

Όγκοι του θύμου αδένος: συστήματα σταδιοποίησης

Νικόλαος Μπαλταγιάννης¹, Ανδρέας Λαγουδέλλης¹, Χρήστος Ντούβλης¹, Αφροδίτη Παυλάκου²

¹Θωρακοχειρουργικό Τμήμα και ²Αναισθησιολογικό Τμήμα, Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος είναι σπάνιοι κακοήθεις όγκοι, συνιστούν το 0,2% -1,5% εξ' όλων των κακοηθειών αλλά είναι και οι συχνότεροι όγκοι του προσθίου μεσοθωρακίου. Στα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος περιλαμβάνονται κυρίως το θύμωμα (το συνηθέστερο), το καρκίνωμα του θύμου, και οι νευροενδοκρινείς όγκοι του θύμου αδένος. Έχουν προταθεί τουλάχιστον 15 διαφορετικά συστήματα σταδιοποίησης για τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος.

Τα σπουδαιότερα είναι του Bergh και συν. το 1978, των Wilkins και Castleman το 1979, του Masaoka το 1981, της Γαλλικής ομάδας μελέτης των όγκων του θύμου αδένος το 1991, το πρώτο με βάση το σύστημα TNM των Yamakawa και Masaoka επίσης το 1991, των Koga- Masaoka το 1994, των Tsuchiya και συν. επίσης το 1994, της Επιτροπής Ομοφωνίας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (The WHO Consensus Committee) το 2004, του Bedini και συν. το 2005.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης TNM των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος που υιοθετήθηκε πρόσφατα από την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC -American Joint Committee on Cancer, eighth edition last updated 5 June 2018) είναι πλέον το επίσημο σύστημα ταξινόμησης των νεοπλασμάτων του θύμου αδένος.

Σε αυτή τη σύντομη ανασκόπηση θα αναλύσουμε τα σπουδαιότερα συστήματα ταξινόμησης και σταδιοποίησης του θύμου αδένος θα επισημάνουμε την αξία τους και θα προσπαθήσουμε να προσδιορίσουμε εκείνη τη ταξινόμηση που προσφέρει καλύτερη μελέτη αυτών των σπάνιων όγκων και κυρίως διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των ερευνητών σε ολόκληρο το κόσμο.

Λέξεις ευρετηρίου: Νεοπλάσματα θύμου αδένος, σταδιοποίηση, νέο σύστημα σταδιοποίησης

Παραπομπή

Ν. Μπαλταγιάννης, Α. Λαγουδέλλης, Χ. Ντούβλης, Α. Παυλάκου. Όγκοι του θύμου αδένος: συστήματα σταδιοποίησης. Επιστημονικά Χρονικά 2020; 25(2): 289-303

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος είναι σπάνιοι κακοήθεις όγκοι, συνιστούν το 0,2%-1,5% εξ' όλων των

κακοηθειών αλλά είναι και οι συχνότεροι όγκοι του προσθίου μεσοθωρακίου. Στα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος περιλαμβάνονται κυρίως το θύμωμα (το συνηθέστερο), το καρκίνωμα του θύμου και οι

Πίνακας I. Κλινικό σύστημα σταδιοποίησης κατά Bergh

Στάδιο I	Ακέραιη κάψα ή ανάπτυξη εντός της κάψας.
Στάδιο II	Περικαψική ανάπτυξη στο λιπώδη ιστό του μεσοθωρακίου.
Στάδιο III	Διθητική ανάπτυξη στα παρακείμενα όργανα, ενδοθωρακικές μεταστάσεις ή αμφότερα.

νευροενδοκρινείς όγκοι του θύμου αδένος. Έχουν προταθεί τουλάχιστον 15 διαφορετικά συστήματα σταδιοποίησης για τα επιθηλιακά νεοπλάσματα του θύμου αδένος.[1] Το σύστημα σταδιοποίησης κατά Masaoka και η παραλλαγή του, το σύστημα σταδιοποίησης Masaoka-Koga, είναι έως τώρα τα πλέον χρησιμοποιούμενα συστήματα.[2] Σε αυτή τη σύντομη ανασκόπηση θα αναλύσουμε τα σπουδαιότερα συστήματα ταξινόμησης και σταδιοποίησης του θύμου αδένος θα επισημάνουμε την αξία τους και θα προσπαθήσουμε να προσδιορίσουμε εκείνη τη ταξινόμηση που προσφέρει καλύτερη μελέτη αυτών των σπάνιων όγκων και κυρίως διευκολύνει την επικοινωνία μεταξύ των ερευνητών σε ολόκληρο το κόσμο.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΟΣ

Το κλινικό σύστημα σταδιοποίησης του θυμώματος εισήγαγε για πρώτη φορά ο **Bergh** και συν. το 1978. [3] Σύμφωνα με τον Bergh στο Στάδιο I ο όγκος αναπτύσσεται εντός της κάψας ενώ στο Στάδιο III όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα (Πίνακας I).

Στο κλινικό σύστημα σταδιοποίησης κατά Bergh οι όγκοι ιστολογικά εταξινομούνται ανάλογα με το κυριαρχούντα τύπο κυττάρου, σε 3 τύπους: λεμφοκυτταρικό (>80%), επιθηλιακό και λεμφοεπιθηλιακό τύπο.

Το 1979 οι **Wilkins και Castleman** τροποποίησαν κάπως αυτή τη σταδιοποίηση. [4] (Πίνακας II).

Πίνακας II. Κλινικό σύστημα σταδιοποίησης κατά Wilkins και Castleman

Στάδιο I	Ακέραιη κάψα ή ανάπτυξη εντός της κάψας.
Στάδιο II	Περικαψική ανάπτυξη στο λιπώδη ιστό του μεσοθωρακίου ή το γειτονικό υπεζωκότα ή το περικάρδιο.
Στάδιο III	Διθητική ανάπτυξη στα παρακείμενα όργανα, ενδοθωρακικές μεταστάσεις ή αμφότερα.

Πίνακας III. Η ταξινόμηση των όγκων του θύμου αδένος κατά Masaoka (Masaoka Staging System)

Στάδιο I	Μακροσκοπικά, πλήρως περιχαρακωμένο από την κάψα.
Στάδιο ΙΙΑ	Μακροσκοπική διήθηση στον παρακείμενο λιπώδη ιστό ή στον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου.
Στάδιο ΙΙΒ	Μικροσκοπικά, χωρίς διήθηση της κάψας.
Στάδιο ΙΙΙ	Μακροσκοπική διήθηση σε παρακείμενο όργανο (περικάρδιο, μεγάλα αγγεία, πνεύμονας)
Στάδιο ΙVΑ	Υπεζωκοτική ή περικαρδιακή μετάσταση
Στάδιο ΙVΒ	Αιματογενείς ή λεμφογενείς μεταστάσεις

Το 1981 η ταξινόμηση των όγκων του θύμου αδένος κατά **Masaoka** έγινε ευρέως αποδεκτή κυρίως ως εξαιρετικό εργαλείο για την πρόγνωση του θυμώματος. [5] (Πίνακας III)

Στη Γαλλία, πολλά κέντρα υιοθέτησαν το σύστημα σταδιοποίησης της **Γαλλικής ομάδας μελέτης των όγκων του θύμου αδένος** (Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques staging system). Σε αυτό το σύστημα, κυρίαρχο χαρακτηριστικό είναι η έκταση της χειρουργικής εκτομής. [6] (Πίνακας IV).

Το 1994 ο **Koga** και συν. δημοσίευσαν μία ενδιαφέρουσα ανασκόπηση επί της οποίας στήριξαν τη τροποποίηση του συστήματος σταδιοποίησης και επανεκτίμησαν τη συμβατική διαίρεση σε διηθητικό και μη διηθητικό θύμωμα. [7] (Πίνακας V).

ΕΓΓΕΝΕΙΣ ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Αναλυτικότερα, το κλινικό σύστημα σταδιοποίησης του θυμώματος κατά Bergh βασίσθηκε μόλις σε 43 ασθενείς που κατατάχθηκαν με βάση ορισμένους παράγοντες προγνωστικής σημασίας και με σημαντικούς περιορισμούς, που είχαν σοβαρή επίδραση στην εξαγωγή συμπερασμάτων για την αξία της παθολογοανατομικής αυτής ταξινόμησης.

Το κλινικό σύστημα σταδιοποίησης κατά Wilkins και Castleman στηρίχθηκε στην εμπειρία μόνον 134 ασθενών με θύμωμα.

Η ταξινόμηση κατά Masaoka ανέλυσε μόλις 96 περιπτώσεις ασθενών και είναι αξιοπερίεργο το ότι έγινε ευρέως αποδεκτή για την πρόγνωση του θυμώματος.

Κατά τον ίδιο τρόπο τα συμπεράσματα ταξινόμησης στο σύστημα σταδιοποίησης της Γαλλικής ομάδας μελέτης των όγκων του θύμου αδένος (Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques staging system), εξήχθησαν από

Πίνακας IV. Το σύστημα σταδιοποίησης της Γαλλικής ομάδας μελέτης των όγκων του θύμου αδένος (Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques staging system)

Στάδιο I	
Ia	Όγκος που περιβάλλεται από κάψα, πλήρως εξαιρεθείς
Ib	Μακροσκοπικώς όγκος που περιβάλλεται από κάψα, πλήρως εξαιρεθείς αλλά ο χειρουργός υποψιάζεται προσκόλληση στο μεσοθωράκιο και πιθανή διήθηση της κάψας.
Στάδιο II	Διηθητικός όγκος πλήρως εξαιρεθείς
Στάδιο III	
IIIa	Διηθητικός όγκος υφολικώς εξαιρεθείς
IIIb	Διηθητικός όγκος, λήψη βιοψίας
Στάδιο IV	
IVa	Υπερκλείδια μετάσταση ή απομεμακρυσμένη υπεζωκοτική εμφύτευση
IVb	Απομεμακρυσμένες μεταστάσεις

Πίνακας V. Σταδιοποίηση κατά Masaoka-Koga (Masaoka-Koga Staging System)

Στάδιο I	Μικροσκοπικά εντελώς περιχαρακωμένος όγκος
Στάδιο IIa	Μικροσκοπικά διήθηση της κάψας.
Στάδιο IIb	Μακροσκοπικώς διήθηση εντός του θύμου αδένος ή του γειτονικού λιπώδους ιστού ή πρόσφυση αλλά όχι διάσπαση του υπεζωκότος του μεσοθωρακίου ή του περικαρδίου.
Στάδιο III	Μακροσκοπικώς διήθηση στα γειτονικά όργανα. (περικάρδιο, μεγάλα αγγεία, πνεύμονας)
Στάδιο IVa	Μεταστάσεις στον υπεζωκότα ή το περικάρδιο.
Στάδιο IVb	Λεμφογενείς ή αιματογενείς μεταστάσεις.

μία σειρά 65 ασθενών, μέσα σε 17 χρόνια , 11 από τους οποίους είχαν μυασθένεια gravis.

Το σύστημα ταξινόμησης Masaoka-Koga εστιάζεται κυρίως στη τοπική επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου με τη λεμφαδενική συμμετοχή να έχει μικρότερο ρόλο. Αυτή η αντίληψη είναι συμβατή με τη παρατήρηση ότι η συμμετοχή των λεμφαδένων είναι ασυνήθιστη με τα θυμώματα αλλά βεβαίως δεν συμβαίνει το ίδιο με τα καρκινώματα του θύμου αδένος.

Όμως η μελέτη των Kondo και συν. επί 1320 ασθενών με επιθηλιακούς όγκους του θύμου αδένος απέδειξε ότι οι παράγοντες N(Nodes-λεμφαδένες) και M(Metastasis-μεταστάσεις) επηρεάζουν τη πρόγνωση περισσότερο από τον παράγοντα T(Tumor-όγκος). [8]

Επίσης η ταξινόμηση κατά Masaoka και κατά Masaoka-Koga δεν παρέχει σαφή διαχωρισμό της πρόγνωσης μεταξύ των Σταδίων I και II. Κάποιοι ορισμοί ατυχώς δεν είναι κλινικά εφαρμόσιμοι. Εξάλλου τα συστήματα αυτά δεν φαίνεται να είναι κατάλληλα για τη σταδιοποίηση των καρκινωμάτων του θύμου αδένος. [9]

Η πρόγνωση του σταδίου III κατά Masaoka ποικίλλει και εξαρτάται από την θέση της διήθησης. Έτσι οι ασθενείς που έχουν διήθηση μόνον του περικαρδίου έχουν παρόμοια πρόγνωση με αυτούς σταδίου I και II. Όμως οι ασθενείς σταδίου III με διήθηση μεγάλων αγγείων έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με διήθηση μόνον του περικαρδίου. [10]

Δεν πρέπει να λησμονούμε ότι Σύστημα σταδιοποίησης κατά Masaoka και το τροποποιημένο σύστημα κατά Masaoka-Koga, ευρέως διαδεδομένα μέχρι πρόσφατα, στηρίχθηκαν, αντίστοιχα, σε δεδομένα 91 και 79 μόλις ασθενών που αντιμετωπίστηκαν σε ένα μόνο κέντρο 38 και 25 χρόνια πριν.

Είναι πλέον φανερό ότι τα συστήματα αυτά όχι μόνον δεν είναι σύγχρονα αλλά και δεν ακολουθούν τη κοινή πρακτική της σταδιοποίησης των άλλων κακοηθειών γιατί δεν διαχωρίζουν την επίδραση της προγνωστικής δυναμικής της λεμφαδενικής και αιματογενούς συμμετοχής της νόσου. [11] Δηλαδή παρατηρούμε ότι ενώ τα συστήματα σταδιοποίησης των νεοπλασμάτων στηρίζονται στα χαρακτηριστικά TNM – Tumor, Nodes, Metastasis δεν συμβαίνει το ίδιο με τους επιθηλιακούς όγκους του θύμου αδένος. [12]

Έτσι λοιπόν σε μία προσπάθεια να καλύψουν αυτό το κενό, πρώτοι οι Yamakawa και Masaoka, παρουσίασαν ένα προσωρινό σύστημα TNM ταξινόμησης των όγκων του θύμου αδένος το 1991. [13] (Πίνακας VI)

Οι Tsuchiya και συν. του Εθνικού Νοσοκομείου Καρκινοπαθών της Ιαπωνίας - National Cancer Center Hospital of Japan-NCCHJ το 1994 πρότειναν επίσης ένα Σύστημα Σταδιοποίησης αυτών των όγκων κατά TNM(tumor-nodes-metastasis). Αυτό το σύστημα Σταδιοποίησης κατέγραφε μικρές διαφορές σε σχέση με το αντίστοιχο σύστημα των Yamakawa και Masaoka. [14] (Πίνακας VII)

Πίνακας VI. TNM σύστημα σταδιοποίησης των όγκων του θύμου αδένος (Yamakawa και Masaoka)

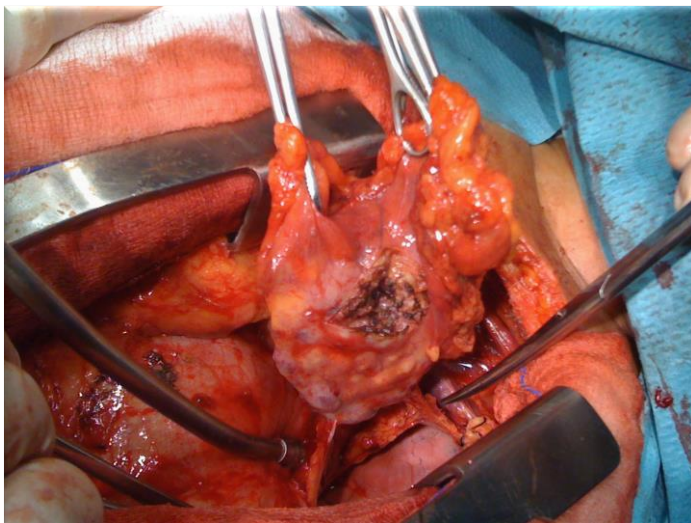
T -Παράγων Tumor			
T1: Μακροσκοπικώς όγκος πλήρως περιχαρακωμένος εντός της κάψας και μικροσκοπικώς χωρίς διήθηση της κάψας.			
T2: Μακροσκοπικώς όγκος με προσκόλληση ή διήθηση στο λιπώδη ιστό ή στον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή μικροσκοπικώς διήθηση της κάψας.			
T3: Διήθηση των γειτονικών οργάνων, περικαρδίου, μεγάλων αγγείων και πνεύμονος.			
T4: Επινέμηση του υπεζωκότος ή του περικαρδίου.			
N- Παράγων Nodes			
N0: Χωρίς μετάσταση στους λεμφαδένες			
N1: Μετάσταση στους λεμφαδένες του προσθίου μεσοθωρακίου			
N2: Μετάσταση σε ενδοθωρακικούς λεμφαδένες εκτός των λεμφαδένων του προσθίου μεσοθωρακίου			
N3: Μετάσταση σε εξωθωρακικούς λεμφαδένες.			
M- Παράγων Metastasis			
M0: Χωρίς αιματογενείς μεταστάσεις.			
M1: Αιματογενείς μεταστάσεις.			
Staging			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
Stage IVB	AnyT	N1, 2, or 3	M0
	AnyT	AnyN	M1

Πίνακας VII. TNM Σύστημα Σταδιοποίησης των όγκων του θύμου αδένος-National Cancer Center Hospital of Japan-NCCHJ.

T -Παράγων Tumor			
T1: Όγκος πλήρως περιχαρακωμένος.			
T2: Όγκος που διασπά τη κάψα, διηθεί τον θύμο αδένα ή το λιπώδη ιστό (Μπορεί να προσφύεται στον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου αλλά δεν διηθεί γειτονικά όργανα).			
T3: Όγκος που διασπά τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή το περικάρδιο ή γειτονικά όργανα όπως τα μεγάλα αγγεία και τον πνεύμονα.			
T4: Όγκος με υπεζωκοτικές ή περικαρδιακές εμφυτεύσεις.			
N- Παράγων Nodes			
N0: Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες			
N1: Μετάσταση στους λεμφαδένες του προσθίου μεσοθωρακίου			
N2: Μετάσταση σε ενδοθωρακικούς λεμφαδένες εκτός των λεμφαδένων του προσθίου μεσοθωρακίου			
N3: Μετάσταση σε εξωθωρακικούς λεμφαδένες.			
M- Παράγων Metastasis			
M0: Χωρίς μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.			
M1: Υπάρχουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.			
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage II	T2	N1	M0
Stage III	T3	N0, N1	M0
Stage IVa	T4	N0, N1	M0
Stage IVb	AnyT	N2 or 3	M0
Stage IVc	AnyT	AnyN	M1

Η Επιτροπή Ομοφωνίας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας - The WHO Consensus Committee -πρότεινε το 2004 το TNM ένα σύστημα ταξινόμησης των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος που προήλθε από θέσεις ομοφωνίας της επιτροπής των ειδικών της ΠΟΥ. [15] (Πίνακας VIII)

Ο Bedini και συν. του Εθνικού Ινστιτούτου του Καρκίνου της Ιταλίας -National Cancer Institute of Italy- NCII, το 2005, πρότειναν ένα νέο σύστημα σταδιοποίησης TNM για αυτούς τους όγκους το οποίο περιελάμβανε και χαρακτηριστικά του υπολειπόμενου όγκου [16] (Εικόνα 1), (Πίνακας IX).



Εικόνα 1. Εξαίρεση θυμώματος επί υγιούς, με διάσωση του φρενικού νεύρου.

Στο σύστημα σταδιοποίησης του Bedini οι ασθενείς υποδιαιρούνται σε δύο ομάδες. Σε αυτούς με εμφυτεύσεις προσθίως του φρενικού νεύρου (περιορισμένες) και σε αυτούς με εκτεταμένες εμφυτεύσεις πέραν αυτών των ορίων. Ωστόσο αν υφίστανται εμφυτεύσεις η νόσος ίσως επινέμεται ολόκληρη τη θωρακική κοιλότητα.

Αντίθετα αν πρόκειται για συγκεκριμένες περιορισμένες εμφυτεύσεις είναι δυνατόν να

εκταμούν και οι ασθενείς να έχουν διαφορετική πρόγνωση.

Στο σύστημα σταδιοποίησης του Bedini οι ασθενείς σταδίου IVa and IVb κατά Masaoka συμπίπτουν και συνιστούν το Στάδιο III.Εν τούτοις τα αποτελέσματα έχουν αποδείξει διαφορές στην επιβίωση των ασθενών με στάδιο IVa έναντι IVb. Συνεπώς ούτε το σύστημα σταδιοποίησης κατά Bedini φαίνεται να είναι ικανοποιητικό και ως εκ τούτου προκύπτει αδήριτη η ανάγκη για την επινόηση ενός ενιαίου σύγχρονου συστήματος σταδιοποίησης το οποίο θα αποτελέσει βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη θεραπευτικών επιλογών, ιδιαίτερα σε ασυνήθιστες κακοήθειες.

Ένα σύγχρονο σύστημα σταδιοποίησης των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος θα πρέπει :

- Να περιγράφει την ανατομική έκταση της νόσου.
- Να εφαρμόζεται σε όλους τους όγκους του θύμου αδένος.
- Να βασίζεται στο TNM.
- Να εφαρμόζεται με συνέπεια.
- Να εφαρμόζεται στην κλινική σταδιοποίηση.
- Να ισχύει για το θύμωμα, το καρκίνωμα του θύμου αλλά και τους νευροενδοκρινείς όγκους του θύμου αδένος.
- Να είναι σε θέση να διαχωρίσει ομάδες ασθενών με βάση τη πρόγνωση.
- Να είναι συμβατό και σε αρμονία με τα ισχύοντα συστήματα ταξινόμησης. (π.χ.Masaoka-Koga)
- Να είναι απλό και κατανοητό.

Πίνακας VIII. TNM σύστημα σταδιοποίησης των όγκων του θύμου αδένος The WHO Consensus Committee.

T -Παράγων Tumor
T1: Όγκος πλήρως περιχαρακωμένος.
T2: Όγκος που διηθεί τον συνδετικό ιστό πέριξ της κάψας.
T3: Όγκος που διηθεί γειτονικές δομές όπως τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου, το περικάρδιο, το θωρακικό τοίχωμα, τα μεγάλα αγγεία και τον πνεύμονα.
T4: Όγκος με υπεζωκοτική ή περικαρδιακή επινέμηση.
N- Παράγων Nodes
N0: Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες
N1: Μετάσταση στους λεμφαδένες του προσθίου μεσοθωρακίου
N2: Μετάσταση σε άλλους ενδοθωρακικούς λεμφαδένες εκτός των λεμφαδένων του προσθίου μεσοθωρακίου
N3: Μετάσταση στους σκαληνούς ή και υπερκλειδιούς λεμφαδένες.
M- Παράγων Metastasis
M0: Χωρίς μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.
M1: Υπάρχουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά φαίνεται ότι εκπληρώνει η νέα πρόταση της IASLC / ITMIG για τη νέα UICC σταδιοποίηση των όγκων του θύμου αδένος που βασίζεται κυρίως στο ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα Masaoka-Koga, αλλά χρησιμοποιώντας τις αρχές και τα συστατικά του TNM. [17-19] (Πίνακες X, XI).

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης TNM των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος (AJCC -American Joint Committee on Cancer, eighth edition last updated 5 June 2018) είναι πλέον το επίσημο σύστημα ταξινόμησης των

νεοπλασμάτων του θύμου αδένος, υιοθετήθηκε πρόσφατα από την Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο -American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την Διεθνή Ένωση για τον έλεγχο του καρκίνου- Union for International Cancer Control (UICC) και στηρίχθηκε σε δεδομένα περίπου 10.000 ασθενών. Σημαντικό ρόλο στη συγκέντρωση δεδομένων διαδραμάτισαν η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Καρκίνου του Πνεύμονα - International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) και η Διεθνής ομάδα ενδιαφέροντος για τις κακοήθειες του θύμου

αδένος - International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG), καθώς επίσης και ο τομέας του θύμου αδένος της επιτροπής σταδιοποίησης και προγνωστικών παραγόντων - Thymic Domain of the Staging and Prognostic Factors Committee (TD-SPFC), η οποία διατύπωσε σκέψεις, μεθοδολογία και ορισμούς αυτού του νέου συστήματος ταξινόμησης TNM των επιθηλιακών νεοπλασμάτων του θύμου αδένος.

Η νέα σταδιοποίηση κατά TNM των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος

(Πίνακας X, XI) θα βοηθήσει σημαντικά στην αποκάλυψη της προγνωστικής τους σημασίας.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης συνιστά μόνο ένα βήμα σε μια εξελικτική διαδικασία λεπτομερούς συλλογής δεδομένων, ανάπτυξης προγνωστικών μοντέλων, διατύπωσης συνεκτικής «γλώσσας» συνεργασίας που θα σηματοδοτήσουν περαιτέρω πρόοδο στο μέλλον.

Το νέο σύστημα σταδιοποίησης των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος αναμένεται να διευκολύνει αποφασιστικά την επικοινωνία των ερευνητών σε όλο τον κόσμο.

Πίνακας IX. TNM σύστημα σταδιοποίησης των όγκων του θύμου αδένος -National Cancer Institute of Italy-NCII.

T -Παράγων Tumor

T1: Χωρίς διήθηση της κάψας.

T2: Μικροσκοπική διήθηση της κάψας ή εξωκαψική συμμετοχή που περιορίζεται στον περιβάλλοντα λιπώδη ιστό ή τον φυσιολογικό θύμο αδένα.

T3: Άμεση διήθηση του υπεζωκότα του μεσοθωρακίου ή και του προσθίου περικαρδίου.

T4: Άμεση διήθηση στους γειτονικούς ιστούς όπως το στέρνο, τα μεγάλα αγγεία και ο πνεύμονας, εμφυτεύσεις στον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου και το περικάρδιο, μόνον προσθίως του φρενικού νεύρου.

N- Παράγων Nodes

N0: Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση στους λεμφαδένες του προσθίου μεσοθωρακίου

N2: Μετάσταση σε άλλους ενδοθωρακικούς λεμφαδένες εκτός των λεμφαδένων του προσθίου μεσοθωρακίου

N3: Μετάσταση στους σκαληνούς ή και υπερκλειδίους λεμφαδένες.

M- Παράγων Metastasis

M0: Χωρίς μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα.

M1a: Εμφυτεύσεις στο περικάρδιο και τον υπεζωκότα του μεσοθωρακίου πέραν εκείνων που προσδιορίζονται ως T4

M1b: Αιματογενείς μεταστάσεις σε άλλες θέσεις ή συμμετοχή σταθμών λεμφαδένων πέραν εκείνων που περιγράφονται στη N κατηγορία.

Σταδιοποίηση

Stage I (Τοπικά περιορισμένη νόσος)	T1-2	N0	M0
Stage II (Τοπικά προχωρημένη νόσος)	T3-4	N0	M0
	AnyT	N1-2	M0
Stage III (Συστηματική νόσος)	AnyT	N3	M0
Stage IV	AnyT	AnyN	M1

Ταξινόμηση της υπολειπόμενης νόσου

R0	Δεν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος
R1	Μικροσκοπικώς υπολειπόμενη νόσος
R2a	Τοπικός μακροσκοπικώς υπολειπόμενος όγκος μετά από ογκομειωτική εκτομή (>80% του όγκου)
R2b	Άλλα χαρακτηριστικά υπολειπόμενου όγκου

Πίνακας Χ. TNM Σύστημα Σταδιοποίησης των επιθηλιακών όγκων του θύμου αδένος- Staging of Thymic Epithelial Tumors (AJCC, eighth edition last updated 5 june 2018).

T -Όγκος

TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να εκτιμηθεί .

T0 Δεν υπάρχει μαρτυρία πρωτοπαθούς όγκου.

T1 Όγκος περιχαρακωμένος εντός της κάψας ή επεκτείνεται στον λιπώδη ιστό. του μεσοθωρακίου , μπορεί να συμμετέχει ο υπεζωκότας του μεσοθωρακίου.

T1a Χωρίς συμμετοχή του υπεζωκότα του μεσοθωρακίου.

T1b Άμεση διήθηση του υπεζωκότα του μεσοθωρακίου.

T2 Όγκος με άμεση διήθηση του περικαρδίου είτε μερική είτε ολικού πάχους.

T3 Όγκος με άμεση διήθηση ενός εκ των ακόλουθων δομών: πνεύμονος, ανώνυμης φλέβας, άνω κοίλης φλέβας, φρενικούνευρου , θωρακικού τοιχώματος ή του εξωπερικαρδιακού τμήματος της πνευμονικής αρτηρίας ή φλέβας.

T4 Όγκος με άμεση διήθηση ενός εκ των ακόλουθων δομών: αορτής, (ανιούσας,αορτικού τόξου ή κατιούσας) , των αγγείων του αορτικού τόξου, της ενδοπερικαρδιακής μοίρας της πνευμονικής αρτηρίας, του μυοκαρδίου, της τραχείας, του οισοφάγου.

N-Λεμφαδένες

NX Περιοχικοί λεμφαδένες δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν.

N0 Δεν υπάρχουν μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες.

N1 Μεταστάσεις στους πρόσθιους περιθυμικούς λεμφαδένες.

N2 Μεταστάσεις στους εν τώ βάθει ενδοθωρακικούς ή τραχηλικούς λεμφαδένες.

M-Μετάσταση

M0 Δεν υπάρχουν μεταστάσεις στον υπεζωκότα, το περικάρδιο ή σε απομακρυσμένες θέσεις.

M1a Μεταστατικά οζίδια στον υπεζωκότα ή το περικάρδιο.

M1b Απομεμακρυσμένες μεταστάσεις πέραν του υπεζωκότος ή του περικαρδίου (περιλαμβανομένων των ενδοπαρεγχυματικών πνευμονικών οζιδίων).

Πίνακας XI. Staging of Thymic Epithelial Tumors (AJCC, eighth edition last updated 5 june 2018).

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIa	T3	N0	M0
IIIb	T4	N0	M0
IVa	T any	N1	M0
	T any	N0,1	M1a
IVb	T any	N2	M0,1a
	T any	N any	M1b

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benveniste MF, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, Moran CA, Swisher SG, Marom EM. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. *Radiographics*. 2011;31(7):1847-61; discussion 1861-3.
2. Monden Y. Akira Masaoka (1930-2014): a great surgeon and a special musician. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;63(6):307-8.
3. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg*. 1978;25(2):91-8.
4. Wilkins EW Jr, Castleman B. Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg*. 1979;28(3):252-6.
5. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48(11):2485-92.
6. Gamondès JP, Balawi A, Greenland T, Adleine P, Mornex JF, Zhang J, Maret G. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5(3):124-31.
7. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*. 1994;44(5):359-67.

8. Kondo K. Tumor-node metastasis staging system for thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10 Suppl 4):S352-6.
9. Kondo K. Invited commentary. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2000-1.
10. Utsumi T, Okumura M. A staging system for thymic epithelial tumors: more discussion is required. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(3):1170; author reply 1170-1.
11. Philip Rubin, John T. Hansen's TNM Staging Atlas with Oncoanatomy 2011 Hardcover – January 1, Eds: Lippincott Williams & Wilkins (2011)
12. Carolyn C. Compton, David R. Byrd, Julio Garcia-Aguilar, Scott H. Kurtzman, Alexander Olawaiye, Mary Kay Washington: *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook 2nd Edition, Kindle Edition.* Aug 9, 2012.
13. 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(9):1984-7.
14. Tsuchiya R, Koga K, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y. Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging. *Pathol Int.* 1994;44(7):505-12.
15. William D. Travis, Elizabeth Brambilla, H. Konrad Müller-Hermelink and Curtis C. Harris: Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. in: P Kleihues, LH Sobin (Eds.) *WHO Classification of Tumors.* 2nd Ed. WHO Publications Center. IARC Press, Lyon; 2004: 145–197.
16. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, Fabbri A, Giardini R, Camerini T, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):1994-2000.
17. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al; Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2): S81-7.
18. Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, et al; Staging and Prognostic Factors Committee; Advisory Boards. The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2): S88-96.
19. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al; Staging and Prognostic Factors Committee; Members of the Advisory Boards; Participating Institutions of the Thymic Domain. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2): S65-72.

Tumors of the thymus gland: The systems of staging. An up-to date brief review

Nikolaos Baltayiannis¹, Andreas Lagoudellis¹, Christos Douvli¹, Afroditi Pavlaku²

¹ Department of Thoracic Surgery and ² Department of Anesthesiology, “Metaxa” Cancer Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Thymus gland epithelial neoplasms are rare malignancies, accounting for 0.2% -1.5% of all malignancies but are also the most common tumors of the anterior mediastinum. Thymus gland epithelial neoplasms mainly include the thymoma (the most common), thymus carcinoma, and neuroendocrine tumors of the thymus gland. At least 15 different staging systems have been proposed for the epithelial neoplasms of thymus gland.

The most important are of Bergh et al. in 1978, of Wilkins and Castleman in 1979, of Masaoka in 1981, of the French study group of the thymus gland in 1991, the first based on the TNM system of Yamakawa and Masaoka also in 1991, of Koga-Masaoka in 1994, of Tsuchiya et al. also in 1994, of the WHO Consensus Committee in 2004 and of Bedini et al. in 2005.

The new TNM staging system for thymus gland epithelial tumors recently adopted by the American Joint Committee on Cancer (AJCC - eighth edition last updated 5 June 2018) is now the official classification system for thymic neoplasms.

In this brief review we will analyze the most important systems of the classification and the staging of the thymus gland malignancies , we will point out their value and we will try to determine the classification that offers a better study of these rare tumors and mainly facilitates communication between researchers around the world.

Keywords: Thymus gland epithelial neoplasms, staging, the systems of staging, the new system of staging

Citation

N. Baltayiannis, A. Lagoudellis, C. Douvli, A. Pavlaku. Tumors of the thymus gland: The systems of staging. An up-to date brief review. *Scientific Chronicles* 2020; 25(2): 289-303