

Όγκοι του Θύμου Αδένα – Τι γνωρίζουμε;

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΖΗΣΗΣ

Χειρ. Θώρακος, Επιμελητής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός»

Ο θύμος αδένας θεωρήθηκε για μεγάλο χρονικό διάστημα όργανο χωρίς ιδιαίτερη σημασία στις λειτουργίες του οργανισμού. Η εξαίρεσή του μάλλον αποφασιζόταν εύκολα, ειδικά στην καρδιοχειρουργική προκειμένου να εξασφαλιστεί καλύτερη προσπέλαση στην καρδιά. Η αντίληψη αυτή άρχισε να αλλάζει από τα μέσα της δεκαετίας του 1960, με την αναγνώριση της κεντρικής θέσης που κατέχει στη διαδικασία της ανοσίας και στην ανάπτυξη των T-λεμφοκυττάρων¹.

Στο κείμενο που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά τα τελευταία δεδομένα για την αντιμετώπιση των όγκων του θύμου αδένα.

Ανατομία

Η εμφάνιση του αδένος ποικίλλει σημαντικά και διαφέρει ανάλογα με την ηλικία. Είναι μεγαλύτερος κατά την πρώιμη περίοδο της ζωής μέχρι την ηλικία των 15 ετών, μοιλονότι παραμένει ενεργό όργανο ακόμη και σε γεροντική ηλικία. Είναι μαλθακής συστάσεως, δίλοβο όργανο, με συνδετικό ιστό στη μέση γραμμή που συγχωνεύεται με την κάψα του κάθε λοβού.

Στα παιδιά είναι περισσότερο πυραμοειδές στο σχήμα και στερεότερο στη σύσταση από,τι στη μετέπειτα ζωή, όταν πια μειώνεται ο λεμφικός ιστός. Στη γέννηση είναι περίπου 10-15gr, γρήγορα φτάνει τα 20gr και μένει σ'αυτό το επίπεδο ακολούθως, παρά τη μείωση που επέρχεται βαθμιαία στην ποσότητα του λεμφικού ιστού.

Η θέση που τυπικά καταλαμβάνει ο θύμος είναι το πρόσθιο-άνω μεσοθωράκιο, ανάμεσα στο στέρνο και το περικάρδιο. Προσθίως βρίσκεται το στέρνο, τα παρακείμενα τμήματα των ανώτερων 4 πλευρικών χόνδρων και οι στερνοϋοειδείς και στερνοθυρεοειδείς μύες. Οπισθίως βρίσκονται το περικάρδιο και το αορτικό τόξο με τους κλάδους του, την αριστερή ανώνυμη φλέβα, το πρόσθιο και τα πλάγια της τραχείας². Έκτοπος θυμικός ιστός ανευρίσκεται στο 25% των περιπτώσεων³. Η αιματική παροχή στο θύμο εξασφαλίζεται από τις έσω μαστικές αρτηρίες και την κάτω θυρεοειδική

αρτηρία, ενώ η φλεβική απαγωγή γίνεται στην ανώνυμη φλέβα και στις έσω θωρακικές φλέβες. Η λέμφος του θύμου απάγεται στους κατώτερους τραχηλικούς λεμφαδένες, στους έσω θωρακικούς, στους πρόσθιους μεσοθωρακικούς και στους πυλθαίους λεμφαδένες.

Ιστολογία

Η σύσταση του θύμου είναι λοβιώδης και τα λοβία του αποτελούνται από επιθηλιακά κύτταρα και λεμφοκύτταρα που κατανομούνται σε δύο ιστολογικά διακριτές ζώνες, την εξωτερική του φλοιού και την εσωτερική του μυελού. Ο φλοιός αποτελείται από μικρά λεμφοκύτταρα σε πυκνή διάταξη μεταξύ τους και από σκόρπια επιθηλιακά κύτταρα. Αντιθέτως, ο μυελός διακρίνεται από υπεροχή των επιθηλιακών κυττάρων με λιγότερα συγκριτικά λεμφοκύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα στο μυελό του θύμου συγκροτούν συγκεντρικές ομάδες κερατινοποιημένων κυττάρων που αποκαλούνται σωμάτια του Hassall.

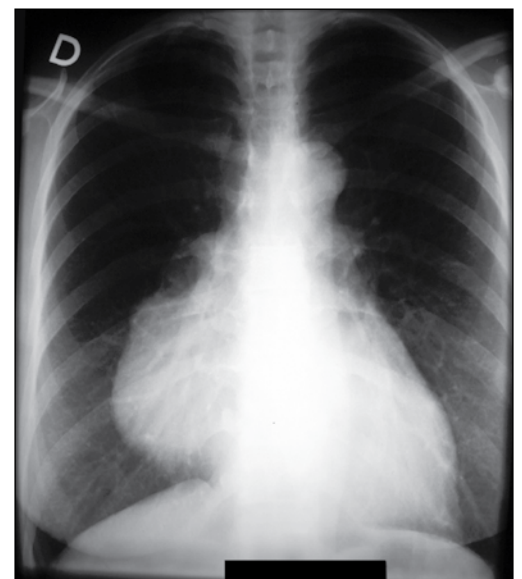
Ο θύμος στον ενήλικα μοιάζει διαφορετικός από την εικόνα που περιγράψαμε παραπάνω. Μετά την ηλικία των 50 ετών, ο θύμος αποτελείται κυρίως από ώριμο λιπώδη ιστό που περιβάλλεται από ινώδη κάψα με διάσπαρτα μεμονωμένα νησίδια θυμικού παρεγχύματος.

Όγκοι του θύμου

Οι θυμικοί όγκοι θεωρούνται σπάνι-

οι σε σχέση με τους άλλους θωρακικούς όγκους. Αντιπροσωπεύουν το 25% των όγκων του μεσοθωρακίου και η ετήσια επίπτωσή τους υπολογίζεται σε 0.15 ανά 100,000 πληθυσμού κατ' έτος συγκριτικά με 54.5 ανά 100,000 για τον καρκίνο του πνεύμονα και των βρόγχων. Η σχετική συχνότητά τους διαφέρει σημαντικά σε παιδιά και ενήλικες.

Είναι ευνόητο ότι οι αναπτυσσόμενες στο θύμο νεοπλασίες σχετίζονται με τα κυτταρικά στοιχεία που απαντούν στο θύμο και αναπαριστούν κατά περίπτωση εκτροπές των στοιχείων αυτών. Έτσι,



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος με παθολογική σκίαση παρακαρδιακά δεξιά οφειλόμενη σε ευμέγεθες θύμωμα (προσωπικό υλικό Χαρ. Ζήση).



⇒ εκτός των ήδη περιγραφέντων επιθηλιακών και λεμφοειδών στοιχείων, ο θύμος περιέχει ποικιλία στοιχείων μεσεγχυματικής προέλευσης, διάσπαρτα νευροενδοκρινικά κύτταρα και πιθανώς γεννητικά κύτταρα, που όλα μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη νεοπλασματικής εξεργασίας. Συνεπώς τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του θύμου αδένα μπορούν να διαιρεθούν σε 5 μεγάλες κατηγορίες: επιθηλιακά, λεμφοειδή, μεσεγχυματογενή, νευροενδοκρινικά και εκ γεννητικών κυττάρων. Ο όρος θύμωμα, που έχει κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί καλύπτοντας ευρύ φάσμα νεοπλασματικής παθολογίας του θύμου, αναφέρεται στους επιθηλιακούς όγκους του θύμου. Ένα γνώρισμα των θυμωμάτων με υψηλή ειδικότητα αποτελεί η παρουσία σε διαφορετικές κάθε φορά αναλογίες ανώριμων CD1-θετικών T-κυττάρων, που δεν ανευρίσκονται σε επιθηλιακούς όγκους εξωθυμικής προέλευσης⁴.

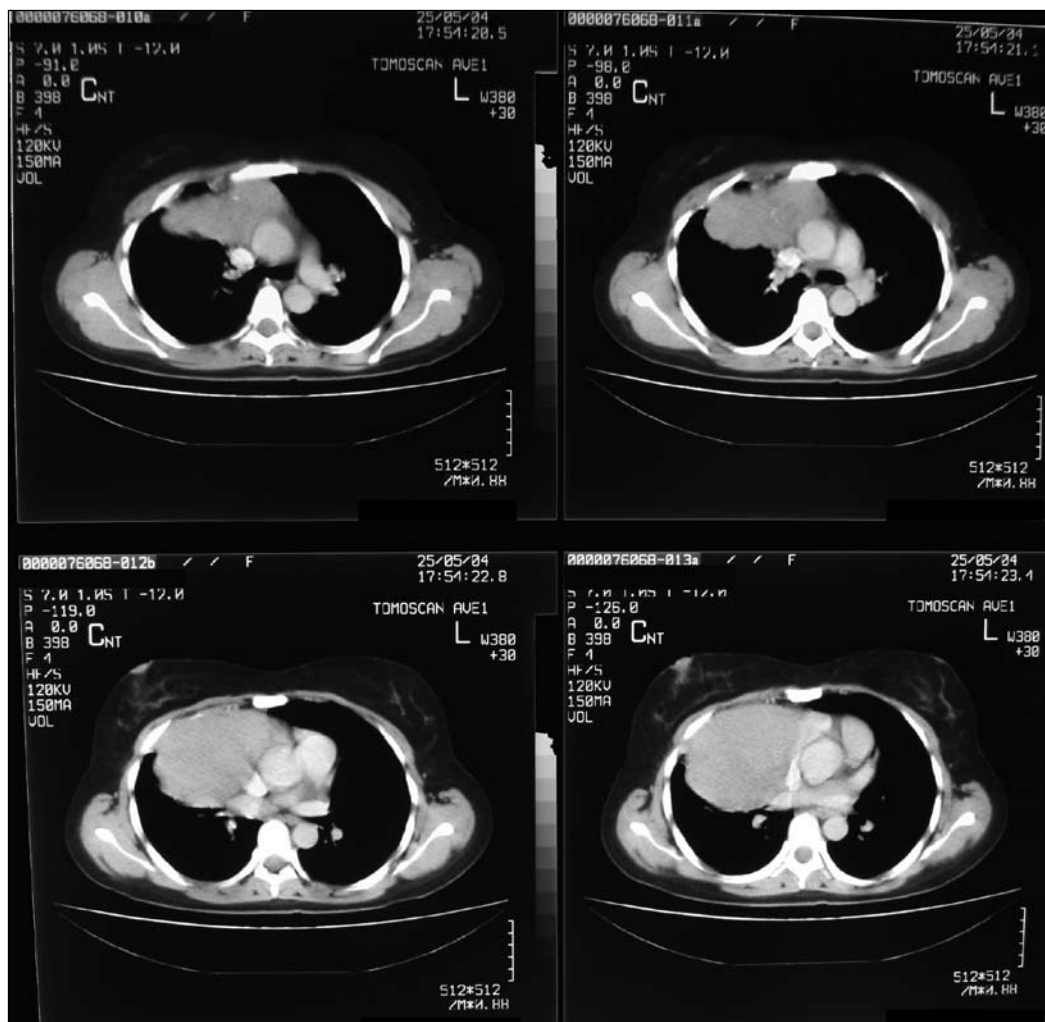
Τα θυμώματα αποτελούν τους πιο συνήθεις πρωτοπαθείς όγκους του προσθίου μεσοθωρακίου. Τα θυμικά καρκινώματα είναι σπάνια και αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 10% του συνόλου των θυμικών νεοπλασμάτων (τα υπόλοιπα από αυτά είναι θυμώματα).

Σχεδόν όλα τα θυμώματα παρουσιάζονται στην ενήλικη ζωή. Θυμώματα σε παιδιά αποτελούν την εξαίρεση. Υπάρχουν στη βιβλιογραφία μερικές καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις, οι περισσότερες από τις οποίες εκδηλώνονται στην εφηβεία, με κλινική εικόνα και συμπεριφορά ανάλογες των ενηλίκων, περιλαμβανομένης μεταξύ άλλων ευκαιριακής συσχέτισής τους με τη μυασθένεια Gravis⁵⁻⁷.

Περίπου το 30-45% των ασθενών με θύμωμα αναπτύσσουν μυασθένεια.

Μακροσκοπικά, τα τυπικά θυμώματα είναι κυρίως ή εξ ολοκλήρου στερεά στη σύσταση, κιτρινόφαια στο χρώμα και διαχωρισμένα σε λόβια με διαφραγμάτια συνδετικού ιστού που παρεμβάλλονται ενδιαμέσως. Στο 80% περίπου των περιπτώσεων, ο όγκος είναι καλά περιγεγραμμένος, σαφώς αφοριζόμενος και περιβαλλόμενος από κάψα που καθιστά εύκολη την εξαίρεσή του. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, διαπιστώνεται κατά την επέμβαση διήθηση παρακείμενων ιστών. Συχνή είναι ακόμη η ύπαρξη εστιών κυστικής εκφύλισης, ειδικά μεταξύ μεγαλύτερων σε μέγεθος όγκων.

Μικροσκοπικά, τα περισσότερα θυμώματα αποτελούνται από μείξη νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων και



Εικόνα 2. Το θύμωμα της προηγούμενης ασθενούς σταδίου III κατά Masaoka με διήθηση περικαρδίου και σύστοιχου πνεύμονος το οποίο εξαιρέθηκε ριζικά και η ασθενής παρέμεινε ελεύθερη νόσου επί 4 έτη (προσωπικό υλικό Χαρ. Ζήση).

μη-νεοπλασματικών λεμφοκυττάρων, με αναλογίες που ποικίλλουν ευρέως από περίπτωση σε περίπτωση αλληλά και ανάμεσα στα διαφορετικά λόβια του ίδιου όγκου. Λόγω της πολυπλοκότητας της ιστολογικής εικόνας θυμωμάτων και θυμικών καρκινωμάτων, μπορεί συχνά να υπάρξει σύγχυση με άλλους θωρακικούς όγκους, όπως τα λεμφώματα, οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα και τα καρκινώματα του πνεύμονα. Ανοσοϊστοχημική μελέτη και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο χρειάζονται συχνά για τη διάκριση των θυμικών όγκων από τις άλλες κακοήθειες⁸.

Αντίθετα με άλλους επιθηλιακούς όγκους στους οποίους η διάκριση των καλοήθων από τους κακοήθεις και η διαβάθμιση (grading) κακοήθειας προσδιορίζονται με σχετική ευκολία, τα θυμώματα δύσκολα υπόκεινται σε κανόνες και κατηγοριοποιήσεις λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας στα κυτταροαρχιτεκτονικά πρότυπα ανάπτυξής τους. Γι' αυτό το λόγο, η ταξινόμηση των επιθηλιακών όγκων του θύμου αποτέλεσε αντικείμενο διαμάχης για δεκαετίες.

Ιστολογική ταξινόμηση

Το 1999 δημοσιεύεται η ιστολογική ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), που εκπονήθηκε από ομάδα εργασίας αποτελούμενη από 12 ειδικούς⁹. Στο σχήμα που ακολούθησε ο ΠΟΥ, τα θυμώματα εκτιμήθηκαν στη συνδυασμένη βάση μορφολογικής εμφάνισης των νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων (ατρακτοειδή, ωσειδή κ.λπ.) και του σχετικού αριθμού των κυττάρων αυτών αναλογικά με τα μη-νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα.

Η επιλεγείσα ορολογία στηρίζεται σε συνδυασμό γραμμάτων και αριθμών, με τα γράμματα να αντιπροσωπεύουν διαφορετικά πρότυπα όγκου. Ο τύπος A αναφέρεται στους «ατροφικούς» (“atrophic”) και αντιπροσωπεύει τα θυμικά κύτταρα της ενήλικης ζωής. Ο τύπος B σημαίνει «βιοενεργός» (“bioactive”) και αντιπροσωπεύει το βιολογικά δραστήριο όργανο της εμβρυϊκής και βρεφικής περιόδου. Ο τύπος C οφείλει την ονομασία του στο «καρκίνωμα» (“carcinoma”). Αναλυτικότερα¹⁰:





Εικόνα 3. Εγχειρητικό παρασκεύασμα εξαιρεθέντος θυμώματος (προσωπικό υλικό Χαρ. Ζήση).

• Θύμωμα τύπου A (Ατρακτοκυτταρικό, Μυελοειδές)

Τα θυμικά επιθηλιακά κύτταρα που το απαρτίζουν έχουν ατρακτοειδές / ωσειδές σχήμα, χωρίς πυρηνική ατυπία και με λίγα ή καθόλου μη-νεοπλασματικά λεμφοκύτταρα. Αντιστοιχεί στο ατρακτοκυτταρικό και στο μυελοειδές θύμωμα προηγούμενων ταξινομήσεων. Τα περισσότερα θυμώματα αυτού του τύπου περιβάλλονται από κάψα, μερικά ωστόσο διηθούν την κάψα και λίγα εκτείνονται στον πνεύμονα.

• Θύμωμα τύπου AB (Μικτό)

Εστίες με χαρακτήρες τύπου A συνδυάζονται με εστίες που έχουν χαρακτήρες τύπου B. Η διάκριση ανάμεσα σ' αυτά τα δύο στοιχεία είναι συνήθως σαφής και η μετάπτωση από το ένα στο άλλο απότομη.

• Θύμωμα τύπου B

Ο όγκος στον τύπο αυτό προσομοιάζει στο φυσιολογικό λειτουργικό θύμο αδένα. Τα θυμώματα αυτού του τύπου διαιρούνται στη βάση ενός αυξημένου κλάσματος επιθηλιακών κυττάρων / λεμφοκύτταρα και η ατυπία των νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων διακρίνεται περαιτέρω σε 3 υπότυπους B1, B2 και B3.

• Θύμωμα τύπου B1 (Λεμφοκυτταρικό, Καθ' υπεροχή φλοιώδες, Οργανοειδές)

Η ομοιότητα του θυμώματος αυτού με φυσιολογικό θύμο αδένα είναι τέτοια ώστε η διάκριση ανάμεσα στα δύο με μόνο μια μικρή βιοψία είναι μερικές φορές αδύνατη. Ακόμη και η εμφάνιση των νεοπλασματικών επιθηλιακών

κυττάρων γεννά ερωτηματικά, καθώς οι πυρήνες τους είναι κυστικοί, με διακριτό μικρό πυρήνιο. Γι' αυτό το λόγο παλαιότερα, που η συνήθης πρακτική ήταν η λήψη βιοψίας από τον υπό μελέτη όγκο του μεσοθωρακίου, πολλά θυμώματα της κατηγορίας αυτής χαρακτηρίστηκαν φυσιολογικοί θύμοι αδένες.

• Θύμωμα τύπου B2 (Φλοιώδες)

Υπάρχει αρκετή ομοιότητα ανάμεσα σ' αυτόν τον τύπο και τον προηγούμενο ως προς την επικράτηση των λεμφοκυττάρων, οι εστίες όμως μυελοειδούς διαφοροποίησης είναι λιγότερο έκδηλες ή απύουσες. Πρόκειται λοιπόν για ένα λιγότερο διαφοροποιημένο όγκο από τον τύπο B1. Τα επιθηλιακά κύτταρα, από πλευράς αριθμητικής και μορφολογικής, παρουσιάζουν σαφείς νεοπλασματικούς χαρακτήρες. Είναι περισσότερα, με επιμηκυσμένους κυστικούς πυρήνες και εμφανές πυρήνιο. Η παρουσία πληθυσμού από στρογγύλα ή πολυγωνικά κύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα, οδήγησε στον όρο θύμωμα από μεγάλα (ή πολυγωνικά) κύτταρα.

• Θύμωμα τύπου B3 (Επιθηλιακό, Άτυπο, Πλακώδες, Καλά διαφοροποιημένο θυμικό καρκίνωμα)

Χαρακτηρίζεται από επικράτηση επιθηλιακών κυττάρων με στρογγυλό ή πολυγωνικό σχήμα, χωρίς ιδιαίτερη κυτταρική ατυπία, αλλά και απουσία ή σπανιότητα λεμφοκυτταρικού στοιχείου. Ο όρος επιθηλιακό, που χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα, υπαγορεύθηκε από την έλλειψη του λεμφοκυτταρικού στοιχείου, ήταν όμως παραπλανητικός διότι δημιουργούσε τη λανθασμένη εντύπωση ότι οι άλλοι τύποι θυμώ-

ματος δεν είναι επιθηλιακοί. Ο όρος άτυπο είναι επίσης ανακριβής, διότι ο βαθμός ατυπίας μπορεί να μην είναι μεγαλύτερος από τον υπάρχοντα στα τύπου B2 θυμώματα, από τα οποία ξεχωρίζεται λόγω του αναλογικά μεγαλύτερου αριθμού επιθηλιακών κυττάρων. Ο όρος καλά διαφοροποιημένο θυμικό καρκίνωμα προκαλεί σύγχυση, διότι στα περισσότερα σχήματα ταξινόμησης ο όγκος κατατάσσεται στα θυμώματα παρά στα θυμικά καρκινώματα. Η παρουσία πλακωδών στοιχείων στα κύτταρα του όγκου οδήγησε στη χρήση του όρου πλακώδες θύμωμα. Ωστόσο, το πλακώδες στοιχείο δεν αποτελεί ούτε σταθερό ούτε αποκλειστικό γνώρισμα αυτού του τύπου.

• Θύμωμα τύπου C (Θυμικό καρκίνωμα)

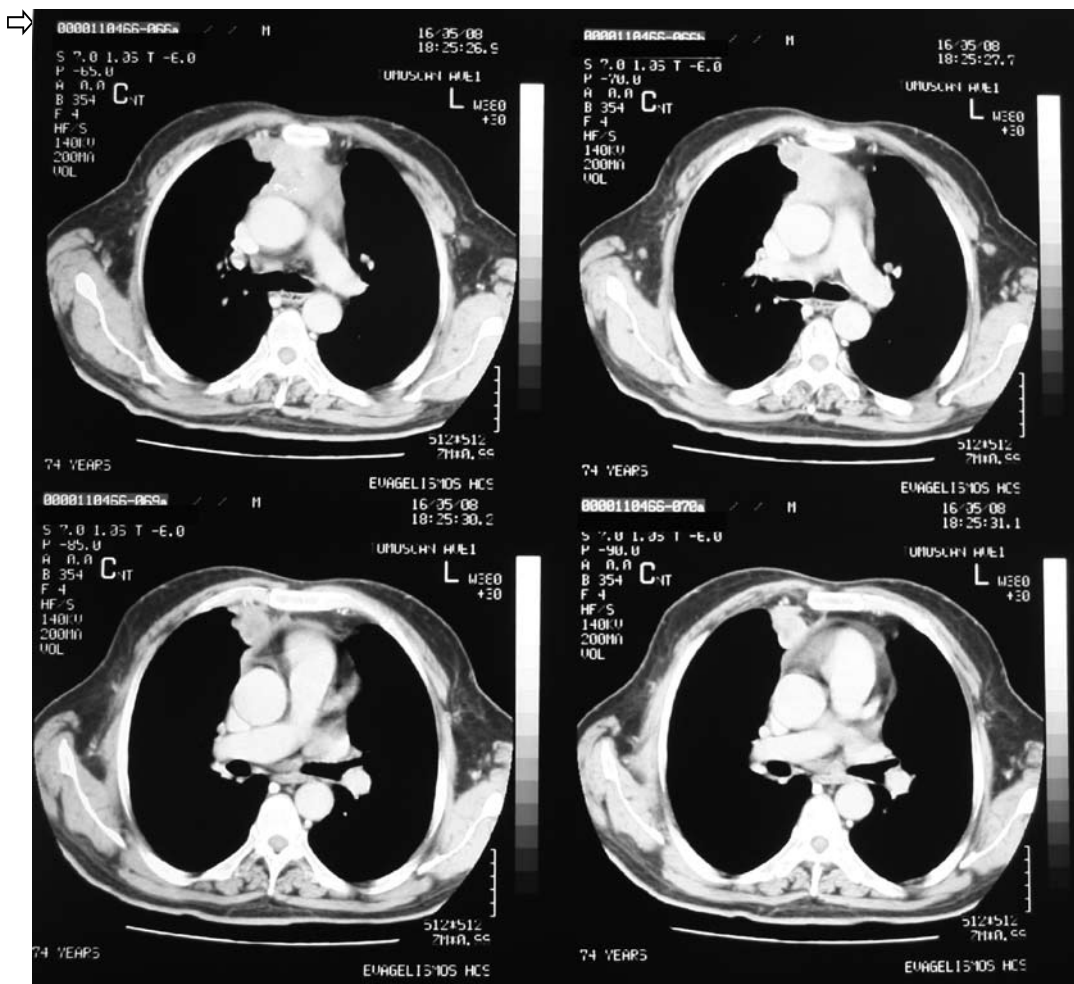
Ο όγκος αυτός παρουσιάζει σαφή κυτταρική ατυπία και μια ομάδα χαρακτηριστικών κυτταρών αρχιτεκτονικής που δεν προσομοιάζει στο θύμο (όπως ήδη επισημάνθηκε για τα θυμώματα τύπου A, AB και B) αλλά αποτελείουν ανάλογα των παρατηρούμενων σε καρκινώματα άλλων οργάνων. Σε αντίθεση με τα θυμώματα των άλλων κατηγοριών, τα θυμώματα αυτής της κατηγορίας δεν περιέχουν ανώριμα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα που υπάρχουν είναι ώριμα και συνήθως ανάμικτα με πλάσματοκύτταρα.

Οι αναγνωρισμένοι υπότυποι των θυμωμάτων τύπου C είναι:

1. επιδερμοειδές κερατινοποιημένο (πλακώδες) καρκίνωμα,
2. επιδερμοειδές, μη-κερατινοποιημένο καρκίνωμα,
3. καρκίνωμα τύπου λεμφοεπιθηλιώματος,
4. σαρκωματοειδές καρκίνωμα (καρκινোসάρκωμα),
5. καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων,
6. βασαλοειδές καρκίνωμα,
7. βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα,
8. θηλώδες καρκίνωμα, και
9. αδιαφοροποίητο καρκίνωμα.

• Συνδυασμένα θυμώματα

Ορισμένα θυμώματα έχουν ομοιογενή ιστολογική εμφάνιση, σε άλλες όμως περιπτώσεις, συνδυασμοί των κατηγοριών του ΠΟΥ συμβαίνουν μέσα στον ίδιο όγκο. Οι πιο συχνά παρατηρούμενοι συνδυασμοί είναι των τύπων B2 και B3, των τύπων B1 και B2, και ο



Εικόνα 4. Θυμικό καρκίνωμα με εκτεταμένη διήθηση προσθίου μεσοθωρακίου, διήθηση περικαρδίου, δεξιού πνεύμονος και έσω μαστικών αγγείων δεξιά (προσωπικό υλικό Χαρ. Ζήση).

γνωστός ήδη αναφερθείς τύπος AB.

Κλινική σταδιοποίηση κατά Masaoka

Καθώς από πολύ νωρίς αναγνωρίστηκε η σημασία της (επ)έκτασης του νεοπλάσματος και της διηθητικότητας που αναπτύσσει, υιοθετήθηκε το σύστημα σταδιοποίησης Masaoka, που λαμβάνει υπόψη του κλινικές, χειρουργικές και ανατομοπαθολογικές παραμέτρους¹¹. Μεγάλη σημασία στον καθορισμό του σταδίου αποδίδεται στα εγχειρητικά ευρήματα (πχ διήθηση περικαρδίου ή πνεύμονος το καθιστούν σταδίου III), αλλά και στα μικροσκοπικά-παθολογοανατομικά δεδομένα (πχ θύμωμα με μικροσκοπική διήθηση της κάψας του κατατάσσεται στο στάδιο II).

Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του Masaoka:

Το στάδιο I περιλαμβάνει όγκους εντελώς περιγεγραμμένους εντός της κάψας. Το στάδιο II συνδυάζεται με μακροσκοπική διήθηση του παρακείμενου λιπώδους ιστού ή του μεσοθωρακικού υπεζωκότα ή μικροσκοπική διήθηση της κάψας του όγκου. Το στάδιο III αναφέρεται σε όγκους με μακροσκοπική διήθηση σε γειτονικά

όργανα, όπως το περικάρδιο, τα μεγάλα αγγεία ή ο πνεύμονας. Το στάδιο IV αφορά σε όγκους με υπεζωκοτική ή περικαρδιακή διασπορά και λεμφογενή ή αιματογενή διασπορά. Υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές εμφυτεύσεις αποτελούν το στάδιο IVA, ενώ λεμφογενείς ή αιματογενείς μεταστάσεις αποτελούν το στάδιο IVB.

Θεραπευτική αντιμετώπιση και επιβίωση στις νεοπλασίες του θύμου

Σε μάζα προσθίου μεσοθωρακίου χωρίς υποψία για λέμφωμα ή όγκο από γεννητικά κύτταρα, εφόσον από την αξονική τομογραφία κρίνεται εξαιρεσίμη, μέση στερνοτομή και πλήρης εξαίρεση αποτελούν την ενδεικνυόμενη χειρουργική πρακτική.

Πολληπλές χειρουργικές σειρές με ριζική εξαίρεση και ολική θυμεκτομή για όγκους σταδίου I κατέδειξαν ότι οι όγκοι αυτοί σχεδόν ποτέ δεν υποτροπιάζουν, ενώ η ειδική για τη νόσο επιβίωση είναι δυνητικά 100%. Συμπληρωματική θεραπεία θεωρείται περιττή¹²⁻¹³.

Παρά την - όσο το δυνατό περισσότερο - ακριβή προεγχειρητική σταδιο-

ποίηση, μπορεί να διαπιστωθεί κατά την επέμβαση μεγάλος διηθητικός όγκος. Οι περισσότεροι συγγραφείς υποστηρίζουν ριζική χειρουργική αντιμετώπιση με εξαίρεση του όγκου, αλλά και παρακείμενων ανατομικών στοιχείων και οργάνων, εφόσον αυτό κρίνεται απαραίτητο και εφικτό προκειμένου να επιτευχθεί ριζικότητα. Μια τέτοια εξαίρεση περιλαμβάνει τον υπεζωκότα, το περικάρδιο, το φρενικό νεύρο, την άνω κοίλη και εκτομή τμήματος ή ολόκληρου του πνεύμονα. Με την κατάλληλη εμπειρία, η εγχειρητική θνητότητα είναι μικρή (2%) και η επιβίωση μπορεί να είναι μακρά (συνολική πενταετής 77% και δεκαετής 55%). Μετά από πλήρη εκτομή των διηθητικών όγκων σταδίου II ή III, συνιστάται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου προς αποφυγή τοπικών υποτροπών. Η πενταετής επιβίωση στα στάδια αυτά είναι 70% και 50% αντίστοιχα¹⁴. Το στάδιο κατά Masaoka, η πλήρης εξαίρεση και το μέγεθος του θυμώματος, έχουν αναδειχθεί σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες. Στο υλικό της κλινικής μας ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες ταυτοποιήθηκαν ακόμη η ιστολογική ταξινόμηση κατά ΠΟΥ, η ηλικία και η υποτροπή¹⁵.

Σε ασθενείς με ατελή εξαίρεση ή μη εξαιρεσίμους όγκους, η ενδεικνυόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί. Ενώ κλασικά θεωρούταν η ακτινοθεραπεία ως θεραπεία εκλογής, τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκαν στη βιβλιογραφία σειρές που δίνουν καλύτερα αποτελέσματα με συνδυασμένη θεραπεία (χημειοακτινοθεραπεία). Αναφέρεται μάλιστα ανταπόκριση 100% σε χημειοθεραπευτικά σχήματα με cisplatin¹⁶⁻¹⁷.

Η υποτροπή ενός θυμώματος εκδηλώνεται με εντόπιση είτε στο μεσοθωράκιο είτε ενδοθωρακικά (συνήθως στον υπεζωκότα) είτε σπανίως ως απομακρυσμένη μετάσταση. Τα ποσοστά υποτροπής συνολικά, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε πλήρη εκτομή, ανέρχονται σε 35% στα 5 χρόνια και σε 40% στα 10 χρόνια. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πλήρη εκτομή και υποτροπίασαν έχουν πενταετή επιβίωση 65%. Η τοπική υποτροπή φαίνεται να έχει επιβίωση συγκρίσιμη με των ασθενών που δεν υποτροπίασαν¹⁴.

Αναγνωρίζοντας ότι τα θυμώματα συχνά έχουν υποκλινική πορεία (ακόμη κι αν υπάρχει μεταστατική νόσος), ο τελικός στόχος πάντοτε παραμένει το να καταστήσουμε, ει δυνατόν, τον ασθενή ελεύθερο νόσου. Ακόμη κι όταν διαπιστώνονται

μεμονωμένες εστίες απομακρυσμένων μεταστάσεων, όπως του εγκεφάλου, θεραπευτικό μέλημα αποτελεί η χειρουργική τους αντιμετώπιση ή διαφορετικά η ακτινοθεραπεία, για την επίτευξη σημαντικού διαστήματος ελεύθερου νόσου.

Σε ασθενείς με υποτροπή, στους οποίους επαναλαμβανόμενη χειρουργική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία δεν αποτελεί εφικτή θεραπευτική επιλογή, συνιστάται συστηματική χημειοθεραπεία.

Τα θυμικά καρκινώματα θεωρούνται σπάνια. Το 1991 οι Suster και Rosai ανασκόπησαν 60 περιπτώσεις θυμικών καρκινωμάτων. Το ένα τρίτο από αυτά ήταν χαμηλού βαθμού (grade), ενώ τα υπόλοιπα δύο τρίτα ήταν υψηλού βαθμού. Το 85% των ασθενών με όγκους υψηλού grade κατέληξαν από τη νόσο τους, συχνά με απομακρυσμένες μεταστάσεις (τραχηλικούς και μασχαλιαίους λεμφαδένες, οστά, πνεύμονες, ήπαρ). Η διάμεση επιβίωση

ήταν 18 μήνες¹⁸. Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί ότι στους ασθενείς με θυμικό καρκίνωμα δε διαπιστώθηκε μυασθένεια Gravis ή άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα.

Βιβλιογραφία

1. Cooper MD, Peterson RDA, Good RA. Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. *Nature* 205: 143; 1966.
2. Gray's Anatomy. 38th edition. p. 1423-1431. Churchill Livingstone 1999.
3. Goldstein G, MacKay IR. The human thymus. Heinemann: London, 1969.
4. Kirchner T, Muller-Hermelink HK. New approaches in the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 10: 167; 1989.
5. Groisman GM, Ben-Izhak O, Best LAZ. Thymoma with foci of medullary differentiation in an 11 year old boy. *Arch Pathol Lab Med* 118: 653; 1994.
6. Kaplinsky C, Mor C, Cohen JJ, Goshen Y, Yaniv I, Tamary H, Jaber L, Stark B, Stern S, Zaizov R. Childhood malignant thymoma: Clinical, therapeutic, and immunohistochemical considerations. *Pediatr Hematol Oncol* 9:261-8; 1992.
7. Pescarmona E, Giardini R, Brisigotti M, Callea F, Pisacane A, Baroni CD. Thymoma in childhood: A clinicopathological study of five cases. *Histopathology* 21: 65-68; 1992.
8. Hammond EH, Flinner RL. The diagnosis of thymoma: a review. *Ultrastruct Pathol* 15: 419-38; 1991.
9. Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumors of the thymus. In World Health Organization, International Histological Classification of tumors, ed. 2. New York, Springer Co, p 9; 1999.
10. Dadmanesh F, Sekihara T, Rosai J. Histologic typing of thymoma according to the new World Health Organization classification In *Chest Surgery Clinics of North America, The Thymus*(PA Kirschner, ed), 11(2): 407-420; 2001.
11. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48: 2485-2492; 1981.
12. Maggi C, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 51: 152-156; 1991.
13. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell G, Moncure AC, Mathisen DJ. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 51: 888-892; 1991.
14. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. In *Chest Surgery Clinics of North America, The Thymus* (PA Kirschner, ed), 11(2): 421-437; 2001.
15. Zisis C, Rontogianni D, Tzavara C, Stefanaki K, Chatzimichalis A, Loutsidis A, Iliadis K, Kontaxis A, Dossios T, Bellenis I. Prognostic factors in thymic epithelial tumors undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1056-62.
16. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, Rossi B, Testi C, Bevilacqua G, Angeletti CA. Neoadjuvant chemotherapy, surgery and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 68: 706-713; 1991.
17. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O, Altavilla G. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 543-549; 1993.
18. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 67: 1025-32; 1991.