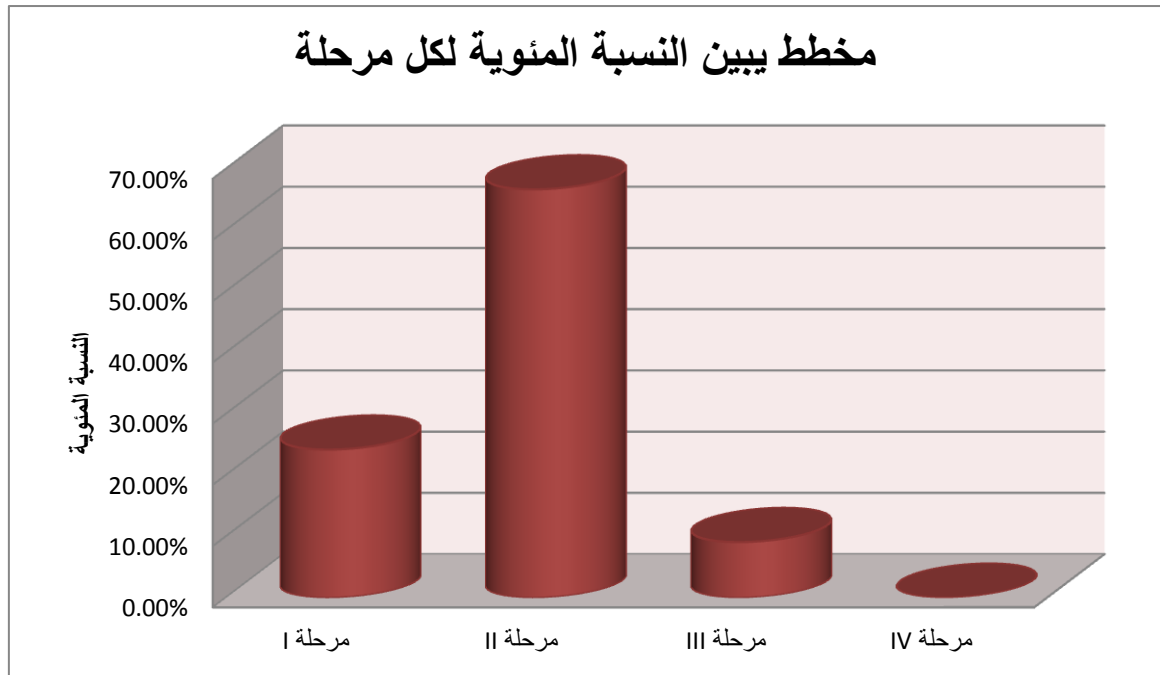
لاحظنا أن الغالبية العظمى (13 من أصل 15، أي بنسبة 86.7%) من الحالات B2 كانت بمرحلة II، فيما تخطت حالات السرطانة الثلاث المرحلة I. أما المرحلة III فشملت حالات من الأنماط B2, B3, C.

جدول مفصل لعدد الحالات من كل نمط مع المرحلة الورمية حسب تصنيف ماساووكا المعدل

نمط التيموما	مرحلة I	مرحلة II	مرحلة III	مرحلة IV
A	1(T1, N0, M0)			
AB	3(T1, N0, M0)	2(T2, N0, M0)		
B1	1(T1, N0, M0)	2(T2, N0, M0)		
B2	1(T1, N0, M0)	13(T2, N0, M0)	1(T3, N0, M0)	
B3	2(T1, N0, M0)	3(T2, N0, M0)	1(T3, N0, M0)	
C		1(T2, N0, M0) 1(T2, N1, M0)	1(T3, N0, M0)	
العدد الكلي	8	22	3	
النسبة المئوية	% 24.2	% 66.7	% 9.1	

مخطط يبين عدد الحالات و توزيعها حسب المرحلة الورمية





نتائج التلوينات المناعية

درست نتائج التلوينات المناعية للحالات من منظورين، الأول استجابة الخلايا البشروية من كل نمط، و الثاني استجابة الخلايا للمفاوية إن وجدت في كل نمط.

تبدى الخلايا الورمية البشروية لأورام التيموس تنوعا في الاستجابة للملونات البشروية، كأنماط ال-CK و ملون ال-EMA، نحن استخدمنا ملون CK العام، فأبدى استجابة جيدة في كل أنماط التيموما المدروسة، تنوعت بين البؤرية إلى الكثيفة المنتشرة.

تكون الخلايا للمفاوية المرافقة للتيمومات من النمط B تائية الطبيعة و غير ناضجة عادة، لكن يحتمل أن تتواجد بعض الأجربة اللمفية، لذلك يجب الانتباه عند قراءة التلوين المناعية الخاصة بالخلايا البائية و التائية. في دراستنا أبدت للمفاويات في الأنماط B إيجابية على ال-CD3 و CD1a و CD5. فيما لم تحوي حالة النمط A على خلايا لمفاوية للتقييم.

أعطى ال-CD5 استجابة جيدة في حالات السرطانة التيموسية لدينا و في الخلايا للمفاوية المرافقة لحالات التيموما.

حالتين من حالات السرطانة الثلاث لدينا حوت على مناطق B3، و B2 كل على حدا، قيمت ضمنا.

أما العوامل الإنذارية المستعملة bcl-2, p53, Ki-67, BAX، فلقد أبدت استجابة مناعية متزايدة باتجاه السرطانة، أي أنها كانت سلبية في حالة التيموما A المدروسة و حالات AB، و خفيفة في التيمومات B1 و B2، و إيجابية جيدا في حالات التيموما B3 و السرطانة.

جدول يبين استجابة الخلايا البشرية في الحالات المدروسة للتلويينات المناعية المجرة

[illegible]

جدول يبين استجابة الخلايا المفاوية في الحالات المدروسة للتلويينات المناعية المجرة

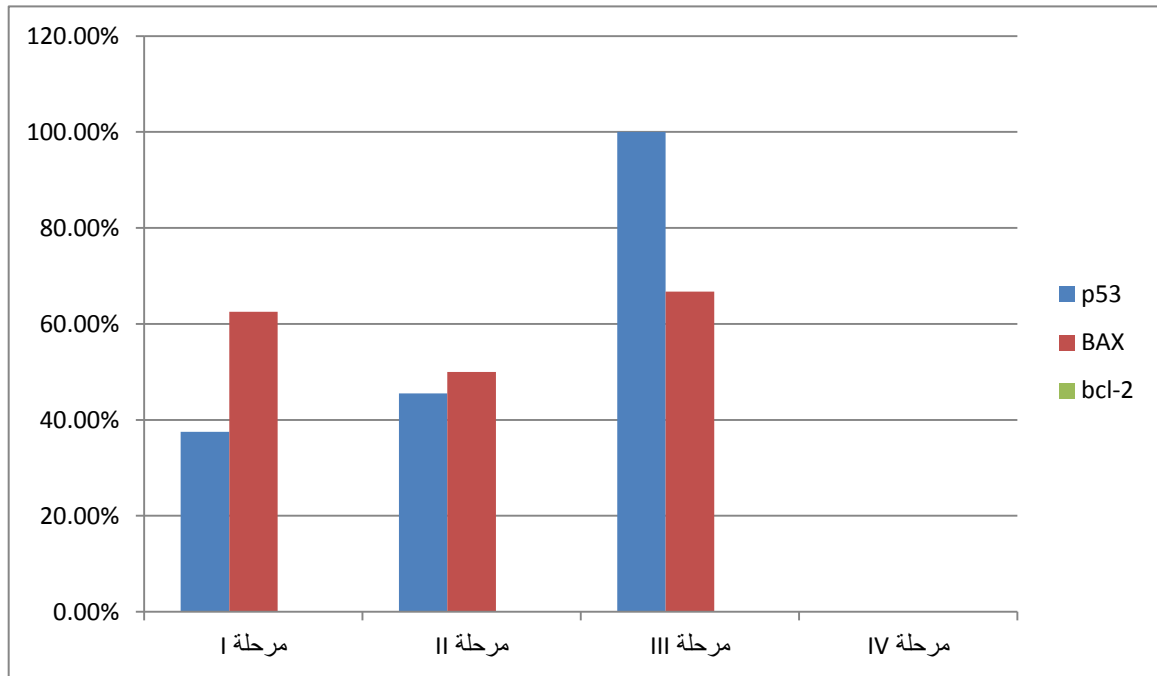
BAX	Ki-67 [#]	P53	Bcl-2	CD5	CD1a	CK	CD3	CD20	LCA	
0/1	—	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	A
0/5	Mdm-high	0/5	0/5	2/5	2/5	0/5	2/5	0/5	2/5	AB
2/3	Low	1/3 w	0/3	3/3	3/3	0/3	3/3	0/3	3/3	B1
8/15	Mdm-high	7/15m	0/15	15/15	15/15	0/15	14/15	0/15	14/15	B2
1/6	Low	2/6	0/6	4/6	3/6	0/6	3/6	0/6	3/6	B3
0/3	Low	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	2/3	0/3	2/3	C *

*: على مناطق B3 في حالة واحدة و مناطق B2 في حالة أخرى من حالات السرطانة الثلاث المدروسة.
 #: اللمفاويات في التيمومات غير ناضجة و تأخذ الـKi-67 بدرجات متفاوتة، و في النمط B2 فالمشعر < 80%

جدول يبين الاستجابة المناعية للعوامل الإنذارية حسب المرحلة الورمية للحالات المدروسة

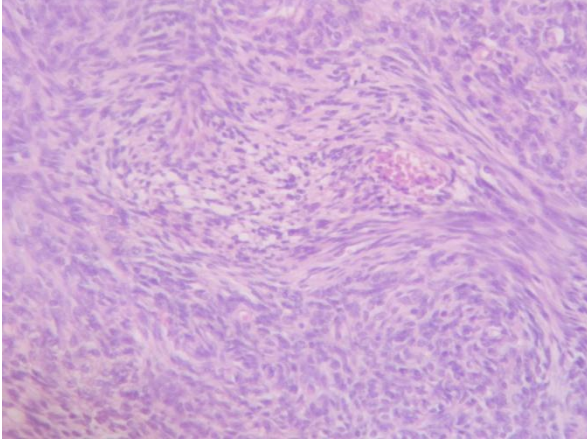
المرحلة	Ki-67	P53	BAX	Bcl-2
I	Low - Medium	3/8	5/8	0/8
II	Low - High	10/22	11/22	0/22
III	Medium - High	3/3	2/3	0/3
IV	----	----	----	----

مخطط يبين نسبة الاستجابة للعوامل الإنذارية P53, BAX, bcl-2 حسب المرحلة الورمية

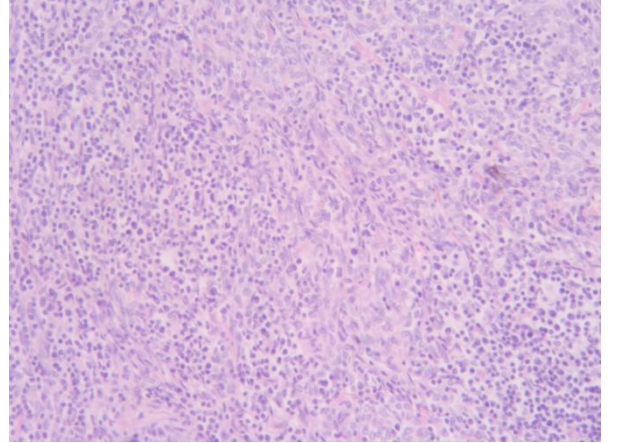


أمثلة من الحالات المدروسة

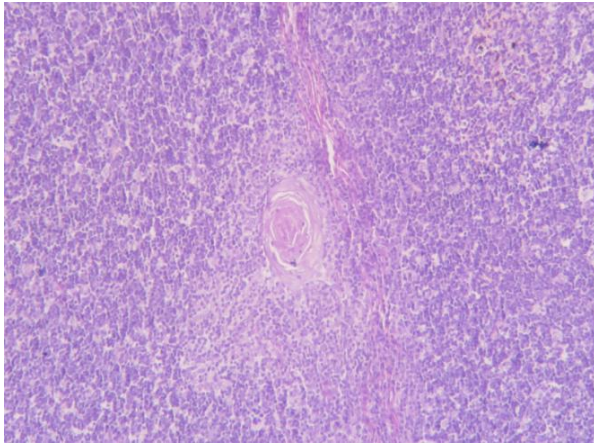
فيما يلي بعض الصور من الحالات المدروسة، توضح جوانب من المورفولوجيا المشاهدة في بعض الحالات، مع بعض الصور من التلوينات المناعية المجراة. أرفق أسفل كل صورة نمط الورم و المظهر التي تعبر عنه.



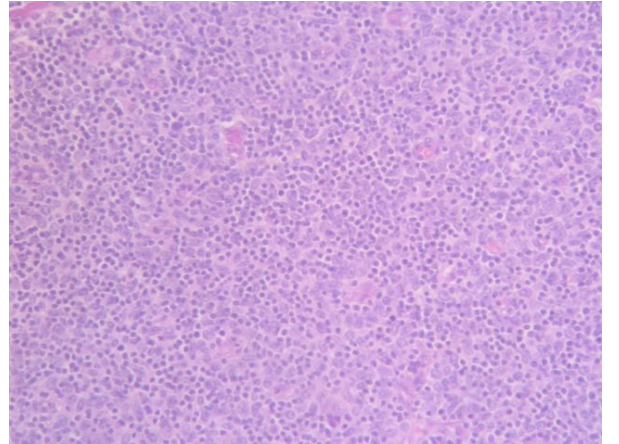
تيموما A عند مريضة بعمر 42 سنة. H&E



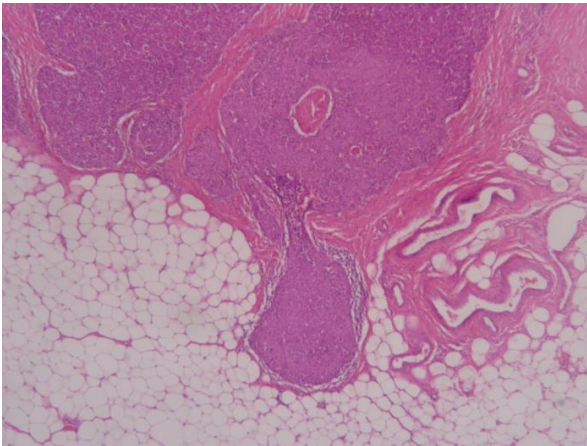
تماهي بين المركبتين A و B في تيموما AB



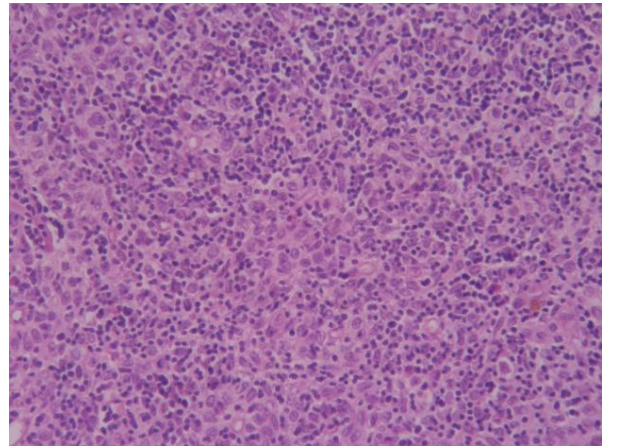
جسيم هاسال في تيموما B1 مع مظهر السماء ذات النجوم.



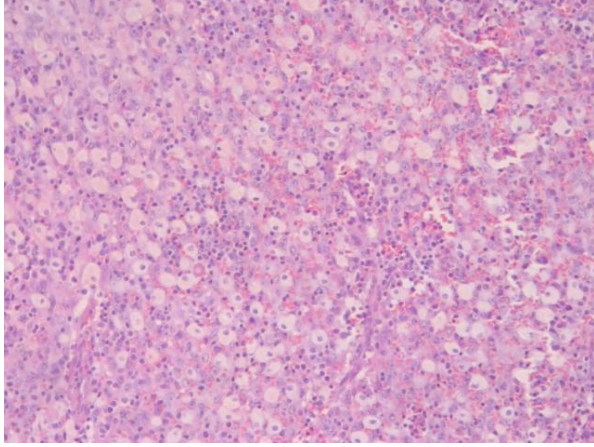
تيموما B1 خلايا بشروية قليلة الشذوذات



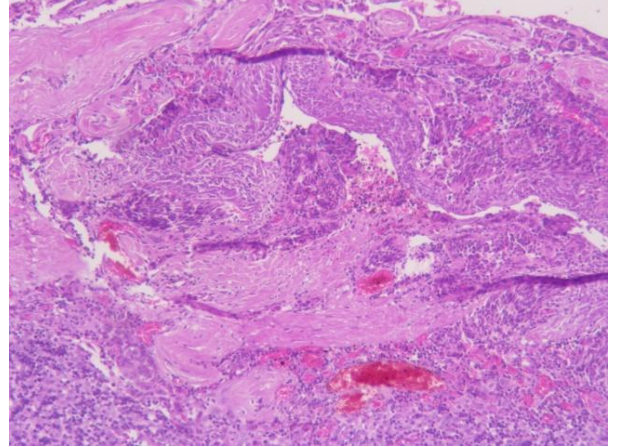
تيموما B2 اختراق المحفظة



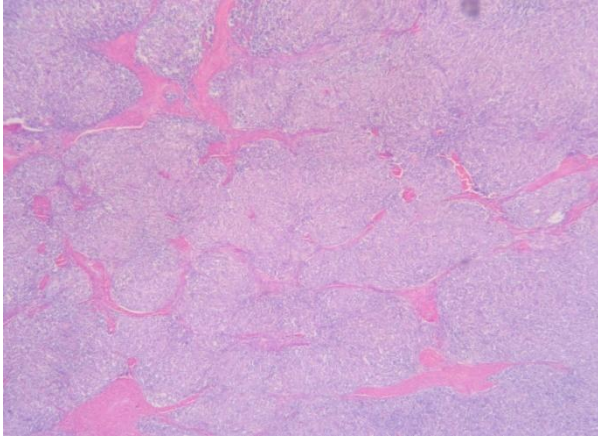
تيموما B2 خلايا تبدي شذوذات خفيفة



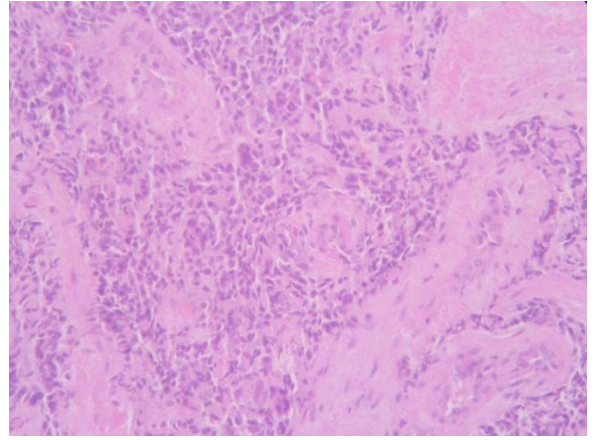
تيموما B2، بالعات رغوية



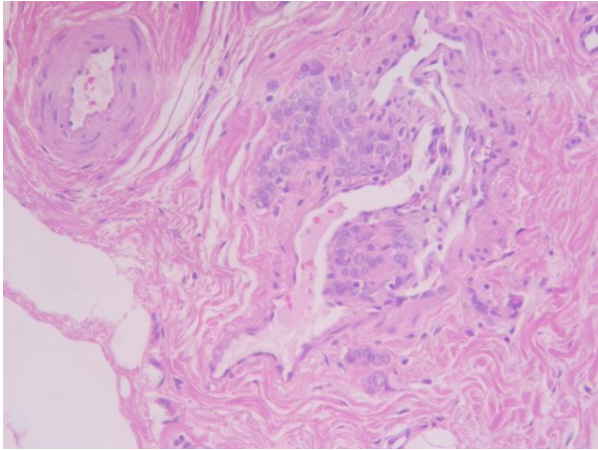
تيموما B2 تغزو الجنب مع فرط تصنع ميزوتليالي



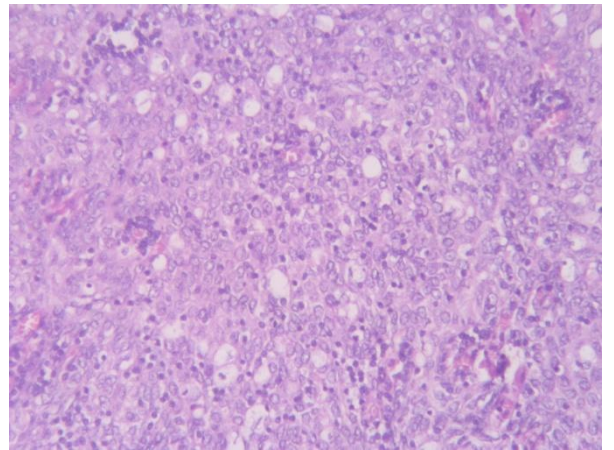
تيموما B3 فصيصات صغيرة، لمفاويات قليلة



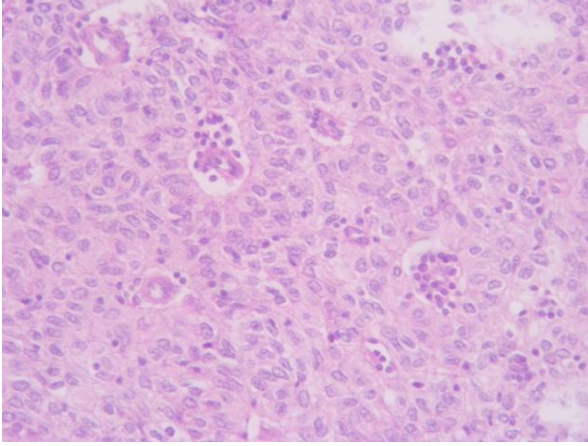
تيموما B3 تتركز حول الأوعية و شذوذات قليلة



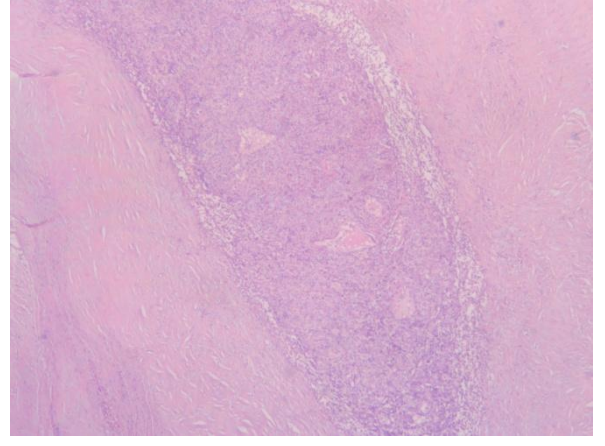
تيموما B3 غزو جدار الوعاء في الشحم



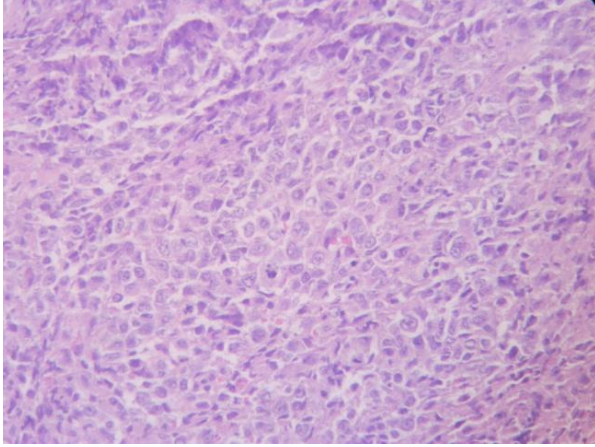
تيموما B3، شذوذات، منظر سماء ذات النجوم الخارجي



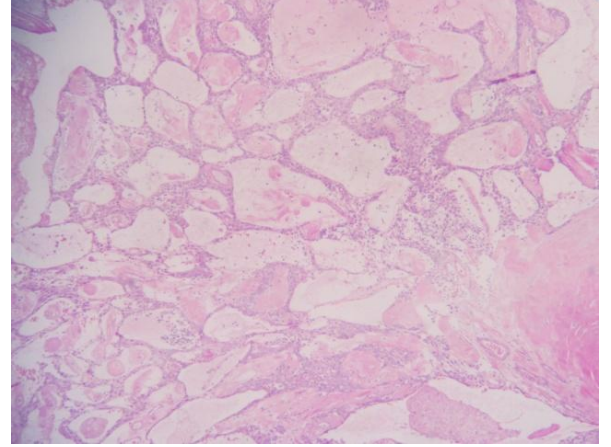
تيموما B3، خلايا بشرية سائدة و جزر من الخلايا اللمفاوية غير الناضجة



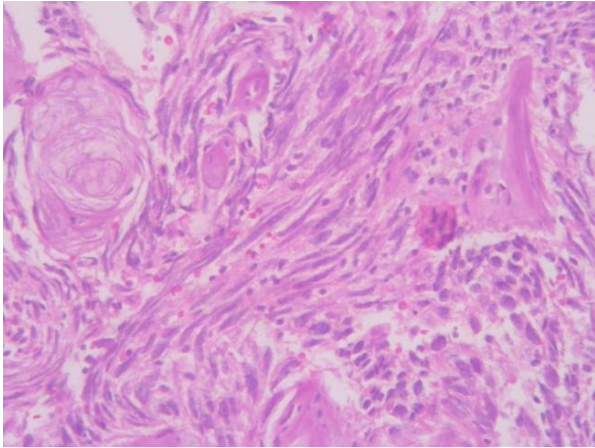
تيموما B3 تبدي تليف سميك، مصلبة



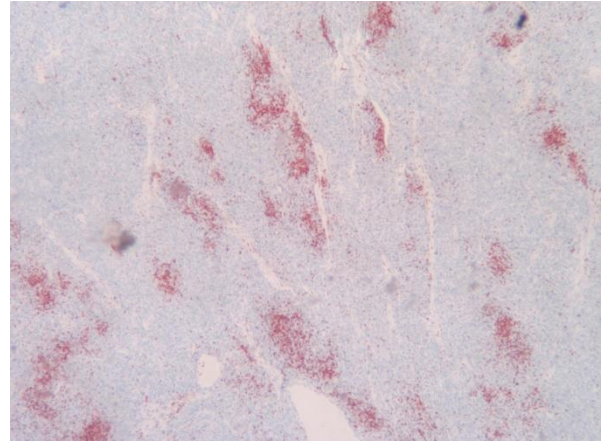
سرطانة تيموسية، شذوذات عالية



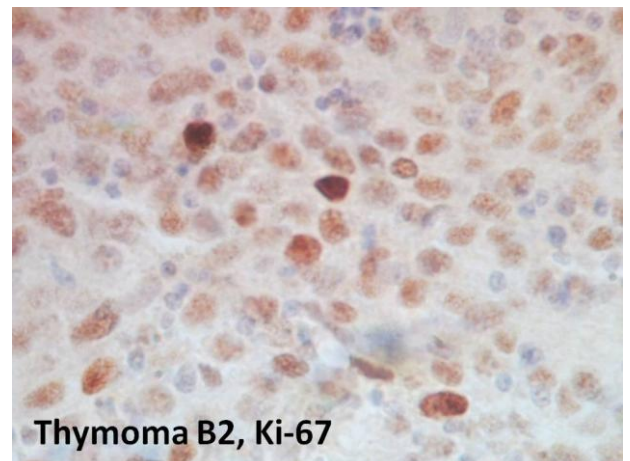
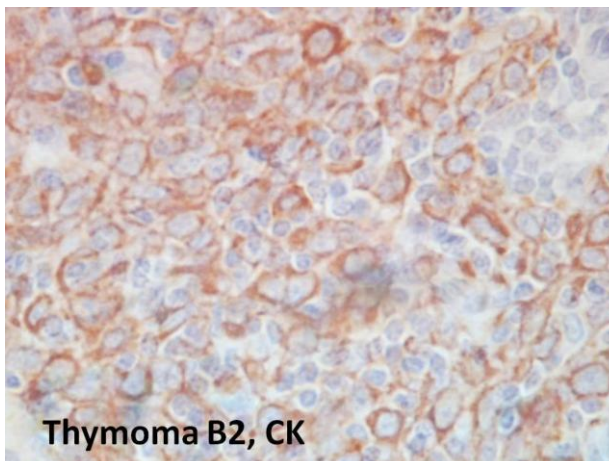
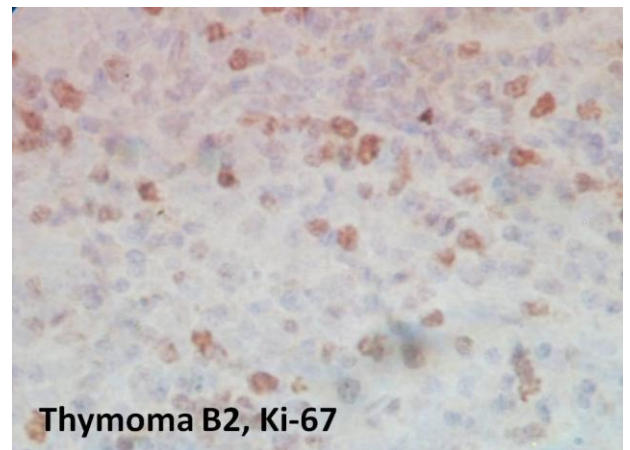
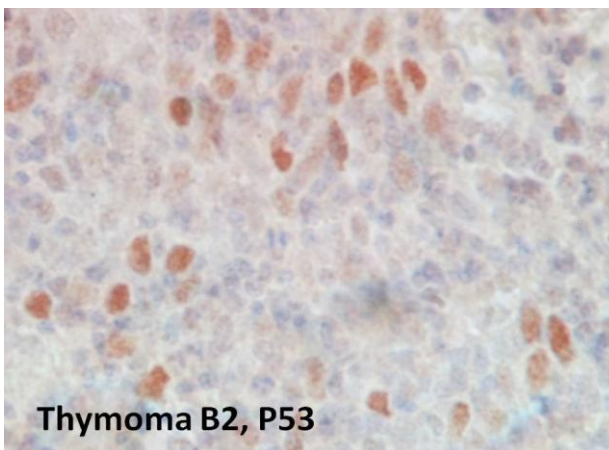
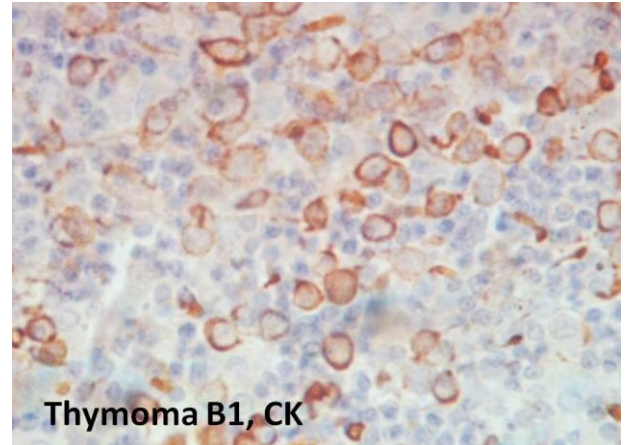
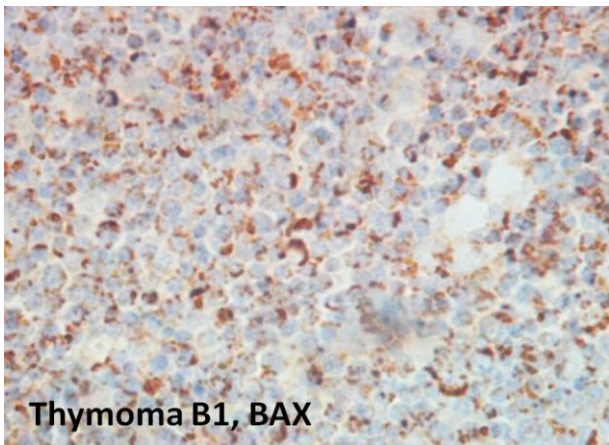
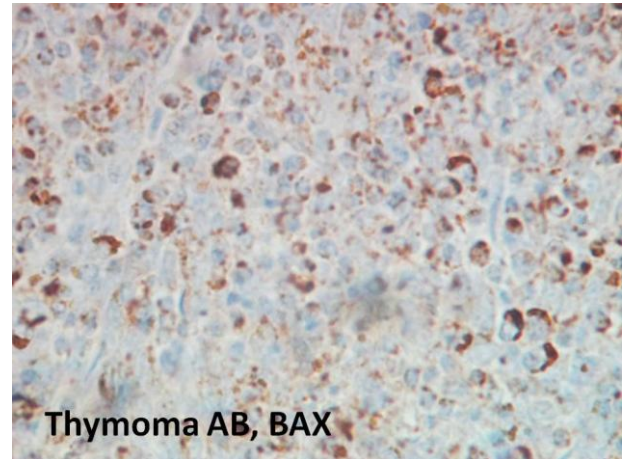
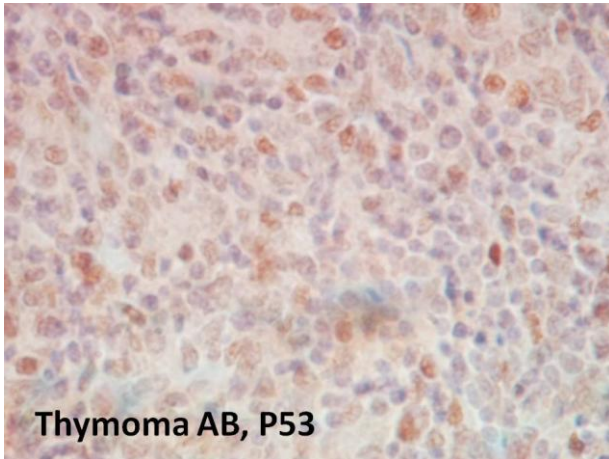
سرطانة تيموسية تبدي مظهرا غديا كيسيا

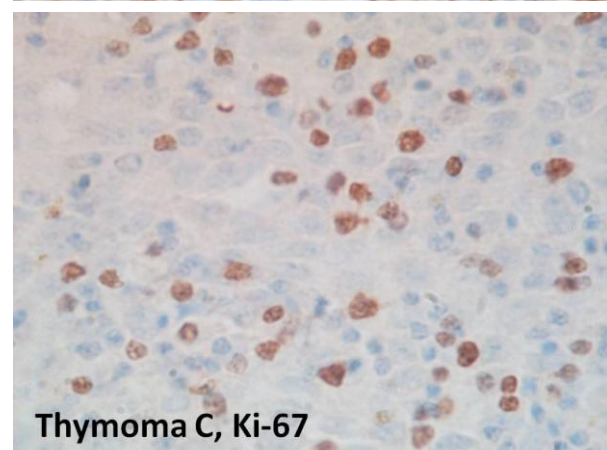
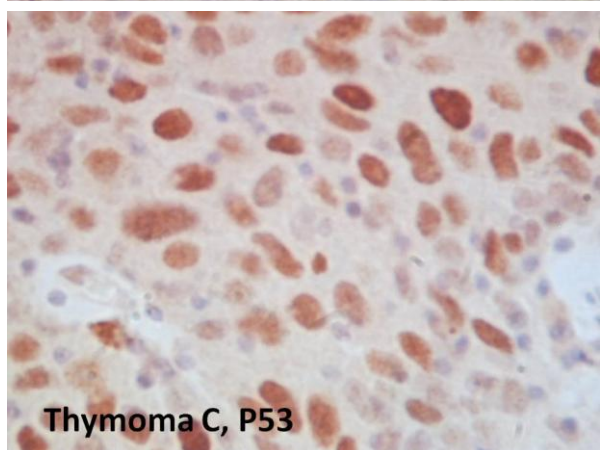
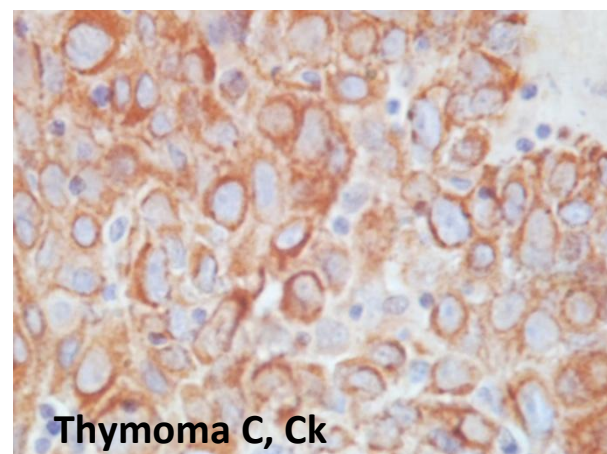
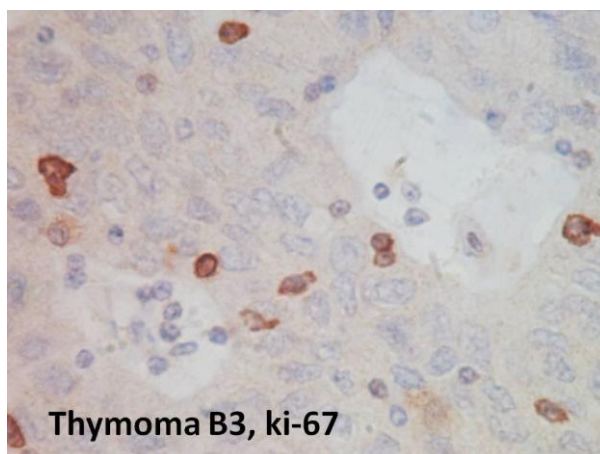
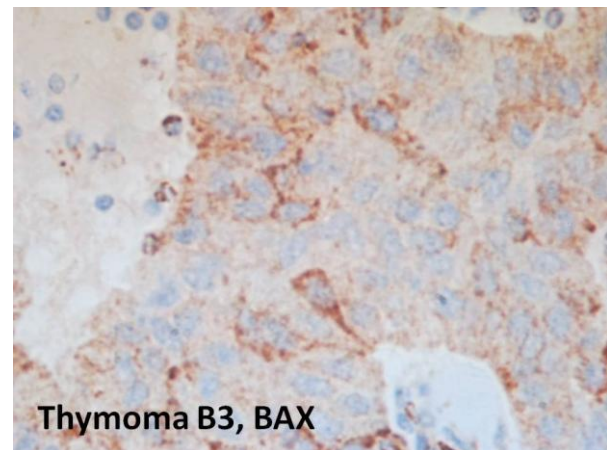
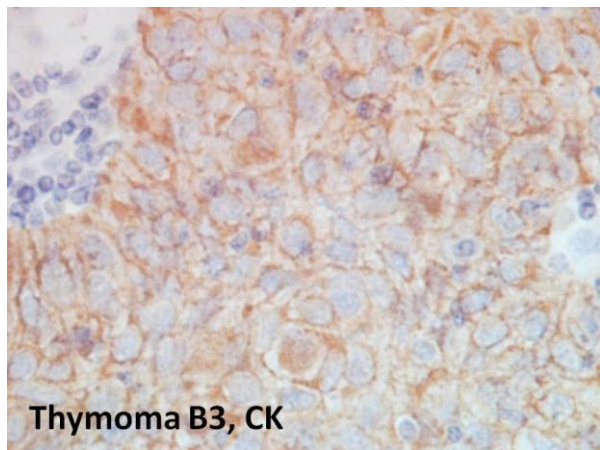
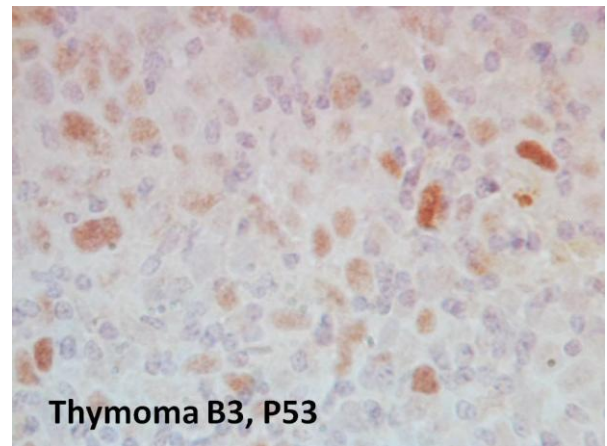
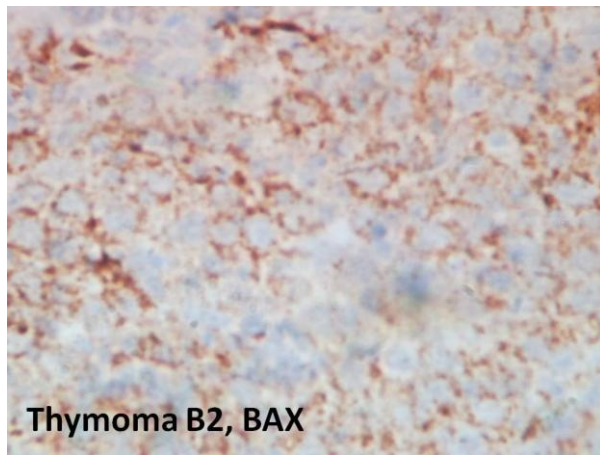


مظهر خلايا مغزلية في سرطانة تيموسية



LCA في تيموما AB





المقارنة مع الدراسات العالمية

🚩 المقارنة مع دراسة Chen G, Marx A, Wen-Hu C و فريقهم⁽¹⁹¹⁾، المجراة على 200 حالة من أورام التيموس في الصين و المنشورة بتاريخ 11 تموز 2002.

مقارنة نسب حدوث الأنماط بين الدراستين

نلاحظ أن نسب حدوث الأنماط في دراستنا كانت مقارنة إليها في الدراسة الصينية، خاصة مع الأنماط B1، B2، C، فيما كان النمطان A، AB أقل بقليل من الحد الأدنى في الدراسة الصينية، فيما ارتفعت نسبة حدوث النمط B2 في دراستنا. لكن قلة عدد الحالات في دراستنا (33) بالنسبة للدراسة الصينية (شملت 200 حالة) يجعل من الصعب الأخذ بالقيم بشكل مطلق.

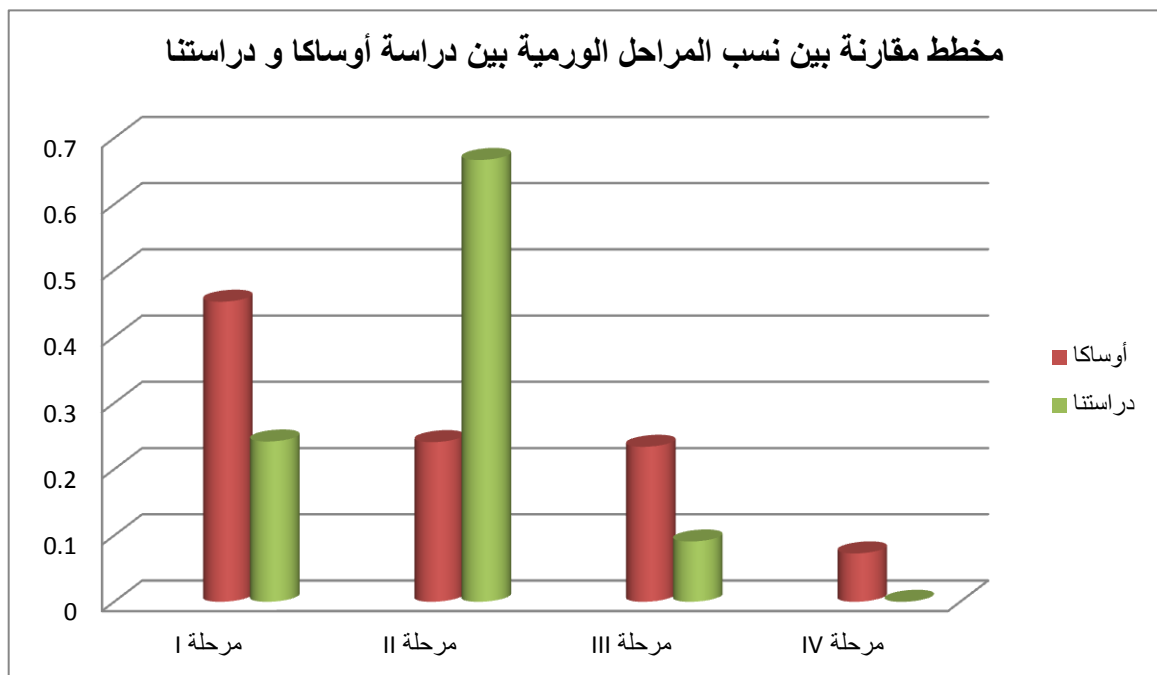
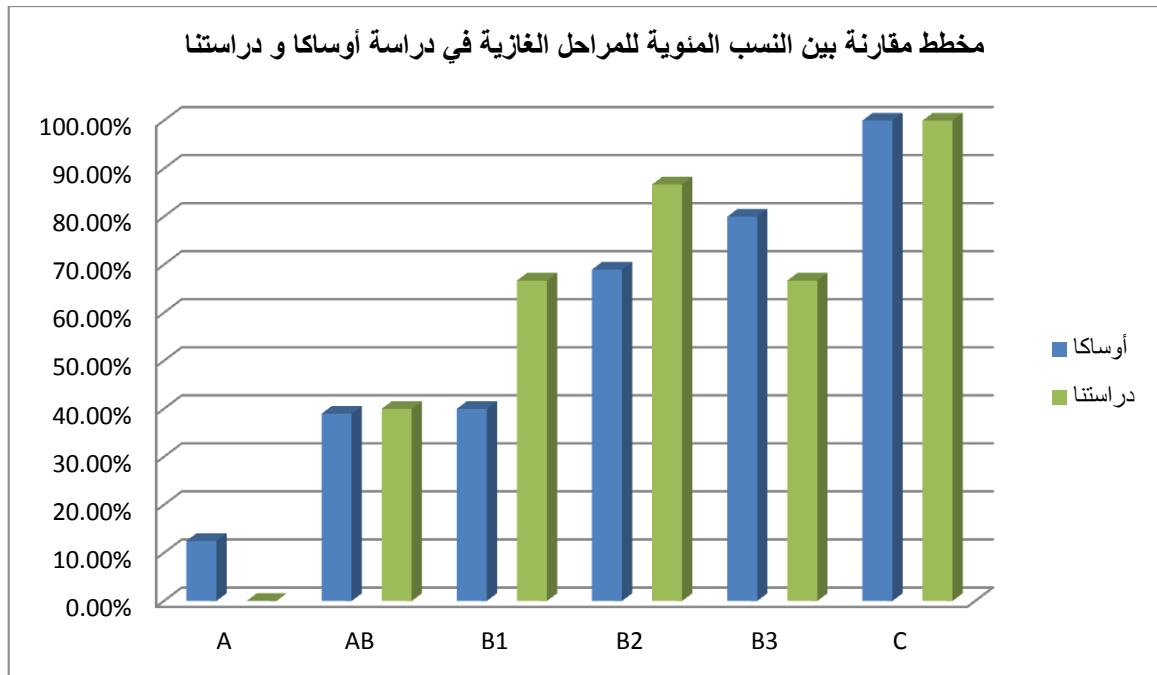
النمط	دراسة Chen, Marx, Wen-Hu	دراستنا
A	5-10%	3%
AB	20-35%	15.1%
B1	5-10%	9.1%
B2	20-35%	45.5%
B3	10-25%	18.2%
C	10-25%	9.1%

🚩 المقارنة مع الدراسة التي أجراها فريق: Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, Kadota Y, Tateyama H, Eimoto T, Matsuda H. في جامعة أوساكا في اليابان و التي نشرت بتاريخ 2001 في مجلة AMJ SURG PATHOL.⁽¹⁹²⁾

شملت هذه الدراسة 146 حالة من أورام التيموس من مختلف الأنماط، و 46 تيموس من 46 طفل تحت سن الثانية عشرة، و هي تهدف لدراسة الفائدة الإنذارية لتصنيف منظمة الصحة العالمية و دراسة معدل الغزو و معدل النكس لكل نمط.

النمط	مرحلة I	مرحلة II	مرحلة III	مرحلة IV	العدد الكلي	النسبة المئوية للحالات الغازية (II, III, IV)
A	7	0	1	0	8	12.5%
	1	0	0	0	1	0%
AB	27	15	1	1	44	39%
	3	2	0	0	5	40%
B1	15	5	4	1	25	40%
	1	2	0	0	3	66.7%
B2	11	10	12	3	36	69%
	1	13	1	0	15	86.7%
B3	2	2	6	0	10	80%
	2	3	1	0	6	66.7%
C	0	1	8	5	14	100%
	0	2	1	0	3	100%
المجموع	62	33	32	10	137	
	8	22	3	0	33	

جدول مقارنة بين نتائج دراسة جامعة أوساكا (السطر العلوي) و نتائج دراستنا (السطر السفلي)



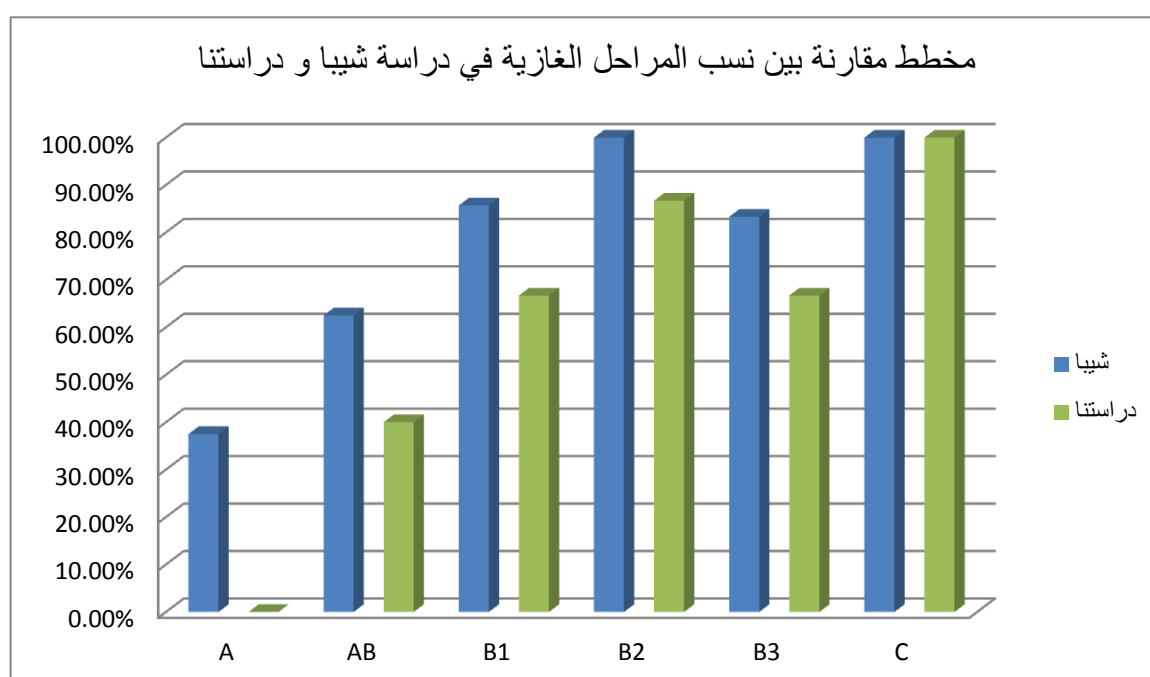
هناك تقارب في النتائج بين الدراستين، و يلاحظ في الدراستين زيادة نسبة الغزو (تقدم المرحلة) باتجاه النمط C. ونلاحظ في كلا الدراستين تركيز لمعظم الحالات في المرحلتين II و III.

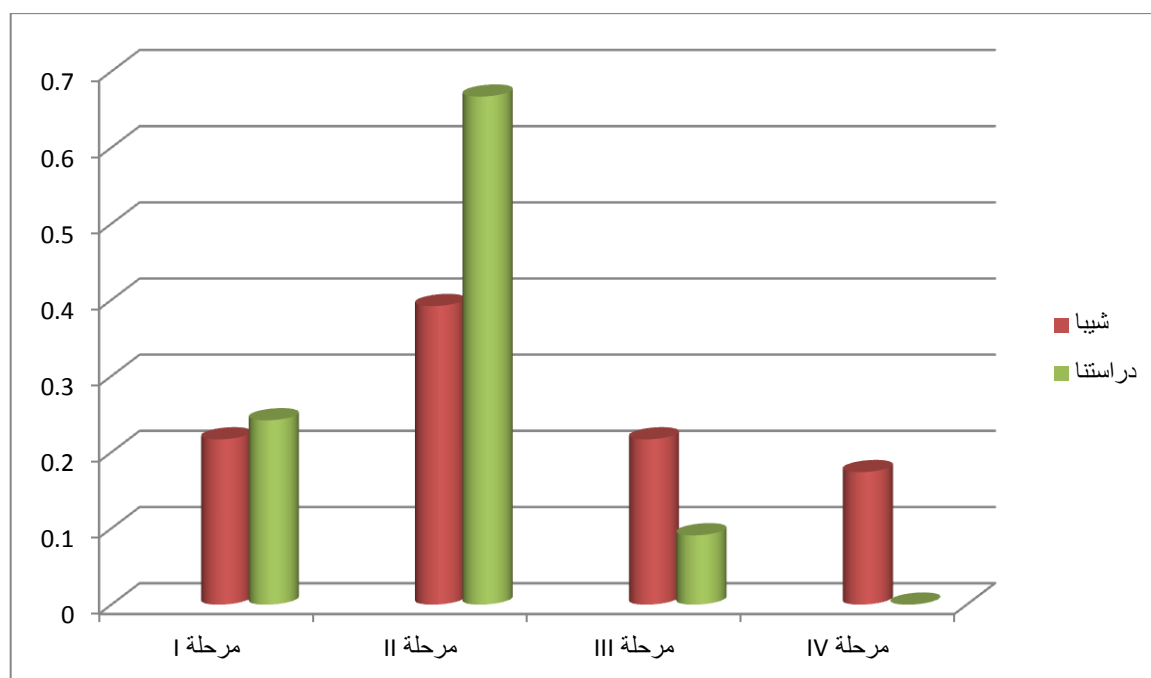
المقارنة مع دراسة Kenzo Hiroshima, M.D., Akira Iyoda, M.D., Tetsuya Toyozaki, M.D., Yana Supriatna, M.D., Kiyoshi Shibuya, M.D., Fumihiko Shimamura, M.D., Yukiko Haga, M.D., Shigetoshi Yoshida, M.D., Takehiko Fujisawa, M.D., Hidemi Ohwada, M.D.⁽¹⁹³⁾. المجرة في جامعة شيبا في اليابان و المنشورة عام 2002.

شملت هذه الدراسة 46 حالة من أورام التيموس مصنفة حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية، حيث تم إجراء ملونات مناعية لدراسة الحالة الانقسامية و الإنذارية والتموت الخلوي، باستخدام الأضداد bcl-2، Ki-67، p53، BAX.

جدول مقارنة بين نتائج دراسة جامعة شيبا (السطر العلوي) و نتائج دراستنا (السطر السفلي)

النمط	مرحلة I	مرحلة II	مرحلة III	مرحلة IV	العدد الكلي	النسبة المئوية للحالات الغازية (II, III, IV)
A	5	1	2	0	8	37.5%
	1	0	0	0	1	0%
AB	3	4	0	1	8	62.5%
	3	2	0	0	5	40%
B1	1	6	0	0	7	85.7%
	1	2	0	0	3	66.7%
B2	0	3	1	3	7	100%
	1	13	1	0	15	86.7%
B3	1	1	3	1	6	83.3%
	2	3	1	0	6	66.7%
C	0	3	4	3	10	100%
	0	2	1	0	3	100%
المجموع	10	18	10	8	46	
	8	22	3	0	33	





يلاحظ تقارب في النتائج، حيث تزداد المرحلة باتجاه السرطانة و تقل باتجاه النمط A، كما تتركز معظم الإصابات في المرحلتين II و III.

بالنسبة للتلوينات المناعية الخاصة بالعوامل الإنذارية، اعتبرت الإيجابية على تلوين BAX و bcl-2 عند استجابة الخلايا البشرية. وكذلك مع Ki-67 حيث درست السلاديات بتكبير عالي ($1000\times$) باستخدام العدسة الغاطسة بالزيت، و تم العد عشوائيا لنسبة النوى الإيجابية بين 1000 نواة أو أكثر (Labeling index: LI)، كما درس معدل التمثوت الخلوي (Apoptosis index: AI) أيضا بالتكبير القوي و العدسة الغاطسة و العد العشوائي لعدد الأجسام التمثوتية بين 1000 نواة أو أكثر. التحليل الإحصائي للنتائج تم بدراسة الفروقات بين LI و AI باستخدام One-way factorial ANOVA و Multi comparison test (Tukey-Kramer test). و نتائج تلوين BAX و bcl-2 و p53 باختبار كاي مربع، و المقارنة بين نتائج Ki-67 و بقية العوامل الإنذارية باختبار Student و اعتبرت P ذات الدلالة أصغر من 0.05.

نحن في دراستنا، قسمت الاستجابة لـ Ki-67 إلى ضعيفة (أقل من 5%)، متوسطة (5-10%)، قوية (أكثر من 10%)، وذلك بالنسبة للنوى المستجيبة بشكل حبيبي أو منتشر حيث تم عد 100 نواة على الأقل بالتكبير العالي. أما العوامل الأخرى الإنذارية فإيجابيتها اعتبرت عند الارتكاس على الخلايا البشرية بنسبة أعلى من 10% من الخلايا. لم تدرس الاختبارات الاحصائية كما في الدراسة اليابانية و تمت المقارنة بتقسيم النتائج في الدراسة اليابانية بعد تفحصها جيدا و فهمها إلى مجموعات تشابة دراستنا فيما يخص الـ Ki67، أما العوامل الإنذارية الأخرى فيمكن المقارنة بسهولة بين نتائجهم و نتائج دراستنا.

جدول مقارنة بين نتائج الـ Ki-67 في دراسة شيبا اليابانية و دراستنا حسب أنماط التيموما

دراستنا		دراسة شيبا		نمط التيموما
عدد الحالات	التعبير عن Ki-67	عدد الحالات	التعبير عن Ki-67	
1	Absent	8	Low	A
5	Low	8	Low	AB
3	Low	7	low	B1
15	Low 5, medium 8, high 2	7	Medium	B2
6	Low 1, medium 4, high 1	6	Medium-high	B3
3	Medium 1, High 2	10	High	C

يلاحظ من الجدول السابق تقارب في النتائج.

جدول مقارنة بين نتائج الـ Ki-67 في دراسة شيبا اليابانية و دراستنا حسب المرحلة الورمية

دراستنا		شيبي		المرحلة
عدد الحالات	التعبير عن Ki-67	عدد الحالات	التعبير عن Ki-67	
8	Low to medium	10	Low	I
22	Low to high	18	Medium	II
3	Medium to high	10	Medium	III
0	-	8	High	IV

هناك تقارب بين نتائج الدراستين.

جدول مقارنة بين نتائج العوامل الإنذارية عدا Ki-67 بين دراسة شيبا و دراستنا، الأرقام اليمينية تمثل عدد الحالات في دراستنا و اليسارية عدد الحالات في دراسة شيبا

		A	AB	B1	B2	B3	C
P53	+	0 0	0 2	0 1	0 6	2 4	6 3
	-	8 1	8 3	7 2	7 9	4 2	4 0
BAX	+	6 0	3 2	1 2	5 9	6 2	9 3
	-	2 1	5 3	6 1	2 6	0 4	1 0
Bcl-2	+	8 0	4 0	0 0	0 0	0 0	9 0
	-	0 1	4 5	7 3	7 15	6 6	1 3

هناك اختلافات في بعض النتائج، لكن الوجهة العامة متشابهة، أما في النمط B3 مع تلوين P53، فلقد كانت النتيجة متعاكسة.

جدول مقارنة بين نتائج العوامل الإنذارية في الدراسة اليابانية و دراستنا من حيث المرحلة الورمية، تمثل الأرقام في اليمين عدد الحالات في دراستنا و النتائج اليسرى للدراسة اليابانية.

		I		II		III		IV	
P53	+	0	3	3	10	2	3	2	0
	-	10	5	15	12	8	0	6	0
BAX	+	8	5	7	11	9	2	6	0
	-	2	3	11	11	1	1	2	0
Bcl-2	+	7	0	6	0	6	0	2	0
	-	3	8	12	22	4	3	6	0

هناك تفاوت في النتائج مع تلوين الـ p53 في المرحلة III، و مع bcl-2 في المرحلة III.

الخلاصة و التوصيات

التيومومات أورام قليلة الحدوث، و في بلدنا تحدث بنسب تقارب النسب العالمية، من حيث العدد و من حيث توزيع الأنماط. يُعتمد تصنيف منظمة الصحة العالمية في كثير من البلدان و المؤسسات الطبية، حيث أبدى مردودية عالية و إمكانية تكرار مرتفعة، كما أنه ذو علاقة جيدة مع الحالة الإنذارية لأورام التيموس و يساهم في تقرير البروتوكولات العلاجية بنجاحة. لكن تبقى هناك مدارس تختلف فيما بينها في طريقة تصنيف التيمومات بحسب الرؤى العلاجية لديهم. و دراستنا تدرج في إطار تصنيف التيمومات المشاهدة في مشافي وزارة التعليم العالي - جامعة دمشق في ضوء تصنيف الـ WHO و الذي أبدى مردودية جيدة في هذه الدراسة و غطى الحالات المدروسة بشكل كامل و دقيق و لم نضطر للجوء لتصانيف أخرى في أي من الحالات المدروسة. لذا ننصح بتطبيقه في مخابر التشريح المرضي بحيث تتكون صورة واضحة موحدة عن أورام التيموس مما يساهم في إعطاء بيانات مفهومة و منظمة يمكن الاستفادة منها لاحقاً في الدراسات السريرية و العلاجية و التشريحية المرضية و رفد المنظمات الصحية الدولية بما يمكن من معطيات و إحصائيات أورام التيموس البشرية في سوريا. نشير أخيراً إلى أن إجراء الفحوص المناعية النسيجية جزء من التشخيص و التصنيف و لابد من استخدام بعضها خاصة فيما يؤكد الطبيعة البشرية للأورام و يميز حالة و درجة الخباثة فيها.

1. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Introduction: 505.
2. CORRADO LAVINI. CESAR A. MORAN. ULIANO MORANDI. RUDOLF SCHOENHUBER (Eds). Thymus Gland Pathology Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Features. Springer-Verlag Italia; 2008. Ch.2 Embryology and Anatomy of the Thymus Gland. Microscopic Structure. Thymic Macrophages: 16.
3. Norris EH. The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man: in which the origin of the Hassall's corpuscles of the human thymus is discovered. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1938;27:193-207.
4. Weller GL Jr. Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 1933;24:93-139.
5. Cordier AC, Haumont SM. Development of thymus, parathyroids and ultimo-branchial bodies in NMRI and nude mice. *Am J Anat* 1980;157:227-263.
6. Gilmour JR. The embryology of parathyroid glands: the thymus and certain associated rudiments. *J Pathol Bacteriol* 1937;45:507-522.
7. Jotereau FV, Houssaint E, Le Douarin NM. Lymphoid stem cell homing to the early thymic primordium of the avian embryo. *Eur J Immunol* 1980;10:620-627.
8. Shier KJ. The thymus according to Schambacher: medullary ducts and reticular epithelium of the thymus and thymomas. *Cancer* 1981;48:1183-1199.
9. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Apoptosis: 507.
10. Korsmeyer SJ. Bcl-2: a repressor of lymphocyte death. *Immunol Today* 1992;13:285-288.
11. Smith CA, Williams GT, Kinsgton R, Jenkins EJ, Owen JJ. Antibodies to CD3/T-cell receptor complex induce death by apoptosis in immature T cells in thymic cultures. *Nature* 1989;337:181-184.
12. von Boehmer H. Positive selection of lymphocytes. *Cell* 1994;76:219-228.
13. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Anatomy: 507-508.
14. Hammar JA. Die Menschenthymus in Gesundheit und krankheit. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1926;6(suppl):107-208.
15. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Histology: 508.
16. Flores KG, Li J, Sempowski GD, Haynes BF, Hale LP. Analysis of the human thymic perivascular space during aging. *J Clin Invest* 1999;104:1031-1039.
17. Hale LP. Histologic and molecular assessment of human thymus. *Ann Diagn Pathol* 2004;8:50-60.
18. Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999;111:826-833.
19. Lobach DF, Haynes BF. Ontogeny of the human thymus during fetal development. *J Clin Immunol* 1987;7:81-97.
20. Dipasquale B, Tridente G. Immunohistochemical characterization of nurse cells in normal human thymus. *Histochemistry* 1991;96:499-503.
21. von Gaudecker B. Functional histology of the human thymus. *Anat Embryol (Berl)* 1991;183:1-15.
22. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Hassal's corpuscles: 509-510.
23. Suster S, Rosai J. Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:388-398.
24. Henry K. Mucin secretion and striated muscle in the human thymus. *Lancet* 1966;1:183-185.
25. Cantor H, Weissman I. Development and function of subpopulations of thymocytes and T lymphocytes. *Prog Allergy* 1976;20:1-64.
26. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Thymic lymphocytes (thymocytes): 510.
27. Everett NB, Tyler RW. Lymphopoiesis in the thymus and other tissues: functional implications. *Int Rev Cytol* 1967;22:205-237.
28. Everett NB, Tyler RW. Lymphopoiesis in the thymus and other tissues: functional implications. *Int Rev Cytol* 1967;22:205-237.

29. Middleton G. The incidence of follicular structures in the human thymus at autopsy. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1967;45:189-199.
30. Vettters JM, Barclay RS. The incidence of germinal centres in thymus glands of patients with congenital heart disease. *J Clin Pathol* 1973;26:583-591.
31. Palestro G, Tridente G, Botto Micca F, Novero D, Valente G, Godia L. Immunohistochemical and enzyme histochemical contributions to the problem concerning the role of the thymus in the pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1983;44:173-186.
32. Mills, Stacey E. *Histology for Pathologists, 3rd Edition* 2007 Lippincott Williams & Wilkins. VI - Thorax and Serous Membranes>19 – Thymus. Other cell types: 510-512.
33. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
34. De Toma G, Plocco M, Nicolanti V, Brozzetti S, Letizia C, Cavallaro A (2001). Type B1 thymoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome. *Tumori* 87: 266-268.
35. Rosai J, Higa E, Davie J (1972). Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. *Cancer* 29: 1075-1083.
36. Kelleher P, Misbah SA (2003). What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 56: 12-16.
37. LeGolyan DP, Abell MR: Thymomas. *Cancer* 1977; 39:2142-2157.
38. Salyer WR, Eggleston JC: Thymoma. A clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976; 37:229-249.
39. Moran CA, Suster S: Thymoma with prominent cystic and hemorrhagic changes and areas of necrosis and infarction: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1086-1090.
40. Rosai J: *The pathology of thymic neoplasia. International Academy of Pathology Monograph No. 29*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987.
41. Rosai J, Levine GD: *Tumors of the thymus. series 2, fascicle 13Atlas of tumor pathology*, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975.
42. Salyer WR, Eggleston JC: Thymoma. A clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976; 37:229-249.
43. Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th Edition. Elsevier 2011. Mediastinum. Thymus: Thymoma.
44. Osborne B, Mackay B, Battifora H: Thymoma. A clinicopathologic study of 23 cases. *Pathol Annu* 1985; 20(Pt 2):289-315.
45. Rosai J, Levine GD: *Tumors of the thymus. series 2, fascicle 13Atlas of tumor pathology*, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1975.
46. Kuo T: Sclerosing thymoma. A possible phenomenon of regression. *Histopathology* 1994; 25:319-322.
47. Moran CA, Suster S: 'Ancient' (sclerosing) thymomas: a clinicopathologic study of ten cases. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:867-871.
48. Levine GD, Rosai J: Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts. *Hum Pathol* 1978; 9:495-515.
49. Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G: *Pathology of thymic epithelial tumors*. In: Müller-Hermelink HK, ed. Current topics in pathology. The human thymus. Histophysiology and pathology, vol. 75. New York: Springer-Verlag; 1986:207-268.
50. Lattes R: Thymoma and other tumors of the thymus. An analysis of 107 cases. *Cancer* 1962; 15:1224-1260.
51. Lattes R, Jonas S: The pathological and clinical features in eighty cases of thymoma. *Bull N Y Acad Med* 1957; 33:145-147.
52. Bernatz PE, Harrison EG, Glagett OT: Thymoma. A clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:424-444.
53. Marino M, Muller-Hermelink HK (1985). Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol AnatHistol* 407: 119-149.
54. Muller-Hermelink HK, Marx A (2000). Thymoma. *Curr Opin Oncol* 12: 426-433.
55. Müller-Hermelink HK, Marx A: Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours?. *Histopathology* 2000; 36:466-469.
56. Quintanilla-Martinez L, Wilkins E, Ferry J, Harris N: Thymoma – morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunohistologic features. A study of 122 cases. *Hum Pathol* 1993; 24:958-969.
57. Quintanilla-Martinez L, Wilkins Jr EW, Choi N, Efird J, Hug E, Harris NL: Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74:606-617.

58. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:119-149.
59. Muller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Topics Pathol* 1986;75:207-268.
60. Kornstein MJ. Controversies regarding the pathology of thymomas. *Pathol Annu* 1992; 27(Part 2]:1-15.
61. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990;50:534-538.
62. Lequaglie C, Giudice G, Brega-Massone PP, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymic tumors. *J Cardiovasc Surg* 2002;43:269-274.
63. Rios A, Torres J, Galindo PJ, et al. Prognostic factors in thymic epithelial neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:307-313.
64. Lardinois D, Rechsteiner R, Lang RH, et al. Prognostic relevance of Masaoka and Muller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2000;69: 1550-1555.
65. Mills, Stacey E. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2010. Section VII - Intrathoracic Organs and Blood Vessels > Chapter 28 - The Mediastinum. Differential diagnosis of selected thymoma variants. General comments: 1128-1130.
66. Rosai J. *Histological Typing of Tumors of the Thymus* [World Health Organization]. 2nd edition. Berlin, Germany: Springer, 1999:9-15.
67. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. Histological classification: 152
68. Suster S, Moran CA: Thymoma classification: Current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 125:542-554, 2006.
69. Suster S, Moran CA: Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol* 22:188-197, 2006.
70. Chalabreysse L, Roy P, Cordier J-F, et al: Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis: A retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 26:1605-1611, 2002.
71. Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A, et al: Histologic classification of thymic epithelial tumors: Comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 98:900-906, 2002.
72. Suster S, Moran CA: Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma: A novel conceptual approach to the classification of neoplasms of thymic epithelium. *Am J Clin Pathol* 111:826-833, 1999.
73. Noel Weidner. *Modern Surgical Pathology*. 2009, 2003 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Volume 1. III: Thoracic system. 17 Mediastinum: Primary thymic epithelial neoplasms, Classification and nomenclature: 455-456.
74. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto I, et al: Thymoma: Results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:1041-1047, 1988.
75. Suster S, Moran CA: Primary thymic epithelial neoplasms with combined features of thymoma and thymic carcinoma: A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 20:1469-1480, 1996.
76. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al: Recurrent thymoma: Evidence for histological progression. *Histopathology* 27:445-449, 1995.
77. Rosai J: Histological typing of tumors of the thymus. In *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1999.
78. Suster S, Moran CA: Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia: Clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 23:955-962, 1999.
79. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-429.
80. Okumura M, Ohta M, Miyoshi S, et al. Oncological significance of WHO histological thymoma classification: a clinical study based on 286 patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:189-194.
81. 173. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-632.
82. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:103-110.
83. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A (2002). The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94: 624-632.

84. Moran CA, Suster S. Neuroendocrine carcinomas of the thymus (thymic carcinoid): clinicopathologic study of 80 cases with a proposal for histologic grading and clinical staging. *Am J Clin Path.* 2000;114:100-110.
85. Levine GD, Rosai J: Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts. *Hum Pathol* 1978; 9:495-515.
86. Walker AN, Mills SE, Fechner RE: Thymomas and thymic carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7:250-265.
87. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981;48:2485-2492.
88. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer.* 1991;68:1984-1987.
89. Glatstein E, Levinson BS (1995). Malignancies of the Thymus. Thoracic Oncology. 2nd ed. WB Saunders: Philadelphia.
90. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, Shimosato Y (1994). A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 44: 359-367.
91. Lardinois D, Rechsteiner R, Lang RH, Gugger M, Betticher D, von Briel C, Krueger T, Ris HB (2000). Prognostic relevance of Masaoka and Muller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 69: 1550-1555.
92. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A (2002). The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94: 624-632.
93. Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, D'Arcangelo E, Pagani M, Ricci C, Ruco LP, Baroni CD (1990). Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 50: 534-538.
94. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, Levasseur P (1996). Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 376-384.
95. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. TNM classification and stage group. Invasion: 153.
96. Wick MR. Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990;50:521-522.
97. Lara PN, Jr. Malignant thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000;26:127-131.
98. Loehrer PJ, Sr., Wick MR. Thymic malignancies. *Cancer Treat Res* 2001;105:277-302.
99. Moore KH, McKenzie PR, Kennedy CW, et al. Thymoma: trends over time. *Ann Thorac Surg* 2001;72:203-207.
100. Mehran R, Ghosh R, Maziak D, et al. Surgical treatment of thymoma. *Can J Surg* 2002; 45:25-30.
101. Matsushima S, Yamamoto H, Egami K, et al. Evaluation of the prognostic factors after thymoma resection. *Int Surg* 2001;86:103-106.
102. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. TNM classification and stage grouping: 152-153.
103. Glatstein E, Levinson BS (1995). Malignancies of the Thymus. Thoracic Oncology. 2nd ed. WB Saunders: Philadelphia.
104. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, Tada H, Eimoto T, Matsuda H, Masaoka A (2002). The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94: 624-632.
105. Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, Ginsberg RJ, Martini N, McCormack PM, Rusch V (1995). Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 60: 908-913.
106. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF (1987). Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 60: 2727- 2743
107. Guillan RA, Zelman S, Smalley RL, Iglesias PA: Malignant thymoma associated with myasthenia gravis, and evidence of extrathoracic metastases. An analysis of published cases and report of a case. *Cancer* 1971; 27:823-830.
108. Wick MR, Nichols WC, Ingle JN, Bruckman JE, Okazaki H: Malignant, predominantly lymphocytic thymoma with central and peripheral nervous system metastases. *Cancer* 1981; 47:2036-2043.

109. Kuo T-T, Lo S-K: DNA flow cytometric study of thymic epithelial tumors with evaluation of its usefulness in the pathologic classification. *Hum Pathol* 1993; 24:746-749.
110. Pich A, Chiarle R, Chiusa L, Palestro G: Argyrophilic nucleolar organizer region counts predict survival in thymoma. *Cancer* 1994; 74:1568-1574.
111. Pollack A, El-Naggar AK, Cox JD, Ro JY, Sahin A, Komaki R: Thymoma. The prognostic significance of flow cytometric DNA analysis. *Cancer* 1992; 69:1702-1709.
112. Tateyama H, Mizuno T, Tada T, Eimoto T, Hashimoto T, Masaoka A: Thymic epithelial tumours. Evaluation of malignant grade by quantification of proliferating cell nuclear antigen and nucleolar organizer regions. *Virchows Arch [A]* 1993; 422:265-269.
113. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanoika T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stage. *Cancer* 1981; 48:2485-2492.
114. Tsuchiya R, Koga K, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y: Thymic carcinoma. Proposal for pathological TNM and staging. *Pathol Int* 1994; 44:505-512.
115. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y, Nakahara K: A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68:1984-1987.
116. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, Fabbri A, Giardini R, Camerini T, Bufalino R, Morabito A, Rosai J: Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1994-2000.
117. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, Fukuhara K, Kadota Y, Tateyama H, Eimoto T, Matsuda H: Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:103-110.
118. Yin H, Du J, Lu Z, Jiao X, Wang J, Zhou X: The correlation of the World Health Organization histologic classification of thymic epithelial tumors and its prognosis: a clinicopathologic study of 108 patients from China. *Int J Surg Pathol* 2009; 17:255-261.
119. J Rosai et al. Histological typing of tumours of the thymus. WHO International histological classification of tumours. Springer-Verlag, second edition, 1999.
120. Muller-Hermelink, H. K. and A. Marx (1999). "Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders." *Ann Med* 31 Suppl 2: 5-14.
121. Pan, C. C., W. Y. Chen, et al. (2001). "Spindle cell and mixed spindle/lymphocytic thymomas: an integrated clinicopathologic and immunohistochemical study of 81 cases." *Am J Surg Pathol* 25(1): 111-20.
122. Suster S, Moran CA: Micronodular thymoma with lymphoid B-cell hyperplasia: clinicopathologic and immunohistochemical study of eighteen cases of a distinctive morphologic variant of thymic epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:955-962.
123. Pan C-C, Chen WY, Chiang H: Spindle cell and mixed spindle/lymphocytic thymomas: an integrated clinicopathologic and immunohistochemical study of 81 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:111-120.
124. Tateyama H, Saito Y, Fujii Y, Okumura M, Nakamura K, Tada H, Yasumitsu T, Eimoto T: The spectrum of micronodular thymic epithelial tumours with lymphoid B-cell hyperplasia. *Histopathology* 2001; 38:519-527.
125. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of Tumours. IARC Press 2004.
126. J Rosai et al. Histological typing of tumours of the thymus. WHO International histological classification of tumours. Springer-Verlag, second edition, 1999.
127. Chen, G., A. Marx, et al. (2002). "New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China." *Cancer* 95(2): 420-9.
128. Liu, H. C., W. H. Hsu, et al. (2002). "Primary thymic carcinoma." *Ann Thorac Surg* 73(4): 1076-81.
129. Pan, C. C., W. Y. Chen, et al. (2001). "Spindle cell and mixed spindle/lymphocytic thymomas: an integrated clinicopathologic and immunohistochemical study of 81 cases." *Am J Surg Pathol* 25(1): 111-20.
130. Suster, S. and J. Rosai (1991). "Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases." *Cancer* 67(4): 1025-32.
131. Dr. Paul Bishop. Immunohistochemistry Vade Mecum, web version. Available at: http://e-immunohistochemistry.info/web/histopathology_help.htm (accessed: 02 Mars 2013).
132. Nonaka, D., D. Klimstra, et al. (2004). "Thymic mucoepidermoid carcinomas: a clinicopathologic study of 10 cases and review of the literature." *Am J Surg Pathol* 28(11): 1526-31.
133. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Lymphoepithelioma-like thymic carcinoma. Somatic genetics: 177-178.

134. Matsuno, Y., Morozumi, N., Hirohashi, S., Shimosato, Y., Rosai, J. Papillary carcinoma of the thymus: report of four cases of a new microscopic type of thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:873-80.
135. Babu MK, Nirmala V (1994). Thymic carcinoma with glandular differentiation arising in a congenital thymic cyst. *J Surg Oncol* 57: 277-279.
136. Choi WW, Lui YH, Lau WH, Crowley P, Khan A, Chan JK (2003). Adenocarcinoma of the thymus: report of two cases, including a previously undescribed mucinous subtype. *Am J Surg Pathol* 27: 124-130.
137. Franke A, Strobel P, Fackeldey V, Schafer R, Goller T, Becker HP, Schoneich R, Muller-Hermelink HK, Marx A (2004). Hepatoid thymic carcinoma: report of a case. *Am J Surg Pathol* 28: 250-256.
138. Moran CA (1999). Germ cell tumors of the mediastinum. *Pathol Res Pract* 195: 583-587.
139. Moran CA, Suster S (1997). Hepatoid yolk sac tumors of the mediastinum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of four cases. *Am J Surg Pathol* 21: 1210-1214.
140. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. Carcinoma with t(15;19) translocation: 185-186.
141. French CA, Miyoshi I, Aster JC, Kubonishi I, Kroll TG, Dal Cin P, Vargas SO, Perez-Atayde AR, Fletcher JA (2001). BRD4 bromodomain gene rearrangement in aggressive carcinoma with translocation t(15;19). *Am J Pathol* 159: 1987-1992.
142. Kubonishi I, Takehara N, Iwata J, Sonobe H, Ohtsuki Y, Abe T, Miyoshi I (1991). Novel t(15;19)(q15;p13) chromosome abnormality in a thymic carcinoma. *Cancer Res* 51(12): 3327-8.
143. Lee AC, Kwong YI, Fu KH, Chan GC, Ma L, Lau YL (1993). Disseminated mediastinal carcinoma with chromosomal translocation (15;19). A distinctive clinicopathologic syndrome. *Cancer* 72: 2273-2276.
144. Toretsky JA, Jenson J, Sun CC, Eskenazi AE, Campbell A, Hunger SP, et al. Translocation (11;15;19): a highly specific chromosome rearrangement associated with poorly differentiated thymic carcinoma in young patients. *Am J Clin Oncol*. 2003 Jun;26(3):300-6.
145. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. Undifferentiated carcinoma of the thymus: 187.
146. French CA, Miyoshi I, Kubonishi I, Grier HE, Perez-Atayde AR, Fletcher JA (2003). BRD4-NUT Fusion Oncogene: A Novel Mechanism in Aggressive Carcinoma. *Cancer Res* 63: 304-307.
147. Rosai J, Sobin LH (1999). *World Health Organization Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Tumours of the Thymus*. 2nd ed Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg.
148. Hishima T, Fukayama M, Hayashi Y, Fujii T, Arai K, Shiozawa Y, Funata N, Koike M (1998). Neuroendocrine differentiation in thymic epithelial tumors with special reference to thymic carcinoma and atypical thymoma. *Hum Pathol* 29: 330-338.
149. Kuo TT (2000). Frequent presence of neuroendocrine small cells in thymic carcinoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Histopathology* 37: 19-26.
150. Lauriola L, Erlandson RA, Rosai J (1998). Neuroendocrine differentiation is a common feature of thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22: 1059-1066.
151. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC Press; 2004. Tumours of the Thymus. Thymic neuroendocrine tumours: 188-197.
152. Goto K, Kodama T, Matsuno Y, Yokose T, Asamura H, Kamiya N, Shimosato Y (2001). Clinicopathologic and DNA cytometric analysis of carcinoid tumors of the thymus. *Mod Pathol* 14: 985-994.
153. Moran CA, Suster S (2000). Neuroendocrine carcinomas (carcinoid tumor) of the thymus. A clinicopathologic analysis of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 114: 100-110.
154. Shimosato Y, Mukai K (1997). *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mediastinum*. 3rd ed. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, D.C.
155. Valli M, Fabris GA, Dewar A, Chikte S, Fisher C, Corrin B, Sheppard MN (1994). Atypical carcinoid tumour of the thymus: a study of eight cases. *Histopathology* 24: 371-375.
156. Teh BT (1998). Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med* 243: 501-504.
157. Teh BT, Zedenius J, Kytola S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P (1998). Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 228: 99-105.

158. Soga J, Yakuwa Y, Osaka M (1999). Evaluation of 342 cases of mediastinal/thymic carcinoids collected from literature: a comparative study between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 5: 285-292.
159. Gartner LA, Voorhess ML (1993). Adrenocorticotrophic hormone—producing thymic carcinoid in a teenager. *Cancer* 71: 106-111.
160. Lin KL, Chen CY, Hsu HH, Kao PF, Huang MJ, Wang HS (1999). Ectopic ACTH syndrome due to thymic carcinoid tumor in a girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 573- 578.
161. Kuo TT, Chang JP, Lin FJ, Wu WC, Chang CH (1990). Thymic carcinomas: histopathological varieties and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 14: 24- 34.
162. Truong LD, Mody DR, Cagle PT, Jackson-York GL, Schwartz MR, Wheeler TM (1990). Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 14: 151-166.
163. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, Bernatz PE (1982). Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 6: 613-630.
164. Chetty R, Batitang S, Govender D (1997). Large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Histopathology* 31: 274- 276.
165. de Montpreville VT, Macchiarini P, Dulmet E (1996). Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid): a clinicopathologic study of fourteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 111: 134-141.
166. Wick MR, Ritter JH (2002). Neuroendocrine neoplasms: evolving concepts and terminology. *Curr Diagn Pathol* 8: 102-112.
167. Jansson JO, Svensson J, Bengtsson BA, Frohman LA, Ahlman H, Wangberg B, Nilsson O, Nilsson M (1998). Acromegaly and Cushing's syndrome due to ectopic production of GHRH and ACTH by a thymic carcinoid tumour: in vitro responses to GHRH and GHRP-6. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 243-250.
168. Tsuchida M, Yamato Y, Hashimoto T, Saito M, Hayashi J (2001). Recurrent thymic carcinoid tumor in the pleural cavity. 2 cases of long-term survivors. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 49: 666-668.
169. Kimura N, Ishikawa T, Sasaki Y, Sasano N, Onodera K, Shimizu Y, Kimura I, Steiner DF, Nagura H (1996). Expression of prohormone convertase, PC2, in adrenocorticotropin- producing thymic carcinoid with elevated plasma corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 390-395.
170. Fukai I, Masaoka A, Fujii Y, Yamakawa Y, Yokoyama T, Murase T, Eimoto T (1999). Thymic neuroendocrine tumor (thymic carcinoid): a clinicopathologic study in 15 patients. *Ann Thorac Surg* 67: 208-211.
171. Wick MR, Rosai J (1988). Neuroendocrine neoplasms of the thymus. *Pathol Res Pract* 183: 188-199.
172. Moran CA, Suster S (2000). Primary neuroendocrine carcinoma (thymic carcinoid) of the thymus with prominent oncocyctic features: a clinicopathologic study of 22 cases. *Mod Pathol* 13: 489-494.
173. Kondo K, Monden Y (2001). A questionnaire about thymic epithelial tumors as compared to pulmonary atypical carcinoids. *Nihon Kokyuki Geka Gakkai Zasshi* 15: 633-642.
174. Wick MR, Carney JA, Bernatz PE, Brown LR (1982). Primary mediastinal carcinoid tumors. *Am J Surg Pathol* 6: 195-205.
175. Wick MR, Rosai J (1991). Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* 8: 35-51.
176. Levine GD, Rosai J (1976). A spindle cell variant of thymic carcinoid tumor. A clinical, histologic, and fine structural study with emphasis on its distinction from spindle cell thymoma. *Arch Pathol Lab Med* 100: 293-300.
177. Yamaji I, Iimura O, Mito T, Yoshida S, Shimamoto K, Minase T (1984). An ectopic, ACTH producing, oncocyctic carcinoid tumor of the thymus: report of a case. *Jpn J Med* 23: 62-66.
178. Ohchi T, Tanaka H, Shibuya Y, Shibusa T, Inuzuka M, Satoh M, Abe S (1998). Thymic carcinoid with mucinous stroma: a case report. *Respir Med* 92: 880- 882.
179. Suster S, Moran CA (1995). Thymic carcinoid with prominent mucinous stroma. Report of a distinctive morphologic variant of thymic neuroendocrine neoplasm. *Am J Surg Pathol* 19: 1277-1285.
180. Moran CA, Suster S (1999). Angiomatoid neuroendocrine carcinoma of the thymus: report of a distinctive morphological variant of neuroendocrine tumor of the thymus resembling a vascular neoplasm. *Hum Pathol* 30: 635-639.
181. Cai YC, Banner B, Glickman J, Odze RD (2001). Cytokeratin 7 and 20 and thyroid transcription factor 1 can help distinguish pulmonary from gastrointestinal carcinoid and pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 32: 1087-1093.
182. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, Schmidt RA (1999). Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 12: 5-8.
183. Nonaka D, Henley JD, Chiriboga L, et al. Diagnostic utility of thymic epithelial markers CD205 (DEC205) and Foxn1 in thymic epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1038-44

184. Chalabreysse, L., B. Etienne-Mastroianni, et al. (2004). "Thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistological study of 19 cases." *Histopathology* 44(4): 367-74.
185. Kees, U. R., M. T. Mulcahy, et al. (1991). "Intrathoracic carcinoma in an 11-year-old girl showing a translocation t(15;19)." *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13(4): 459-64.
186. Vargas, S. O., C. A. French, et al. (2001). "Upper respiratory tract carcinoma with chromosomal translocation 15;19: evidence for a distinct disease entity of young patients with a rapidly fatal course." *Cancer* 92(5): 1195-203.
187. *AJSP* 33:984
188. Tiffet, O., A. G. Nicholson, et al. (2003). "A clinicopathologic study of 12 neuroendocrine tumors arising in the thymus." *Chest* 124(1): 141-6.
189. *Histopathology* 2004;44:367-374.
190. Cheuk W et al. Immunostaining for thyroid transcription factor-1 and cytokeratin 20 aids in the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:228-231. (supplemented by personal communication).
191. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002; 95:420-9
192. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:103-10. *Am J Surg Pathol*. 2001 Jan;25(1):103-10.
193. Kenzo Hiroshima, M.D., Akira Iyoda, M.D., Tetsuya Toyozaki, M.D., Yana Supriatna, M.D., Kiyoshi Shibuya, M.D., Fumihiko Shimamura, M.D., Yukiko Haga, M.D., Shigetoshi Yoshida, M.D., Takehiko Fujisawa, M.D., Hidemi Ohwada, M.D. Proliferative Activity and Apoptosis in Thymic Epithelial Neoplasms. *Departments of Basic Pathology (KH, TT, KS, FS, YH, HO), Thoracic Surgery (AI, SY, TF), and Molecular Pathology (YS), Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.* *Mod Pathol* 2002;15(12):1326-1332.
