

Θωρακοχειρουργική Κλινική Ε.Α.Ν. Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ»

## Θύμωμα

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΠΑΛΤΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ

*Τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου αδένος είναι όγκοι των επιθηλιακών κυττάρων του θύμου αδένος και συνιστούν το 15% περίπου εξ όλων των όγκων του μεσοθωρακίου.*

*Ένα ποσοστό 28%-66% των θυμωμάτων προκαλούν συμπτώματα από τον θώρακα ως αρχική εκδήλωση της νόσου τα υπόλοιπα αποκαλύπτονται τυχαία σε μια ακτινογραφία θώρακος ή κατά την ενδελεχή έρευνα ενός παρανεοπλασματικού συνδρόμου.*

*Σ' αυτή την ανασκόπηση συζητούνται οι κλινικές εκδηλώσεις, η διάγνωση, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, η σταδιοποίηση, η θεραπεία και η πρόγνωση των θυμωμάτων.*

**Λέξεις κλειδιά:** θύμωμα

### Εισαγωγή

Οι όγκοι του θύμου αδένος συνιστούν το 50% εξ όλων των όγκων που αναπτύσσονται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο<sup>1</sup> (Πίνακας I).

Τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου αδένος είναι όγκοι που εκκινούν από τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένος, ταξινομούνται ανάλογα με την ιστολογική εικόνα και σταδιοποιούνται ανάλογα με την έκταση της νόσου και την ικανότητα της εξάπλωσης αυτών<sup>2</sup>.

Τα περισσότερα θυμώματα έχουν καλοήγη ιστολογική εικόνα και όταν δεν επεκτείνονται στους γειτονικούς ιστούς θεωρούνται καλοήγη θυμώματα. Σπανίως τα καλοήγη θυμώματα υποτροπιάζουν ακόμη και μετά από πλήρη εξαίρεση αυτών.

Τα κακοήγη θυμώματα διαιρούνται σε δύο ομάδες:

1. Εκείνα τα οποία έχουν καλοήγη ιστολογική εικόνα αλλά διηθούν τους γειτονικούς ιστούς ή αναπτύσσουν μεταστάσεις και

2. Εκείνα τα οποία εμφανίζουν κακοήγη ιστολογική εικόνα τα οποία ονομάζονται καρκινώματα του θύμου αδένος.

Τα θυμώματα συνιστούν το 15% εξ όλων των όγκων του μεσοθωρακίου και έχουν αξιόλογο ενδιαφέρον λόγω της ποικιλίας των αρχικών εκδηλώσεων, των συνοδών νόσων, της συμπεριφοράς και της πρόγνωσης αυτών<sup>3,4</sup>.

### Ανατομία και φυσιολογία του θύμου αδένος

Ο θύμος αδένος προέρχεται από την 3η και 4η βραγχιακή σχισμή και μπορεί να ευρίσκεται παντού από τον αυχένα έως το διάφραγμα. Φυσιολογικά ο θύμος αδήν κείται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο άνωθεν του περικαρδίου και των μεγάλων αγγείων στη βάση της καρδιάς και έχει δύο λοβούς εκ των οποίων ο δεξιός είναι συνήθως μεγαλύτερος από τον αριστερό.

**ΠΙΝΑΚΑΣ I**  
ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

#### ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΟΣ

Θύμωμα  
Καρκίνωμα  
Λίπωμα  
Κύστη  
Καρκινοειδές  
Λεμφική υπερπλασία

#### ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Καλοήθες τεράτωμα  
Σεμίνωμα  
Μη σεμινωματώδεις όγκοι

#### ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΛΕΜΦΩΜΑ

#### ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

#### ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΟΣ

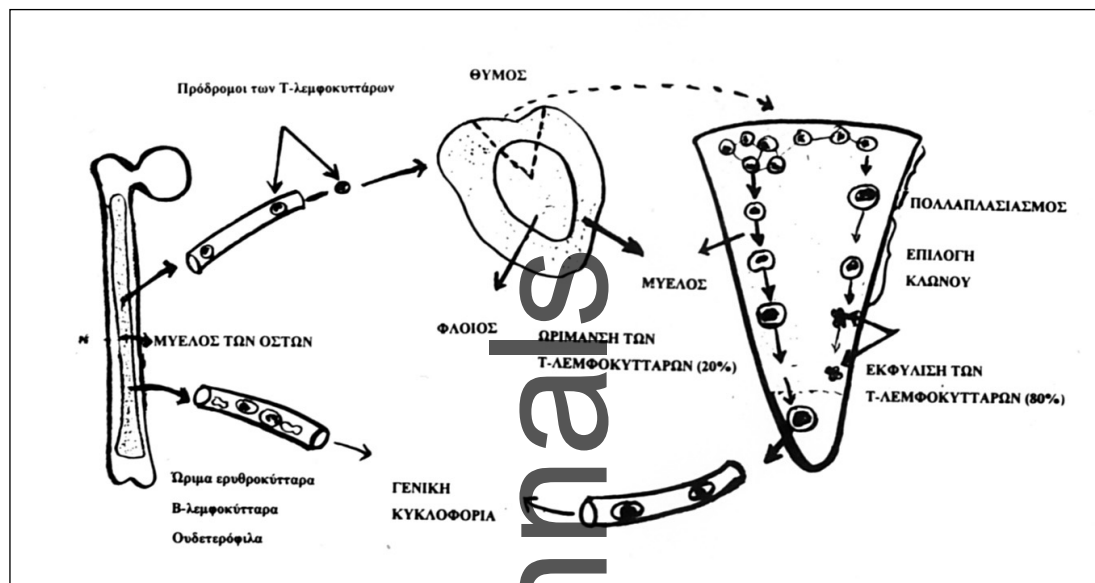
Καταδυσόμενη βρογχοκήλη  
Πρωτοπαθής ενδοθωρακική βρογχοκήλη

#### ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

Παραθυρεοειδές αδένωμα  
Υπερπλασία

#### ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Λιπωμάτωση  
Λίπωμα  
Λιποσάρκωμα  
Αιμαγγείωμα  
Λεμφαγγείωμα  
Άλλοι



**Εικ. 1:** Πρόδρομα κύτταρα των Τ-λεμφοκυττάρων μεταφέρονται από το μυελό των οστών στον θύμο αδέν. Στο θύμο αδέν πολλαπλασιάζονται και ωριμάζουν κατά την μετάβαση τους από τον φλοιό στον μυελό. Απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μόνον εκείνα που είναι ώριμα.

Όταν διογκώνεται ο θύμος αδήν παρεισδύει άνωθεν της άνω κοίλης φλέβας δεξιά ή της πνευμονικής αρτηρίας αριστερά.

Τα λεμφαγγεία παροχετεύουν εντός του μεσοθωρακίου, των πυλών του πνεύμονος και των έσω μαστικών λεμφαδένων <sup>5</sup>.

Ο θύμος αδήν, ο οποίος είναι τμήμα του λεμφικού συστήματος είναι ουσιώδης για την ανοσοεπάρκεια. Στην διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης τα Τ-λεμφοκύτταρα παράγονται στον μυελό των οστών και απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και δεν φέρουν υποδοχείς αντιγόνων ή δείκτες επιφανειακών λεμφοκυττάρων όπως είναι οι  $CD_3$ ,  $CD_4$  ή  $CD_8$ .

Αυτά τα προθυμοκύτταρα είναι ανίκανα να αναγνωρίσουν το αντιγόνο ή να ενεργοποιήσουν μια ανοσολογική απάντηση και για να γίνει αυτό πρέπει να υποβληθούν σε μια συστηματική ωρίμανση εντός του θύμου αδένος<sup>6</sup> (Εικ. 1). Ένας χημειοτακτικός παράγων του θύμου αδένος, η θυμοταξίνη, έλκει τα προθυμοκύτταρα εντός του θύμου αδένος, όπου διαφοροποιούνται, γίνεται επιλογή κλώνου και ο πολλαπλασιασμός συνεχίζεται καθώς τα κύτταρα διέρχονται από το φλοιό του θύμου αδένος στον μυελό αυτού. Η αρχιτεκτονική δομή του θύμου αδένος και το ορμονικό περιβάλλον συνεισφέρουν σ' αυτήν την διαδικασία ωρίμανσης. Η θυμουλίνη, η  $\alpha_1$  και η  $\beta_4$  θυμοσίνη και θυμοποιητίνη έχει αποδειχθεί ότι προάγουν την εμφάνιση δεικτών των Τ-κυττάρων και την λειτουργία των κυττάρων του μυελού των οστών in vivo.

Ο ακριβής ρόλος των in vivo δεν έχει κατανοηθεί αλλά στη διάρκεια της μετάβασης από τον φλοιό

στον μυελό, τα θυμοκύτταρα ευρίσκονται σε επαφή με ειδικά επιθηλιακά δενδριτικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα τα οποία μετά των ορμονών του θύμου διαμορφώνουν ένα ειδικό περιβάλλον για την ανάπτυξη των Τ-λεμφοκυττάρων<sup>6</sup>.

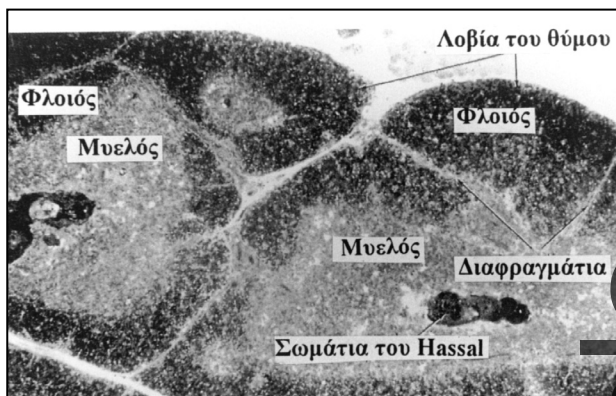
Η διαφοροποίηση των θυμοκυττάρων σε ειδικούς αποτελεσματικούς κυτταρικούς πληθυσμούς (βοηθητικά Τ κύτταρα και κυτταρολυτικά Τ κύτταρα) αρχίζει στον φλοιό του θύμου αδένος όπου αυτά πρώτα εκφράζονται ως  $CD_2$ ,  $CD_7$  και υποδοχείς για την ιντερλευκίνη 2.

Στη διάρκεια του πολλαπλασιασμού στον φλοιό, τα θυμοκύτταρα αρχίζουν να εκφράζουν  $CD_1$ ,  $CD_5$  και τελικά  $CD_3$  έναν δείκτη, που είναι στενά συνδεδεμένος με τον υποδοχέα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.

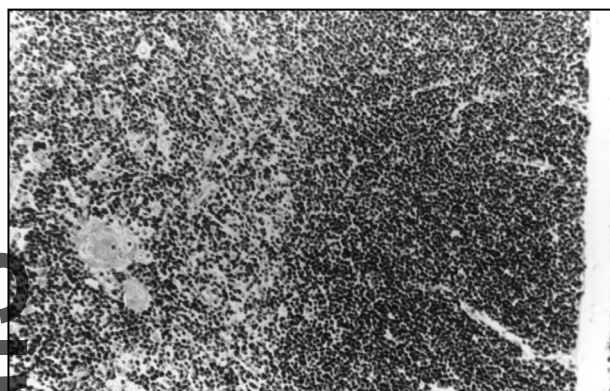
Καθώς τα θυμοκύτταρα διέρχονται την σύζευξη φλοιού-μυελού, το  $CD_4$  και  $CD_8$  αρχικά εκφράζονται μαζί πάνω σε κάθε κύτταρο, και στον μυελό διαφοροποιούνται σε πληθυσμούς βοηθητικών Τ-κυττάρων ( $CD_4^+$ ,  $CD_8^-$ ) και κυτταρολυτικών Τ-κυττάρων ( $CD_4^-$ ,  $CD_8^+$ ).

Πέραν της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης, ο θύμος αδήν έχει ένα κρίσιμο ρόλο στην ικανότητα των Τ-λεμφοκυττάρων να αναγνωρίζουν τους δείκτες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας λόγω του ότι μόνον κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και υποδοχείς ξένων αντιγόνων επιτρέπονται να πολλαπλασιασθούν τα υπόλοιπα καταστρέφονται μέσα στο θύμο αδέν<sup>6,7,8</sup>.

Ο θύμος αδένος των ενηλίκων δεν έχει σταθερό



Εικ. 2: Αρχιτεκτονική δομή του θύμου αδένος.



Εικ. 3: Ιστολογική εικόνα του θύμου αδένος.

μέγεθος και η λειτουργική σημασία του αμφισβητείται.

Καταστάσεις stress, η κήση, η γαλουχία, σοβαρή φλεγμονή, αυτοάνοσα νοσήματα, τα γλυκοκορτικοειδή, οι κακοήθειες, ορισμένα αντιβιοτικά και η ενηλικίωση προκαλούν υποστροφή του θύμου αδένος.

Όταν προκληθεί νόσος η συρρίκνωση του θύμου αδένος είναι δυνατόν να επέλθει ραγδαία (σε 24-48 ώρες)<sup>9,10</sup>. Ορισμένα κλινικά σύνδρομα είναι συνδεδεμένα με την απουσία ή την παθολογική ανάπτυξη του θύμου αδένος, όπως είναι το σύνδρομο Di George και η σοβαρή ανοσοανεπάρκεια.

Πρόσφατα έχει ερευνηθεί η συμβολή των μεταβολών της λειτουργίας του θύμου αδένος σε δευτεροπαθή ανοσοανεπάρκεια, όπως είναι το AIDS, η κυτταροτοξική θεραπεία, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη και η κακή διατροφή<sup>9</sup>.

Ο θύμος αδένος επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με AIDS και οι ερευνητές έχουν αποδείξει ότι η δυσλειτουργία του διαδραματίζει ένα ρόλο στην κλωνοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και στην επακόλουθη ελάττωση της κυτταρικής ανοσίας<sup>10</sup>.

Οι ορμόνες του θύμου αδένος, λόγω της θεωρητικής ικανότητας αυτών να διεγείρουν την διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων είναι υπό έρευνα ως θεραπεία για τους ασθενείς με AIDS<sup>11,12,13,14,15</sup>.

Τα θυμώματα σχετίζονται με πολλά ανοσολογικά νοσήματα, το πιο συχνό από αυτά είναι η μασθροειδής Γραβίτις.

Επίσης, δυσκρασίες του αίματος, η υπογαμμασφαιριναιμία, ασφαιριναιμία και άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού συνδέονται με τα θυμώματα<sup>16</sup>.

Αν και ο θύμος αδένος διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανοσοδιέγερση η θυμεκτομή σε ενήλικες ασθενείς σπανίως, αν όχι ποτέ, προκαλεί σοβαρή μεταβολή της ανοσίας<sup>17</sup>.

**Παθολογοανατομία χαρακτηριστικά των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του θύμου αδένος**

Στους επιθηλιακούς όγκους του θύμου αδένος περιλαμβάνονται τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου αδένος (Εικ. 2), (Εικ. 3). Τα καρκινώματα είναι σχετικά σπάνια<sup>18,19</sup>. Μεταξύ των θυμωμάτων έχουν διαπιστωθεί διάφορες ιστολογικές μορφές.

Ο Πίνακας II συγκρίνει την παραδοσιακή ταξινόμηση των θυμωμάτων με την πρόσφατη η οποία επροτάθη από τους Marino και Muller-Hermelink<sup>20,21</sup>.

Τα κυρίως λεμφοκυτταρικά θυμώματα είναι πλούσια σε λεμφοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένος ανευρίσκονται σπάνια, αν και είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν με χρώσεις για επιθηλιακούς δείκτες όπως είναι η κεράτινη.

Τα μεικτά λεμφοεπιθηλιακά θυμώματα έχουν μεικτή μορφή.

Τα κυρίως επιθηλιακά θυμώματα συνίστανται από εμφανή επιθηλιακά κύτταρα με λίγα λεμφοκύτταρα. Σε μια μελέτη που έγινε από τον Lewis και τους συνεργάτες του τα κυρίως λεμφοκυτταρικά θυμώματα διαγιγνώσκονται όταν σε πάνω από τα 2/3 του όγκου

**ΠΙΝΑΚΑΣ II**  
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΘΥΜΩΜΑΤΩΝ

ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ MARINO & MULLER-HERMELICK
Κυρίως λεμφοκυτταρικό	Μυελοειδές θύμωμα
Μεικτό λεμφοεπιθηλιακό	Μεικτό θύμωμα
Κυρίως επιθηλιακό	Κυρίως φλοιώδες θύμωμα
Ατρακτοειδών κυττάρων	Φλοιώδες θύμωμα
	Καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θύμου

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ  
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΩΝ ΘΥΜΩΜΑΤΩΝ  
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑ MARINO & MULLER-HERMELICK ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τύπος του όγκου	Συνολικός αριθμός	Επέκταση στους γειτονικούς ιστούς	Μετάσταση στον υπεζωκότα
Μυελώδες θύμωμα	3	0	0
Μεικτό θύμωμα	16	0	0
Κυρίως φλοιώδες θύμωμα	20	4	1
Φλοιώδες θύμωμα	19	7	2
Καλώς διαφοροποιημένο			
Καρκίνωμα του θύμου	22	15	1

υπάρχει εμφανής κυριαρχία των λεμφοκυττάρων, ενώ κυρίως επιθηλιακά θυμώματα διαγιγνώσκονται όταν σε πάνω από τα 2/3 του όγκου, κυρίως κύτταρα είναι τα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένου<sup>22</sup>. Τα μεικτά θυμώματα ευρίσκονται κάπου ενδιάμεσα. Τα θυμώματα εξ ατρακτοειδών κυττάρων είναι επιθηλιακοί όγκοι με ατρακτοειδή κύτταρα που σχηματίζουν δεσμίδες.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Marino και Muller-Hermelink τα μυελώδη θυμώματα συνίσταται από ατρακτοειδή επιθηλιακά κύτταρα που μοιάζουν με εκείνα του μυελού του θύμου αδένου. Απουσιάζει η πλακώδης διαφοροποίηση και τα σωματίδια Hassall<sup>26</sup>.

Στα μεικτά φλοιώδη και μυελώδη θυμώματα κυριαρχούν δύο χαρακτηριστικά.

Πρώτον είναι σχεδόν όμοια με τα μυελώδη θυμώματα. Δεύτερο εμφανίζουν διαφοροποίηση του φλοιού του θύμου αδένου όμοια με την εσωτερική φλοιώδη ζώνη του θύμου αδένου.

Στα κυρίως φλοιώδη θυμώματα η διαφοροποίηση κινείται προς τον φλοιό του θύμου αδένου με πολυάριθμα λεμφοκύτταρα και μερικές φορές μυελώδεις νησίδες που περιέχουν σωματίδια Hassall.

Τα φλοιώδη θυμώματα μοιάζουν με την έξω ζώνη του φλοιού του θύμου αδένου και συνίστανται κυρίως από μεγάλα επιθηλιακά κύτταρα με διογκωμένους πυρήνες μικρά πυρήνια και στρώμα πλούσιο σε λεμφοκύτταρα, περιλαμβανομένων κάποιων διαφοροποιημένων κυττάρων.

Τα καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του θύμου αδένου πιθανόν να έχουν σχέση με τα φλοιώδη θυμώματα έχουν λοβιώδη αρχιτεκτονική υφή και συνίστανται από επιθηλιακά κύτταρα.

Τα επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν ορισμένες μτώσεις και ελαφρά έως μέτρια ατυπία πάντως μικρότερη από εκείνη που εμφανίζουν τα καρκινώματα του θύμου.

Παρατηρούνται λίγα λεμφοκύτταρα.

Η διάγνωση του καλώς διαφοροποιημένου καρκινώματος του θύμου αδένου (ως μέλος των όγκων που πριν ονομάσαμε επιθηλιακά θυμώματα) είναι ένα από τα καινοτόμα χαρακτηριστικά της ταξινόμησης.

Το άλλο, είναι η ταξινόμηση των όγκων με βάση την διαφοροποίηση του επιθηλίου του θύμου αδένου είναι μυελώδης ή φλοιώδης<sup>18</sup>.

Η σταδιοποίηση και αντιμετώπιση των θυμωμάτων που συζητείται στην παρούσα ανασκόπηση βασίζεται στις περιπτώσεις που διαγνωθήκαν ως θυμώματα σύμφωνα με την παραδοσιακή ταξινόμηση.

Η ταξινόμηση των Marino και Muller-Hermelink κατατάσσουν τα νεοπλάσματα του θύμου αδένου με βάση την διαφοροποίηση του επιθηλίου του θύμου αδένου σε φλοιώδες ή μυελώδες.

Επίσης, αυτή η πρόταση ταξινόμησης περιλαμβάνει το καλώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θύμου αδένου του οποίου η συμπεριφορά κυμαίνεται μεταξύ ενός καλοήθους νεοπλάσματος και ενός αληθούς καρκινώματος του θύμου αδένου. Σ' αυτό το φάσμα της συμπεριφοράς η σαφής διαφορά είναι η επέκταση στους γειτονικούς ιστούς<sup>23,24</sup> (Πίνακας ΙΙΙ). Λίγες μελέτες έχουν δοκιμάσει την χρησιμότητα της ταξινόμησης Marino και Muller-Hermelink<sup>20</sup>.

Σε μια τέτοια μελέτη που έγινε από τον Pescarnonas και συνεργάτες του, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η εν λόγω ταξινόμηση διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ιστολικών ευρημάτων, της ηλικίας, του σταδίου του όγκου και της πρόγνωσης<sup>24</sup>.

Παρόμοια συσχέτιση δεν αποδείχθηκε με την παραδοσιακή ταξινόμηση των θυμωμάτων. Τα καρκινώματα του θύμου αδένου είναι επιθηλιακοί όγκοι με εμφανή κακοήθη κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Όπως και τα θυμώματα, τα καρκινώματα του θύμου αδένου χαρακτηρίζονται από διάφορες ιστολογικές μορφές (Πίνακας ΙV).

**ΠΙΝΑΚΑΣ IV**  
ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ  
ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΟΣ

**Χαμηλού grade ιστολογικά χαρακτηριστικά**  
Καλώς-διαφοροποιημένο πλακώδες καρκίνωμα  
Καλώς-διαφοροποιημένο βλεννοεπιδερμοειδές  
καρκίνωμα  
Βασικό καρκίνωμα

**Υψηλού grade ιστολογικά χαρακτηριστικά**  
Λεμφοεπιθηλιακό καρκίνωμα  
Μικροκυτταρικό ή νευροενδοκρινικό καρκίνωμα  
Αδιαφοροποίητο ή αναπλαστικό καρκίνωμα  
Σαρκωματοειδές καρκίνωμα  
Καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων

**ΠΙΝΑΚΑΣ V**  
ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ  
ΜΕ ΘΥΜΩΜΑ

Χαρακτηριστικά	%
Παθολογική ακτινογραφία θώρακος	>80
Θωρακικός πόνος	21
Βήχας	15
Δύσπνοια	21
Δυσφαγία	39
Βράγχος φωνής	5
Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας	3
Τραχηλική μάζα	3
Παραθυμικό σύνδρομο	40
Σύνδρομο Horner	2

Η διάγνωση του καρκινώματος του θύμου αδένος βασίζεται στον αποκλεισμό κάποιας άλλης πρωτοπαθούς βλάβης ιδιαίτερα ενός καρκινώματος του πνεύμονος. Τα καρκινώματα του θύμου αδένος δεν πρέπει να συγχέονται με τα επιθητικά ή επεκτατικά θυμώματα. Τεχνικώς ο όρος διηθητικό θύμωμα χρησιμοποιείται για τα θυμώματα στα οποία διαπιστώνεται κλινική μαρτυρία (συνήθως κατά την διάρκεια της επέμβασης) επιθητικής (συνήθως επεκτατικής) συμπεριφοράς.

#### Κλινικές εκδηλώσεις

Τα θυμώματα κυρίως διαγιγνώσκονται σε ενήλικες και είναι σπάνια στα παιδιά. Μια ερευνητική ομάδα η οποία ανέλυσε τα ευρήματα δημοσιεύσεων για ένα χρονικό διάστημα 15 ετών διαπίστωσε ότι μόνον 5 περιπτώσεις θυμωμάτων εντοπίστηκαν σε ασθενείς νεώτερους από 11 ετών<sup>21</sup>. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση ήταν 45-50 έτη. Οι άνδρες και οι γυναίκες προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα. Οι ασθενείς που είχαν και μυασθένεια ταυτόχρονα ήταν πιο συχνά γυναίκες<sup>25,26,27,28,29</sup>. Ένα ποσοστό 28- 64% των ασθενών είχαν θωρακικά ενοχλήματα.

Στους υπόλοιπους ασθενείς τα θυμώματα διαγνώστηκαν είτε από μια ακτινογραφία θώρακος ρουτίνας είτε στην διάρκεια έρευνας λόγω της παρουσίας ενός παραθυμικού συνδρόμου όπως είναι η μυασθένεια Gravis<sup>27,28</sup>. Στα σημεία και τα συμπτώματα του θυμώματος περιλαμβάνονται ο βήχας, θωρακικός πόνος, η δυσφαγία, η δύσπνοια, το βράγχος φωνής και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (Πίνακας V).

Το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας, το σύνδρομο Horner και μάζα στον τράχηλο επίσης είναι δυνατόν να είναι το αρχικό εύρημα<sup>30</sup>.

#### Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

Λίγοι όγκοι συνοδεύονται με τόσα πολλά παρανεοπλασματικά σύνδρομα όπως το θύμωμα (Πίνακας VI). Το συχνότερο είναι η μυασθένεια Gravis

που προσβάλλει το 1/3 των ασθενών με θύμωμα<sup>31</sup>. Αντιστρόφως το θύμωμα παρουσιάζεται στο 10-15% των ασθενών με μυασθένεια<sup>32</sup>. Η μυασθένεια είναι δυνατόν να προηγείται ή να έπεται της ανάπτυξης του θυμώματος.

Σχεδόν όλοι οι όγκοι του θύμου αδένος, περιλαμβανομένου του θυμολιπώματος, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μυασθένεια. Η μυασθένεια είναι μία χρόνια νόσος η οποία εκδηλώνεται με κάματο των μυών του βολβού του οφθαλμού, των μυών των βλεφάρων και των μυών των άκρων.

Οφείλεται σε αυτοαντισώματα τα οποία ελαττώνουν τον αριθμό των λειτουργικών υποδοχέων της ακετυλχολίνης στην μετασυναπτική επιφάνεια των σκελετικών μυών (Εικ. 2).

Κλινικές, επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει σπουδαίες διαφορές μεταξύ της μυασθένειας που συνδέεται με το θύμωμα και της μυασθένειας που σχετίζεται με την λεμφική υπερπλασία του θύμου αδένου<sup>34</sup>.

Έμμεση μαρτυρία δείχνει ότι η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων που απευθύνονται έναντι των υποδοχέων της ακετυλχολίνης και άλλα μόρια στα μυοειδή κύτταρα εντός του θύμου αδένου μπορεί να είναι υπεύθυνα για την ενεργοποίηση της μυασθένειας σε ασθενείς με θύμωμα και ο νεοπλασματικός μετασχηματισμός του επιθηλίου του θύμου αδένου ευθύνεται για την απώλεια της ανοχής σ' αυτά τα αντιγόνα<sup>35,36</sup>.

Η μυασθένεια είναι περισσότερη σοβαρή σε ασθενείς με θύμωμα και συνήθως απαιτεί μακρά θεραπεία με πρεδνιζόνη, αζαθειοπρίμη ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα<sup>37</sup>.

Η θυμεκτομή ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του θυμώματος αλλά σπανίως μεταβάλλει την φυσική ιστορία της μυασθένειας σε αντίθεση με την βελτίωση που παρατηρείται σε ασθενείς με λεμφική υπερπλασία του θύμου αδένου.

Η διάγνωση της μυασθένειας εξαρτάται από τα κλινικά χαρακτηριστικά, από τον έλεγχο της νόσου

**ΠΙΝΑΚΑΣ VI**  
ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ  
ΠΟΥ ΣΥΝΟΔΕΥΟΥΝ ΤΟ ΘΥΜΩΜΑ

**ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΜΕΝΗ ΣΧΕΣΗ  
ΜΕ ΤΟ ΘΥΜΩΜΑ**

Μυασθένεια Gravis  
Απλασία της ερυθράς σειράς  
Υπογαμμασφαιριναιμία  
Καρκίνοι εξωθυμικοί

**ΆΛΛΕΣ ΣΥΝΟΔΟΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

**ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Πανκυτταροπενία  
Αυτοάνοσος αιμολυτική αναιμία

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton  
Σύνδρομο Isaac  
Περιφερική νευροπάθεια  
Εγκεφαλίτις  
Μυελορριζοπάθεια

**ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Υπερθυρεοειδισμός  
Πανυποφυσισμός  
N. Addison  
Πρώρη ανάπτυξη

**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ**

Ρευματοειδής αρθρίτις  
Δερματομυοσίτις  
Προοδευτική συστηματική σκλήρυνση  
Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος  
Μυοκαρδίτις (γιγαντοκυτταρική)

**ΕΝΤΕΡΙΚΕΣ**

Νόσος Whipple  
Μη τροπική sprue  
Ελκώδης κολίτις

**ΔΙΑΦΟΡΑ**

Νεφρωσικό σύνδρομο  
Υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια

με αναστολείς της χολινεστεράσης, τις ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες και τις ορολογικές δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του ορού για την ανεύρεση αντισωμάτων έναντι συνδεδεμένων ή αλλοιωμένων υποδοχέων ακετυλχολίνης είναι παθολογικά στο 40% των ασθενών με γενικευμένη μυασθένεια<sup>38</sup>.

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να ληφθούν σε ασθενείς με μυασθένεια πρόσφατης έναρξης (κάτω των 6 μηνών) ή σε εκείνους με οφθαλμική μυασθένεια ή σε λίγους ασθενείς με αυτοάνοση

μυασθένεια μέτριας βαρύτητας διαρκείας πάνω από 6 μήνες.

Ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι εξαιρετικά σπάνια και είναι δυνατόν να συμβούν σε ασθενείς με σύνδρομο Lambert-Eaton, νόσος Graves, πλάγια μυατροφική σκλήρυνση ή κακοήγη αναιμία<sup>38</sup>.

Χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων μπορεί να βοηθήσουν στην πρόβλεψη της υποτροπής ή της απάντησης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Τα αντισώματα του ορού, η υπολογιστική τομογραφία του θώρακος και άλλες απεικονιστικές μελέτες βοηθούν στην διάγνωση του θυμώματος. Αυτά τα αντισώματα κατευθύνονται έναντι των δομών του σαρκομερίου των σκελετικών μυών<sup>39</sup>.

Αντισώματα έναντι των γραμμωτών μυών μπορεί να αποκαλυφθούν στο 8% των ασθενών με μυασθένεια που έχουν θύμωμα και στο 25% των ασθενών με θύμωμα αλλά χωρίς ταυτόχρονη κλινική εικόνα μυασθένειας<sup>38,39</sup>. Αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων έναντι των γραμμωτών μυών αποτελούν σοβαρή ένδειξη πρωτοπαθούς ή υποτροπιάζοντος θυμώματος σε ασθενείς νεώτερου από 45 ετών. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα παρατηρούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς (60% θετικά σε ηλικία πάνω από 60 ετών) σε εκείνους με σύνδρομο Lambert-Eaton, μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος ή αυτοάνοσο νόσο του ήπατος ή εκείνους που είναι λήπτες μυελού των οστών ή λαμβάνουν D-πενικιλλαμίνη<sup>40</sup>.

Η επιτυχής θεραπεία του θυμώματος προκαλεί ελάττωση του τίτλου των αντισωμάτων των γραμμωτών μυών ενώ η υποτροπή της νόσου προαναγγέλλεται με την αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων.

Τα παραθυμικά σύνδρομα, περιλαμβανομένης της μυασθένειας, διαπιστώνονται σ' ένα ποσοστό 40% των ασθενών με θύμωμα<sup>11</sup>. Από τους ασθενείς που προσβάλλονται από παραθυμικά σύνδρομα περίπου το 1/2 έχουν δύο ή περισσότερα. Η απλασία της ερυθράς σειράς είναι σπάνια διαταραχή. Οι ασθενείς με αυτή την διαταραχή έχουν μία ελάττωση ή μία απουσία των προδρόμων ερυθροκυττάρων στον μυελό των οστών και ελαττωμένα δικτυοερυθροκύτταρα αλλά τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά.

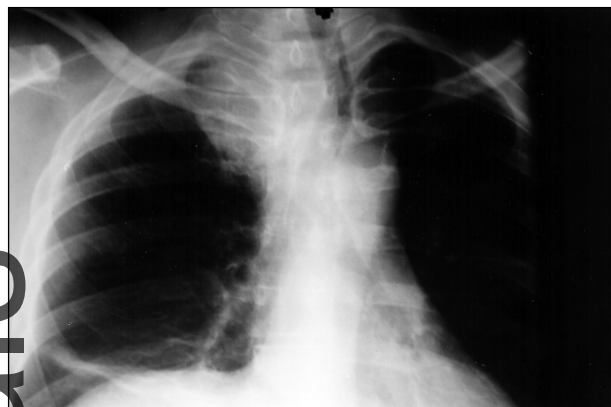
Περίπου 50% των ασθενών με απλασία της ερυθράς σειράς έχουν θύμωμα, ενώ μόνον το 5% των ασθενών με θύμωμα έχουν απλασία της ερυθράς σειράς<sup>41</sup>.

Αντιπυρηνικά αντισώματα, θετική αντίδραση Coombs και δυσπρωτεϊναιμία συνοδεύουν αυτή τη νόσο σ' ορισμένες περιπτώσεις. Εάν θύμωμα ή αύξηση του όγκου του θύμου αδένος παρατηρηθεί σε ασθενείς με απλασία της ερυθράς σειράς, η θυμεκτομή μπορεί να προκαλέσει ύφεση στο 50% των ασθενών πάντως εάν ο θύμος αδένος είναι φυσιολογικός, η θυμεκτομή δεν ωφελεί. Υπογαμμασφαιριναιμία αποκαλύπτεται σε ποσοστό 10% των ασθενών με θύμωμα. Η υπογαμμασφαιριναιμία σχετίζεται επίσης με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, πολλές κυτταροπενίες και ορισμένους καρκίνους πέραν του θύμου αδένος<sup>42</sup>.

Η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του θυμώματος και της υπογαμμασφαιριναιμίας παραμένει σκοτεινή. Η θυμεκτομή είναι αναποτελεσματική θεραπεία για την υπογαμμασφαιριναιμιαν<sup>43</sup>.



Εικ. 4: Σωμάτιο Hassall θύμου αδένος.



Εικ. 5: Ακτινογραφία θώρακος σε προσθιοπισθία θέση ασθενούς με θύμωμα.

Η ανάπτυξη περιπτώσεων καρκίνου σε άλλα όργανα πέραν του θύμου αδένος σε ασθενείς με θύμωμα παρατηρείται σε ποσοστό 20%. Οι συχνότερες θέσεις είναι οι λεμφαδένες (λεμφώματα), οι πνεύμονες και ο θυρεοειδής αδένος<sup>44</sup>.

#### Ακτινολογικά ευρήματα

Περίπου 80% των θυμωμάτων εντοπίζονται στη βάση της καρδιάς. Τμήμα της μάζας προβάλλει πάνω στην πύλη του πνεύμονος σε μια προσθιοπισθία ακτινογραφία θώρακος στο 80% των περιπτώσεων, αλλά αρκετά θυμώματα αναδεικνύονται καλύτερα σε μια πλάγια ακτινογραφία θώρακος<sup>45,46</sup> (Πίνακας VIII), (Εικ. 4), (Εικ. 5).

Σε μία πρόσφατη μελέτη η οποία συμπεριελάμβανε 20 θυμώματα σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis 61% των όγκων δεν ήσαν εμφανείς και μόνον 39% ήσαν διακριτοί στην ακτινογραφία θώρακος<sup>17</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι το 1/4 των θυμωμάτων δεν αποκαλύπτεται σε αρχικό στάδιο και ο μέσος χρόνος καθυστέρησης έως την τελική διάγνωση είναι περίπου 41 μήνες. Εν τω μεταξύ το θύμωμα αυξάνεται, επεκτείνεται ή και μεθίσταται<sup>46</sup>. Τα μεγάλα θυμώματα συνήθως ανακαλύπτονται ευκολότερα από τα μικρά αλλά ορισμένα μεγάλα θυμώματα που εντοπίζονται σε κατώτερη θέση είναι δυνατόν να υποκριθούν παθολογική διεύρυνση της καρδιαγγειακής σκιάς, ιδίως στην αριστερή πλευρά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η απουσία άλλων σημείων καρδιακής νόσου, πρέπει να μας κατευθύνει στην πιθανότητα παρουσίας θυμώματος. Εξάλλου

προσεκτική εξέταση των ορίων μιας μάζας ύποπτη για θύμωμα συχνά αποκαλύπτει λοβώδη μορφολογία εύρημα που είναι ανύπαρκτο επί καρδιακής νόσου. Τέλος, η συγκριτική μελέτη με την φυσιολογική πλευρά, δίδει την ευκαιρία να παρατηρήσει κανείς αυξημένη σκίαση του μεσοθωρακίου της πάσχουσας πλευράς λόγω της υπερκάλυψης της καρδιακής σκιάς και της σκιάς του όγκου.

Η αποκάλυψη του θυμώματος σε πλάγια ακτινογραφία θώρακος αν και η προσθιοπισθία λήψη είναι φυσιολογική έχει αναφερθεί από αρκετούς συγγραφείς<sup>48</sup>. Το σχήμα του θυμώματος προσδιορίζεται από την εμφάνιση του στην πλάγια ακτινογραφία θώρακος ένας περιγεγραμμένος λοβώδης όγκος. Είναι δυνατόν να έχει επίπεδο άνω όριο και μια κυρτή κατώτερη επιφάνεια.

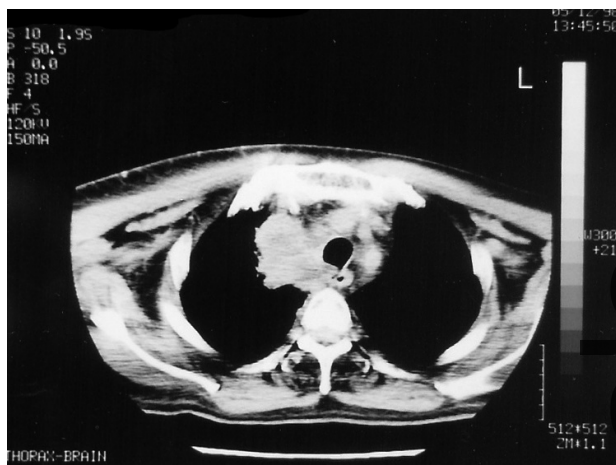
Ορισμένοι όγκοι δίδουν την εντύπωση της πληρότητας του προσθίου μεσοθωρακίου. Όταν τα θυμώματα περιβάλλονται από λίπος η μάζα έχει την εμφάνιση μιας αόριστης σκιάς που μοιάζει με κηλίδα η οποία διαχωρίζεται από το μεσοθωράκιο με μια διαφανή περιοχή.

Ασβεστώσεις παρατηρούνται στο 7%-12% των περιπτώσεων και σχηματίζουν δακτυλίους ή κόκκους<sup>46,47,48</sup>. Είναι ευκρινέστερες στην υπολογιστική τομογραφία. Η θέση του θυμώματος ενδεχομένως να είναι άτυπη. Ο Miller και συνεργάτες του εντόπισαν δύο περιπτώσεις θυμώματος στον τράχηλο με ακτινολογικά χαρακτηριστικά βρογχοκήλης και ο Good ανακάλυψε ότι 3 από τα 17 θυμώματα που περιέγραψε ευρίσκοντο

#### ΠΙΝΑΚΑΣ VIII

##### ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΘΥΜΩΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ MASAOKA

ΣΤΑΔΙΟ I	Δεν υπάρχει διήθηση της κάψας
ΣΤΑΔΙΟ II	Διήθηση της κάψας ή του υπεζωκότος
ΣΤΑΔΙΟ III	Διήθηση γειτονικών ιστών όπως ο πνεύμονας, το περικάρδιο, η άνω κοίλη φλέβα και η αορτή
ΣΤΑΔΙΟ IVa	Διασπορά στην θωρακική κοιλότητα
ΣΤΑΔΙΟ IVb	Λεμφογενείς ή αιματογενείς μεταστάσεις



Εικ. 6: Υπολογιστική τομογραφία ασθενούς με θύμωμα.

σε κατώτερη θέση στο επίπεδο του 1ου θωρακικού σπονδύλου<sup>48,49</sup>. Όταν υπάρχει η κλινική υποψία της ύπαρξης ενός θυμώματος που δεν ανευρίσκεται στην ακτινογραφία θώρακος ή όταν χρειαζόμαστε πληροφορίες για το μέγεθος ή την επέκταση ενός γνωστού θυμώματος τότε συνιστάται η υπολογιστική τομογραφία του μεσοθωρακίου. Σάρωση της περιοχής που εκτείνεται από το επίπεδο του θυρεοειδούς αδένος έως τα επινεφρίδια σε τομές ανά 10 mm είναι εξαιρετικά ακριβής μέθοδος για την εκτίμηση του θυμώματος με ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 97%<sup>50</sup> (Εικ. 6).

Τα θυμώματα είναι συνήθως μονήρεις μάζες καταλαμβάνουν κυρίως την μία πλευρά της μέσης γραμμής και δεν περιορίζονται στα φυσιολογικά όρια του μεσοθωρακίου. Μικρά υπολείμματα ιστού του φυσιολογικού θύμου αδένος φαίνονται ως στρογγυλές σκιάσεις του προσθίου μεσοθωρακίου και συνήθως δεν μπορούν να διακριθούν από μικρά θυμώματα ή διογκωμένους λεμφαδένες<sup>51</sup>.

Η υπολογιστική τομογραφία είναι χρήσιμη στην προεγχειρητική εκτίμηση της επεκτατικότητας του θυμώματος αλλά η ινώδης πρόσφυση του όγκου χωρίς επέκταση αυτού μπορεί να θεωρηθεί ως διήθηση του όγκου. Η διεγχειρητική εκτίμηση είναι περισσότερο αξιόπιστη. Γενικά, εάν στρώμα λιπώδους ιστού περιβάλλει πλήρως την μάζα στην υπολογιστική τομογραφία, η μάζα δεν είναι διηθητική. Αντίθετα, η πλήρης εξάλειψη του λίπους γύρω από την μάζα είναι σπουδαία ένδειξη ότι ο όγκος είναι διηθητικός. Όταν το στρώμα λίπους μερικώς μόνον περιβάλλει τον όγκο τότε μόνον το 50% των όγκων είναι διηθητικοί<sup>50,51,52</sup>.

Οι μεταστάσεις από το θύμωμα συνήθως είναι ενδοθωρακικές και συχνότερα αφορούν τον υπεζωκότα.

Επέκταση δια μέσου του διαφράγματος των μεταστάσεων του υπεζωκότος είναι σπάνια και αποκαλύπτεται εύκολα με την υπολογιστική τομογραφία<sup>53</sup>.

Η απεικόνιση των θυμωμάτων με μαγνητικό συντονισμό δείχνει ότι ο όγκος έχει σημεία αυξημένης έντασης στην ακολουθία T<sub>2</sub>. Στοιχεία αυξημένης

ένταση στην ακολουθία T<sub>2</sub> ανευρίσκονται επίσης επί κακοηθών θυμωμάτων<sup>54</sup>.

Ο συνδυασμός της ακτινογραφίας θώρακα (Face-Profile) και η υπολογιστική τομογραφία του μεσοθωρακίου αρκούν για την διάγνωση των περισσότερων θυμωμάτων. Ο μαγνητικός συντονισμός χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι αναγκαίο να διευκρινίσει απεικονιστικά προβλήματα που προκύπτουν από την εφαρμογή των προηγούμενων τεχνικών<sup>55</sup>.

### Διάγνωση

Την παρουσία θυμώματος πρέπει να την υποπτευόμαστε με βάση τα κλινικά και τα ακτινογραφικά ευρήματα. Αν και τα συμπτώματα από τον θώρακα συχνά απουσιάζουν ή είναι μη ειδικά, το ιστορικό και η αντικειμενική εξέταση είναι δυνατόν να αποκαλύψουν ευρήματα μυασθένειας ή άλλων παραθυμικών συνδρόμων, θυρεοειδικής νόσου, όγκων των γονάδων ή ενδοκρινικής νόσου.

Η παρουσία λεμφαδενοπάθειας προσιτής στην βιοψία αποφεύγει αιματηρές τεχνικές για την εκτίμηση της μάζας του μεσοθωρακίου. Ιστορικό δύσπνοιας και στηθοσκοπικά ευρήματα απόφραξης των μεγάλων αεραγωγών βοηθούν στον σχεδιασμό της αναισθησίας και της χειρουργικής προσέγγισης.

Ένα σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς αδένος βοηθάει στη διαφορική διάγνωση<sup>56</sup>.

Οι όγκοι του μεσοθωρακίου συχνά παράγουν χαρακτηριστικούς δείκτες στον ορό του αίματος όπως η α-φετοπρωτεΐνη, η β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, παραθυρεοειδικές ορμόνες σε όγκους των παραθυρεοειδών αδένων.

Η ανίχνευση παραγωγής αυτοαντισωμάτων έναντι των υποδοχέων της ακετυλχολίνης ιδίως επί παρουσίας νευρομυϊκής νόσου είναι σπουδαία<sup>57,58,59</sup>. Τελικώς, η διάγνωση εξαρτάται από την ιστολογική εξέταση.

Όταν η χειρουργική θεραπεία θεωρείται αδύνατος, η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα (Fine-needle aspiration) και η κυτταρολογική εξέταση έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία<sup>60,61</sup>. Η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα και η πρόσθια θωρακотоμή είναι προτιμότερη από την μεσοθωρακοσκόπηση διότι αυτές οι τεχνικές ελαχιστοποιούν την πιθανότητα να διασπαρεί η νόσος<sup>62</sup>.

Σπανίως η μεσοθωρακοσκόπηση χρησιμοποιείται για άμεση βιοψία<sup>63</sup>. Αν και η θωρακοσκόπηση έχει χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση του θυμώματος η μεσοθωρακοσκόπηση προτιμάται αυτής εάν η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα αποτύχει<sup>64</sup>.

### Στεieroποίηση - θεραπεία

Τα περισσότερα θυμώματα διαγιγνώσκονται και σταδιοποιούνται στην διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Ευρείας αποδοχής είναι το σύστημα σταδιοποίησης που επινοήθηκε από τον Masaoka και τους συνεργάτες του και βασίζεται στην επέκταση του όγκου που διαπιστώνεται στην διάρκεια της επέμβασης<sup>65</sup> (Πίνακας VIII).

Μια νέα πρόταση για την ταξινόμηση των θυμωμάτων με βάση το σύστημα TNM (όγκος, λεμφαδένες, μεταστάσεις) δεν έχει τύχει ακόμη ευρείας εφαρμογής<sup>66</sup>. Η χειρουργική εξαίρεση είναι η προτιμότερη



**ΠΙΝΑΚΑΣ VIII**  
**ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΘΥΜΩΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΜΑΣΑΟΚΑ**

ΣΤΑΔΙΟ I	Δεν υπάρχει διήθηση της κάψας
ΣΤΑΔΙΟ II	Διήθηση της κάψας ή του υπεζωκότος
ΣΤΑΔΙΟ III	Διήθηση γειτονικών ιστών όπως ο πνεύμονας, το περικάρδιο, η άνω κοίλη φλέβα και η αορτή
ΣΤΑΔΙΟ IVα	Διασπορά στην θωρακική κοιλότητα
ΣΤΑΔΙΟ IVβ	Λεμφογενείς ή αιματογενείς μεταστάσεις

θεραπεία των ασθενών με θύμωμα και συνιστάται για τους περισσότερους ασθενείς που προσέρχονται για μια μάζα του μεσοθωρακίου ύποπτη να είναι θύμωμα και έχουν την δυνατότητα να ανεχθούν αυτή την επέμβαση.

Η ολική θυμεκτομή εφαρμόζεται μέσω μέσης στερνοτομής για όγκους της μέσης γραμμής ή μέσω οπισθοπλάγιας θωρακοτομής για μεγάλους όγκους που εντοπίζονται κυρίως στο ένα ημιθωράκιο<sup>67,68</sup>. Κατά την επέμβαση εκτέμνονται και ανατομικά στοιχεία τα οποία διηθεί ή στα οποία προσκολλάται στερεώς ο όγκος<sup>68</sup>.

Πλήρης εκτομή επιτυγχάνεται στο 80-95% των περιπτώσεων<sup>69</sup>.

Η ακτινοθεραπεία σε δόσεις που κυμαίνονται από 12-25 Gy έχει χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, μετεγχειρητική (adjuvant) θεραπεία, θεραπεία διάσωσης και προσφάτως ως neoadjuvant θεραπεία. Τα θυμώματα απαντούν στην ακτινοθεραπεία<sup>70,71,72</sup>. Τα θυμώματα σταδίου I σπανίως υποτροπιάζουν μετά από χειρουργική εκτομή. Η ακτινοθεραπεία δεν είναι απαραίτητη και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για 10 χρόνια<sup>67,68</sup>.

Οι όγκοι σταδίου II συνήθως εκτέμνονται πλήρως. Εν τούτοις 0-47% των ασθενών εμφανίζουν τοπική υποτροπή μετά από ριζική ή εκτεταμένη εκτομή<sup>72</sup>. Ορισμένοι συγγραφείς συνιστούν μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία για όλους τους όγκους σταδίου II. Προσφάτως ο Haninda και οι συνεργάτες του πρότειναν ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητη μόνον για εκείνους τους ασθενείς σταδίου II των οποίων οι όγκοι εμφανίζουν ινώδη προσκόλληση στον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου χωρίς όμως μικροσκοπική διήθηση αυτού. Οι ίδιοι συγγραφείς υπογραμμίζουν ότι η ακτινοβολία του μεσοθωρακίου και μόνον είναι ανεπαρκής για την πρόληψη πιθανής υποτροπής μετά από πλήρη εκτομή όγκων σταδίου II που όμως επινέμονται του υπεζωκότος του μεσοθωρακίου<sup>70</sup>. Στα θυμώματα σταδίου III πρέπει να επιχειρηθεί εκτεταμένη εκτομή.

Αν και η πλήρης εκτομή πολλές φορές είναι δυνατή, υφολική εξαίρεση αναφέρεται σ' ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 24-44%<sup>72</sup>. Ολική εκτομή είναι δυνατόν να επιτευχθεί με την εφαρμογή των νέων τεχνικών της αποκατάστασης των αγγείων που πιθανώς διηθούνται από τον όγκο. Αυτές οι επεμβάσεις πρέπει να εκτελούνται από έμπειρους χειρουργούς με μακρά θητεία στην αγγειακή χειρουργική. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ελαττώνει τον κίνδυνο

της τοπικής υποτροπής και βελτιώνει την 10ετή επιβίωση<sup>72,73</sup>. Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι κάποιοι ασθενείς ωφελούνται από την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς με θύμωμα σταδίου Iνα συνήθως αντιμετωπίζονται με αφαίρεση της μάζας και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Δυστυχώς υποτροπές συμβαίνουν στο 40-50% των περιπτώσεων<sup>73</sup>.

Σε προχωρημένα θυμώματα ή σε μεταστάσεις προτείνεται συστηματική χημειοθεραπεία. Σε πρόσφατη μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκαν σε 22 ασθενείς με κακόηθες μη εκτεταμένο θύμωμα αρχικά, 2 κύκλοι χημειοθεραπείας με συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης, υδροχλωρικής δοξοριβουκίνης και σισπλατίνης (CAP) και μετά ακτινοθεραπεία 45 Gy και ακολούθως 6 κύκλοι χημειοθεραπείας με τις ίδιες ουσίες (CAP)<sup>74</sup>. 70% των ασθενών απάντησαν ικανοποιητικά στην θεραπεία και η μέση επιβίωση ήταν περίπου 5 χρόνια<sup>74</sup>.

Σε μία άλλη μελέτη που στο ήδη γνωστό χημειοθεραπευτικό σχήμα CAP προστέθηκεθειϊκή βινκρεστίνη 91% των ασθενών απάντησε ικανοποιητικά στην θεραπεία και 47% είχαν πλήρη ύφεση<sup>75</sup>.

Αυτές οι παρατηρήσεις επέτρεψαν μικρότερες δόσεις ακτινοθεραπείας και επομένως περιορισμό της τοξικότητας αυτής<sup>74</sup>.

Ο ρόλος της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δεν έχει πλήρως αποσαφηνισθεί<sup>72</sup>.

Η διεγχειρητική θνητότητα για το θύμωμα είναι 3.1%<sup>22</sup>.

Η θεραπεία του υποτροπιάζοντος θυμώματος περιλαμβάνει χειρουργική αφαίρεση αν είναι εφικτή και ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Εάν η ακτινοθεραπεία αποτύχει ορισμένα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα είναι δυνατόν να βελτιώσουν την πορεία της νόσου<sup>76,77</sup>.

### Πρόγνωση

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με θύμωμα κυμαίνεται από 53% - 87% και η 10ετής από 53% - 64%.

Η αιτία θανάτου συνήθως είναι η ενδοθωρακική επέκταση του νεοπλάσματος και σπανιότερα η μυσθένεια Gravis.

Στους παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση περιλαμβάνονται το στάδιο, η πληρότητα ή μη της εκτομής, η παρουσία παραθυμικών κυτταροπενιών, η υπογαμμασφαιριναιμία. Η 10ετής επιβίωση για το στάδιο I είναι 86-100%, 60-84% για το στάδιο II, 21-77% για το στάδιο III και 26-47% για το στάδιο IV της νόσου<sup>69,72</sup> (Πίνακας IX).

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ**  
**ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΘΥΜΩΜΑΤΟΣ**

Στάδιο	10ετης επιβίωση
I	86-100%
II	60-84%
III	21-77%
IVa	26-47%

Η παρουσία απλασίας της ερυθράς σειράς, υπογαμμασφαιραιναιμίας και συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου μειώνουν την 10ετή επιβίωση των ασθενών. Η σημασία της μυασθένειας και της ιστολογικής ταξινόμησης στην πρόγνωση δεν είναι ξεκάθαρη<sup>78</sup>.

Έχει υπολογισθεί ότι ο μέσος χρόνος που παρέχεται από την διάγνωση έως την υποτροπή της νόσου είναι περίπου 6 χρόνια. Εν τούτοις έχει αναφερθεί υποτροπή της νόσου 30 χρόνια μετά την θεραπεία της<sup>77,79</sup>. Συνεπώς τα θυμώματα χρειάζονται μακροχρόνια και σχολαστική παρακολούθηση.

**ABSTRACT**

**Thymoma**

N. BALTAYIANNIS, D. ANAGNOSTOPOULOS

Thymomas and thymic carcinomas are thymic epithelial tumors that constitute approximately 15% of all mediastinal masses. From 28 to 66% of thymomas cause chest symptoms as the initial manifestation; the rest are discovered on routine chest roentgenograms or during investigations prompted by the presence of a paraneoplastic syndrome. In this article, the clinical manifestations, diagnosis, pathologic features, staging and treatment of thymomas are reviewed and the prognosis of affected patients is discussed.

**Key Words:** Thymoma

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Mullen B, Richardson JD: Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 338-345.
- Benjamin SP, McCormack LJ, Effler DB, et al: Primary tumors of the mediastinum. *Chest* 1972; 62: 297-303.
- Lattes R: Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases. *Cancer* 1962; 15: 1224-60.
- Ingels GW, Campbeli DC Jr, Giampetro AM, Kozub RE, Bentlage CH: Malignant schqannomas of the mediastinum: report of two cases and review of the literature. *Cancer* 1971; 27: 1190-1201.
- Trastek VF, Payne WS: Surgery of the thymus gland. In: Shields TW, editor. *General Thoracic Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989: 1124- 1136.
- Roitt IM: *Essential Immunology*. 7th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1991: 173-183.
- Adkins B, Mueller C, Okada CY, Reichert RA, Weissman IL, Spangrude GJ: Early events in T-cell maturation. *Annu Rev Immunol* 1987; 5: 325-365.
- Sharp JG, Crouse DA, Purtilo DT: Ontogeny and regulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1106-1113.
- Linder J: The thymus gland in secondary immunodeficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 1118-1122.
- Clarke AG, MacLennan KA: The many facets of thymic involution. *Immunol Today* 1986; 7: 204-205.
- Rosenow EC III, Hurlley BT: Disorders of the thymus: a review. *Arch Intern Med* 1984; 144: 763-770.
- Hermans P, Clumeck N: Preliminary results on clinical and immunological effects of thymus hormone preparations in AIDS. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989; 6: 55-58.
- Sheppard HW, Ascher MS: The relationship between AIDS and immunologic tolerance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5: 143-147.
- Raise E, Bonazzi L, Di Giandomenico G, Sabbatini S, Schiattone ML, Di Rode B, et al: Thymostimulin treatment in cases of AIDS and ARC. *J Exp Pathol* 1987; 3: 745-750.
- Trainin N: Prospects of AIDS therapy by thymic humoral factor, a thymic hormone. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1990; 9: 155-159.
- Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM: The spectrum of diseases associated with thymoma: coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 1974; 134: 374-379.
- Bjorkholm M, Holm G, Johansson B, Mellstedt H: T-lymphocyte deficiency following adult thymectomy in man. *Scand J Haematol* 1975; 14: 210-215.
- Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Muller-Hermelink HK: Well-differentiated thymic carcinoma: an organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1153-1169.
- Suster S, Rosai J: Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-1032.
- 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.
- Halpern SR, Schoelzel E, Johnson RB: Thymoma in a young child producing symptoms of asthma. *Am J Dis Child* 1966; 111: 99-104.
- Lewis JE, Wich MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF: Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-2743.
- Kirchner T, Muller-Hermelink HK: New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 1989; 10: 167-189.
- Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, Ricci C, Ruco LP, Baroni CD: The prognostic implication of thymoma histologic subtyping: a study of 80 consecutive cases. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 190-195.
- Gerein AN, Srivastava SP, Burgess J: Thymoma: a ten year review. *Am J Surg* 1978; 136: 49-52.
- Gray GF, Gutowski WT: Thymoma: a clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 235-249.
- Lattes R: Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases. *Cancer* 1962; 15: 1224-1260.
- Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT: Thymoma: clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Dis* 1961; 42: 424-444.
- Seybold WD, McDonald JR, Clagett OT, Good CA: Tumors of the thymus. *J Thorac Surg* 1950; 20: 195-214.
- Varstandig AG, Epstein DM, Miller WT, et al: Thymoma - report of 71 cases and a review. *Crit Rev Diagn Imaging* 1992; 33: 201-30.
- Wilkins EW Jr, Castleman B: Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 252-256.
- Osserman KE, Genkins G: Studies in myasthenia gravis - review of twenty - year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497-537.
- Otto HF, Loning T, Lachenmayer L, Janzen RW, Gurtler KF, Fischer K: Thymolipoma in association with myasthenia gravis. *Cancer* 1982; 50: 1623- 1628.
- Compton DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR: Clinical, pathological, FFLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980; 103: 579-601.

35. Hara Y, Ueno S, Uemichi T, Takahashi N, Yorifuji S, Fujii Y, et al: Neoplastic epithelial cells express a-subunit of muscle nicotinic acetylcholine receptor in thymomas from patients with myasthenia gravis. *FEBS Lett* 1991; 279: 137-140.
36. Kratz SB, Dessypris EN: Pure red cell aplasia. *Hematology* 1985; 2: 229-251.
37. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S, Bergamini L: Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 406-411.
38. Howard FM Jr, Lemmon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR: Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Am N Y Acad Sci* 1987; 505: 526-538.
39. Williams CL, Hay JE, Huiatt TW, Lemmon VA: Paraneoplastic IgG striational autoantibodies produced by clonal thymic B cells and in serum of patients with myasthenia gravis and thymoma react with atin. *Lab Invest* 1992; 66: 331-336.
40. Cikes N, Momoi MY, Williams S, Howard FM Jr, Hoagland HC, Whittingham S, et al: Strational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clinic Proc* 1988; 63: 474-481.
41. Rubin M, Straus B, Allen L: Clinical disorders associated with thymic tumors. *Arch Intern Med* 1964; 114: 389-198.
42. Walderman TA: Thymoma, hypogammaglobulinemia, and absence of eosinophis. *J Clin Invest* 1967; 46: 1127-28.
43. Jeunet M, Straus B, Allen L: Clinical disorders associated with thymic tumors. *Arch Intern Med* 1964; 114: 389-398.
44. Souadjian JV, Silverstein MN, Titus JL: Thymoma and cancer. *Cancer* 1968; 22: 1221-1225.
45. Ellis K, Gregg HG: Thymomas-roentgen considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1964; 91: 105-119.
46. Brown LR, Muhm JR, Gray JE: Radiographic detection of thymoma. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134: 1181-1188.
47. Ellis K, Austin JHM, Jaretzki A: Radiologic detection of thymoma in patients with myasthenia gravis. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 873-881.
48. Good CA: Roentgenographic findings in myasthenia gravis associated with thymic tumor. *AJR Am J Roentgenol* 1947; 57: 305-312.
49. Miller WT Jr, Gefter WB, Miller WT: Thymoma mimicking a thyroid mass. *Radiology* 1992; 184: 75-76.
50. Chen J, Weisbrod GL, Herman SJ: Computed tomography and pathologic correlations of thymic lesions. *J Thorac Imaging* 1988; 3: 61-65.
51. Schnyder P, Candarjis G: Computed tomography of thymic abnormalities. *Eur J Radiol* 1987; 7: 107-113.
52. Zerhouni EA, Scott WW, Baker RR, et al: Invasive thymomas: diagnosis and evaluation byCT. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 92-100.
53. Scatarige JC, Fishman EK, Zerhouni EA, Siegelman SS: Transdiaphragmatic extension of invasive thymoma. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 31-35.
54. Sakai F, Sone S, Kiyono K, Kawai T, Maruyama A, Ueda H, et al: MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 751-756.
55. Rosado de Christenson ML, Galobardes J, Moran CA: Thymoma: radiologic- pathologic correlation. *Radiographics* 1992; 12: 151-68.
56. Kohman LJ: Approach to the diagnosis and staging of mediastinal masses. *Chest* 1993; 103 (Suppl): 328S-330S.
57. Kantoff P: Surgical and medical management of germ cell tumors of the chest. *Chest* 1993; 103 (Suppl): 331S-333S.
58. Cooper JD: Current therapy for thymoma. *Chest* 1993; 103 (Suppl): 334S- 336S.
59. Rivner MH, Swift TR: Thymoma: diagnosis and management. *Semin Neurol* 1990; 10: 83-88.
60. Sterrett G, Whitaker D, Shilkin KB, Walters MN: The fine needle aspiration cytology of mediastinal lesions. *Cancer* 1983; 51: 127-135.
61. Suen KC, Quenville NF: Fine needle aspiration cytology of uncommon thoracic lesions. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 803-809.
62. Ferguson MK, Lee E, Skinner DB, Little AG: Selective operative approach for diagnosis and treatment of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 583-586.
63. Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Iver R, Cooper JD: Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 43-46.
64. Mai J, Loddenkemper R, Brandt HJ: Diagnostic thoracoscopy in mediastinal space-occupying lesions. *Pneumologie* 1989; 43: 122-125.
65. 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.
66. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y, et al: A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68: 1984-1987.
67. Shimizu N, Moriyama S, Aoe M, Nakata M, Ando A, Teramoto S: The surgical treatment of invasive thymoma: resection with vascular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 414-420.
68. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E: Thymoma: results of 241 operated cases. *Am Thorac Surg* 1991; 51: 152-156.
69. Nakahara K, Onno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M, et al: Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:1041-1047.
70. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamada T, Iida F: Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 311-315.
71. Curran WJ Jr, Korastein MK, Brooks JJ, Turrisi AT: Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1722-1727.
72. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C: Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990; 19: 273-280.
73. Jackson MA, Bait DL: Post-operative radiotherapy in invasive thymoma. *Radiother Oncol* 1991; 21: 77-82.
74. Loehrer PJ, Perez CA, Roth LM, Greco FA, Livingston RB, Einhorn LH: Chemotherapy for advanced thymoma: preliminary results of an intergroup study. *Ann Intern Med* 1990; 113: 520-524.
75. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Sartori F, Rea F, Piazza M, et al: Chemo therapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1419-1423.
76. Monden Y, Nakahara K, Ilioka S, Nanjo S, Ohno K, Fugii Y, et al: Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 165-169.
77. Kirschner PA: Reoperation for thymoma: a report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 550-554.
78. Wick MR: Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 521-522.
79. Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, et al: Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1164-68.

□