

بررسی ۵۳ بیمار مبتلا به تیموما در یک مرکز، دموگرافی، درمان، پیش آگهی و نتایج

دکتر گل بهار عباسی دزفولی*، دکتر کیان خداداد**، دکتر زهرا اصفهانی منفرد*، دکتر سید رضا ثاقبی***

دکتر کامبیز شیخی****، دکتر گلنار رادمند****

چکیده:

زمینه و هدف: اگرچه تیموما جزء تومورهای شایع نیست، ولی این تومور از شایع ترین نئوپلاسم‌های درگیرکننده مדיاستن است. روش درمان تیموما و نتایج درمان و پیش‌آگهی انواع مختلف این تومور مورد اختلاف نظر است. در ایران مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر مشخصات دموگرافیک و کلینیکی و پاتولوژیک ۵۳ بیمار مبتلا به تیموما بررسی شد و نیز میزان بقای عمر بدون وجود بیماری [Progression Free Survival (PFS)] در مراحل مختلف پیشرفت بیماری ارزیابی شد. تحلیل بقای براساس منحنی کاپلان مایر رسم شد. میزان بقای براساس PFS به معنای فاصله زمانی بین تشخیص بیماری تا زمان عود بیماری یا مرگ تعریف شده است و توسط تست LOG-RANK وجود تفاوت بین دو گروه از بیماران با بیماری مهاجم و غیرمهاجم بررسی گردیده است.

یافته‌ها: ۳۲ نفر مرد و ۲۱ نفر زن با متوسط سن ۴۳ سال (۱۷ - ۷۵ سال) بودند. شایعترین علائم بالینی شامل سرفه (۴۳/۴٪)، تنگی نفس (۳۹/۶٪)، میاستنی (۲۰/۸٪)، کاهش وزن (۱۸/۹٪) و درد جلوی سینه (۱۷٪) بود. نتایج نشان می‌دهد بیشتر تومورها در مراحل تهاجمی بودند. درمان‌های صورت گرفته عبارت بودند از: جراحی تنها در ۲۰/۸٪، جراحی و ترکیبی از شیمی درمانی و رادیوتراپی در ۶۶/۸٪، شیمی درمانی تنها ۷/۵٪. میزان PFS معادل: $2/45 + 5/75$ سال بود. میزان PFS بین دو گروه با بیماری مهاجم و غیرمهاجم نیز با هم مقایسه شدند که در زمان پیگیری تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P=0/616$)

نتیجه‌گیری: پروتوکل درمانی مشخصی برای درمان تیموما در ایران ارائه نشده است، درمان‌های مختلفی برای تیموما در کشور ما انجام می‌شود که اگر چه اساس کار جراحی است ولی از روش‌های مختلف غیر جراحی نیز استفاده می‌شود. با توجه به رشد کند تومور بررسی میزان موفقیت این درمان‌ها نیاز به پیگیری طولانی مدت در بیماران دارد.

واژه‌های کلیدی: تیموما، پیش‌آگهی، درمان

زمینه و هدف

نویسنده پاسخگو: دکتر گل بهار عباسی دزفولی

تلفن: ۲۶۱۰۹۶۴۷

E-mail: g_abbasi2011@yahoo.com

* پزشک عمومی، همکار تحقیقاتی مرکز تحقیقات پیوند ریه، دانشگاه شهید بهشتی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری

** استادیار گروه خون و آنکولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری

*** جراح قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری

**** کارشناس ارشد آمار حیاتی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری

تاریخ وصول: ۱۳۹۰/۰۳/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۶/۱۲

بالتر (A و ۴) و ۳) منجر به افزایش بقاء بصورت بقاء ۵ ساله از (۵۰-۷۰٪) در طبقه ۳ و نیز بقاء ۵ ساله (۲۵-۵۰٪) در طبقه ۴A شده است.^{۱۷} به علت سیر بالینی و تنوع در درمان‌های صورت گرفته و همچنین نادر بودن تومور، معمولاً بررسی نتایج درمانی به کار رفته در مورد این تومور مشکل است. در این مطالعه با توجه به اینکه بیمارستان مسیح دانشوری یک مرکز ارجاع برای بیماران تیموما است و می‌تواند یک برآورد نسبی از شیوع بیماری، الگوی کلی تظاهرات بالینی و رفتار بالینی و نیز درمان‌های صورت گرفته برای تیموما در ایران را به ما بدهد، خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماری و شیوع تیپ‌های مختلف پاتولوژیک تیموما براساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ایران و نیز میزان بقاء بیماران در فاصله زمانی سال‌های ۸۶-۱۳۷۶ توصیف گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که بصورت گذشته‌نگر صورت می‌گیرد. پرونده بیمارانی که با تشخیص تیموما در فاصله سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۷۶ در بیمارستان مسیح دانشوری بستری شده‌اند، بررسی گردید.

تشخیص بیماری در تمام بیماران براساس پاتولوژی تأیید شده است. تقسیم‌بندی هیستولوژیک تومورها براساس روش سازمان جهانی بهداشت ارائه شده و از آنجا که این تقسیم‌بندی جدید است، مواردی که در گزارش اول پاتولوژی به این تقسیم‌بندی توجه نشده بود، مجدداً لام آنها توسط پاتولوژیست بررسی و تقسیم‌بندی گردید. طبقه‌بندی تومورها در بیماران براساس طبقه‌بندی Masaoka صورت گرفت. خصوصیات دموگرافیک شامل سن، جنس، علائم و نشانه‌های بالینی و همراهی با سندرم‌های پارائوپلاستیک مثل میاستنی گراویس و درمان‌های صورت گرفته اعم از جراحی، کموتراپی و رادیوتراپی ذکر گردید.

تحلیل بقاء براساس منحنی کاپلان مایر رسم شد. میزان بقاء براساس [Progression Free Survival (PFS)] به معنای فاصله زمانی بین تشخیص بیماری تا زمان عود بیماری یا مرگ تعریف شده است و توسط تست Log-Rank وجود تفاوت بین دو گروه از بیماران با بیماری مهاجم و غیرمهاجم بررسی گردیده است.

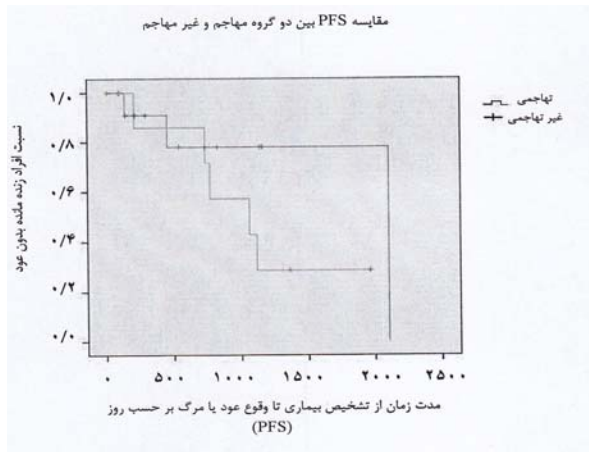
علیرغم این که تیموما جزء تومورهای شایع نیست، ولی این تومور شایع‌ترین نئوپلاسم درگیرکننده تیموس است.^{۱۸} منشاء این بدخیمی از سلول‌های اپی تلیال تیموس می‌باشد و در هر سنی از ۸ ماهگی تا ۹۰ سالگی دیده شده است.^{۱۹} سیر بیماری از یک تومور خوش‌خیم غیرمهاجم تا یک بیماری ارتشاحی متاستاتیک متغیر است. پیش‌آگهی تیموما به وسیله عواملی مانند طبقه‌بندی بیماری، الگوی هیستوپاتولوژیک و قطر تومور تعیین می‌گردد.^۵ بنظر می‌رسد که مهم‌ترین فاکتور پیش‌آگهی دهنده طبقه‌بندی بیماری است. در اکثر مطالعات روش طبقه‌بندی Masaoka^۶ بکار می‌رود. یک نوع تقسیم‌بندی هیستولوژیک نیز به وسیله سازمان بهداشت جهانی ارائه شده است^۷ که گر چه در گزارشات منظور می‌شود، ولی بنظر می‌رسد که در این تقسیم‌بندی بجز در مورد Type-C که با میزان بقاء کمتری در ارتباط است در موارد دیگر ارزش مشخص آن در پیش‌آگهی تیموما مورد بحث و تردید است.^۹

در حال حاضر مهم‌ترین بخش درمان تلاش برای رزکسیون کامل تومور است. میزان رزکسیون جراحی بستگی به میزان تهاجم یا چسبندگی تومور به بافت‌های اطراف دارد. قابل ذکر است که میزان بقاء کاملاً وابسته به رزکسیون کامل تومور است.^{۱۱} رزکسیون تومورهای عود شده و نیز رزکسیون متاستازهای داخل قفسه سینه نیز از درمان‌های جراحی مؤثر در این تومور است. میزان بقاء براساس طبقه‌بندی Masaoka برای طبقه ۱، ۱۰۰٪، برای طبقه ۲، ۸۶-۹۵٪ و برای طبقه ۳، ۵۶-۶۹٪ و برای طبقه ۴، ۱۱-۵۰٪ می‌باشد.^{۱۲-۱۴}

تومورهای با تهاجم موضعی شامل طبقات ۳ و ۴ معمولاً با ترکیبی از روش‌های جراحی، کموتراپی و رادیوتراپی درمان می‌گردند که رژیم‌های کموتراپی معمولاً متکی بر پلاتینیوم Platinum هستند.^{۱۵} کموتراپی همچنین در موارد عود تومور اولیه متاستاز و همچنین در بیماران با سندرم‌های پارائوپلاستیک (در مورد تیموما شایع‌ترین آنها میاستنی گراویس است)، استفاده می‌شود.^{۱۶}

پرتو درمانی برای درمان تیموما در مراحل بالینی مختلف بکار رفته ولی به نظر می‌رسد که مطالعات آینده‌نگر چند مرکزی بیشتری برای تعیین نقش واقعی پرتو درمانی در درمان تیموما لازم است. در حال حاضر بنظر می‌رسد که بیماران با طبقه ۲ و با تومورهای کورتیکال با تهاجم محدود به پریکاردها بیشترین بهره را از رادیوتراپی می‌برند. همچنین رادیوتراپی در موارد با طبقات

PFS بین دو گروه با بیماری مهاجم و غیرمهاجم بررسی گردید (گروه مهاجم انواع ۳، ۴ از سیستم طبقه‌بندی Masaoka) منحنی (۲).



نمودار ۲- مقایسه PFS بین دو گروه مهاجم و غیر مهاجم

میانگین PFS در گروه مهاجم ۲۱۸۴ روز بود و در گروه غیرمهاجم ۲۱۰۱ روز بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از لحاظ آماری یافت نشد ($P=0.616$).

بحث و نتیجه‌گیری

روش مناسب درمانی تومورهای تیموما به علت ناشایع بودن این تومورها و نیز به علت سیر بالنی کند و تا حدی نامشخص آنها، همیشه مورد بحث و اختلاف نظر بوده است. بیشتر گزارشات علمی چاپ شده در این زمینه نیز منحصر به مطالعات و گزارشات رتروسپکتیو بوده است^{۱۸} که روی تعداد کمی بیمار در یک مؤسسه صورت گرفته است. این مقاله نیز گزارش رتروسپکتیو از مجموعه‌ای از بیماران است که در یک مرکز تحت درمان‌های هتروژنی قرار گرفته‌اند. از نکات مثبت این مطالعه آنست که همه بیماران در یک مرکز در ایران درمان شده و روش‌های درمانی نیز روش‌های متداول در ایران است که به وسیله خیلی از مراکز دیگر انجام می‌شود. همچنین این مطالعه دموگرافی بیماران و وضعیت تومورها را از نظر طبقه‌بندی در موقع مراجعه و نتایج درمانی نشان می‌دهد. همانطور که از متن مقاله مشخص می‌شود. درمان جراحی در اغلب بیماران به عنوان اولین انتخاب درمانی و گاهی تنها درمان بوده است.

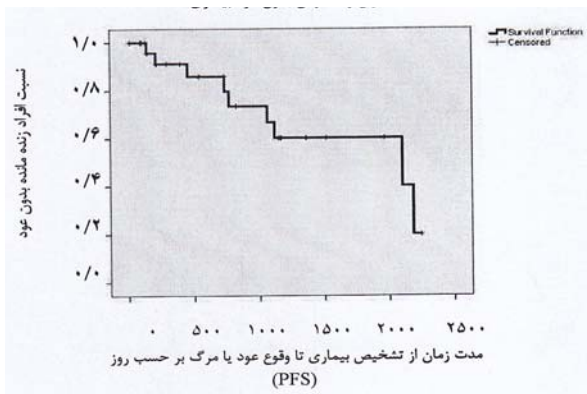
در ۵۳ بیمار با تشخیص قطعی تیموما، نسبت مرد به زن ۱/۲۵ بود (۳۲ نفر مرد (۶۰/۳٪) و ۲۱ نفر زن (۳۹/۶٪). میانگین سنی افراد ۴۳ سال بود که کوچکترین فرد ۱۷ سال و بزرگترین آنها ۷۵ سال سن داشت.

شایعترین علامت بالینی سرفه بود (۴۳/۴٪). شیوع علائم بالینی دیگر بقرار زیر بود: تنگی نفس (۳۹/۶٪)، میاستنی (۲۰/۸٪)، کاهش وزن (۱۸/۹٪) و درد جلوی سینه ۱۷٪. میزان شیوع هیستولوژی‌های مختلف براساس رده‌بندی WHO به ترتیب به قرار زیر بود:

شایعترین انواع تومور از نظر رده‌بندی WHO از نوع A (۱۲/۵٪)، AB (۱۸/۸٪)، B1 (۲۹/۲٪)، C (۲۲/۹٪)، B2 (۱۲/۵٪)، B3 (۲/۱٪)، ND (۲/۱٪). در ۵ نفر از افراد لام قابل بررسی وجود نداشت.

در اکثریت بیماران تومور در زمان تشخیص دارای تهاجم موضعی بوده بطوریکه از نظر Masaoka ۲۴/۵ درصد در زمان تشخیص در طبقه ۱، ۵/۷ درصد در طبقه ۲A، ۱۳/۲ درصد در طبقه ۲B، ۲۶/۴ درصد در طبقه ۲A، ۱۸/۹ درصد در طبقه ۲A و ۱/۹ درصد در طبقه ۴B بودند. درمان‌های صورت گرفته بصورت جراحی به تنهایی در ۲۰/۸ از افراد و به صورت جراحی در ترکیب با دیگر درمان‌ها در ۶۶/۸ درصد از افراد بود. در ۷/۵ درصد فقط شیمی درمانی که عمدتاً با استفاده از رژیم‌های حاوی پلاتینیوم بود و در ۵/۷ درصد فقط رادیوتراپی انجام شد. متوسط پیگیری بیماران ۲/۸۶ سال بود.

مدت PFS که بصورت مدت زمان از تشخیص بیماری تا وقوع عود و یا مرگ بود ۲/۴۵ + ۵/۷۵ سال بود (نمودار ۱).



نمودار ۱- میزان زنده بودن بدون عود بیماری

روشن نشده است. مدت زمان پیگیری ما نیز کم بوده است، به این دلیل میزان PFS در گروه مهاجم و غیر مهاجم یکسان شده است، البته این نتیجه از این جهت جالب است که نشان می‌دهد حتی در مراحل پیشرفته بیماری درمان‌های انجام شده مؤثر هستند.

در هر حال تا جائیکه اطلاع داریم، این مطالعه اولین گزارش از ایران است که در یک مرکز انجام شد و تعدادی از بیماران با مشخص کردن طبقه‌بندی Masaoka و تقسیم‌بندی هیستولوژی رده‌بندی WHO گزارش شده است و مطالعه توانسته است تصویری کلی از میزان بقاء بیماران در این مرکز را ارائه دهد. اگر چه در مطالعه ما این نکته قابل توجه است که میزان بقاء بیماران در دو گروه مهاجم و غیرمهاجم تفاوت آماری مهمی با هم نداشته ولی با توجه به تعداد کم بیماران و رترسپکتیو بودن مطالعه نمی‌توان این نتیجه را تعمیم داد و لازم است در این مورد مطالعات بیشتر با تعداد بیشتری بیمار ارائه شود.

در این مطالعه سعی شده است که عوامل مهم پیش‌آگهی دهنده در نتیجه نهایی درمان مشخص شود. مهمترین عامل پیش‌آگهی در مطالعه ما طبقه‌بندی براساس طبقه‌بندی Masaoka بوده است و برعکس رده‌بندی WHO تأثیر بارزی در نتیجه درمان نداشته است. این نتایج بوسیله مطالعات مشابه دیگر تأیید شد است. اگر چه در مورد رده‌بندی WHO گزارشات مخالفی نیز وجود داشته است. بخصوص نوع C در بعضی مطالعات تأثیر مهمی در پروگنوز بطور مستقل از طبقه‌بندی داشته است و به همین دلیل در بازنگری تقسیم‌بندی WHO که در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت،^۹ نوع C به عنوان کارسینوم تیموس نامبرده شد و از سایر تیموماها جدا گردید. یکی از ضعف‌های مطالعه ما تعداد کم بیماران است. ضعف دیگر آن نداشتن پروتوکل درمانی مشخص برای درمان تیموما است و بیشتر روش‌های درمانی براساس سلیقه و تجربه جراح یا اونکولوژیست اتخاذ شده است. همچنین در بیماران ما وضعیت لثف نودهای مدیاستن در بیماران بصورت دقیق

Abstract:

Demography, Treatment and Prognosis in 53 Patients with Thymoma

Abbasi Dezfuli G. MD^{}, Khodadad K. MD^{**}, Esfahani Monfared Z. MD^{*}, Saghebi S. R. MD^{***}
Sheykhi K. MD^{***}, Radmand G. MD MD^{****}*

(Received: 23 May 2011 Accepted: 30 Sep 2011)

Introduction & Objective: Thymoma is not a common tumor, but is one of the most common mediastinal neoplasms. Treatment strategies for different kinds of thymomas are controversial. In Iran few studies have been reported on this matter.

Materials & Methods: Demography, clinical course, histopathology and progression free survivals (PFS) of 53 patients with thymoma were investigated retrospectively. Data analysis was done with Kaplan - Meyer method. Survival rate has been described according to PFS (survival between diagnosis and recurrence or death). Using log-Rank test, the difference between two groups of patients with invasive tumor and non-invasive tumor was studied.

Results: Patients were 32 male and 21 female with mean age of 43 years (17-75 years). The most common symptoms were: cough (43.4%), dyspnea (39.6%), myasthenia (20.8%), weight loss (18.9%), and chest pain (17%).

Most of tumors were in advanced stages. Treatment modalities were: surgery in 20.8%, surgery and chemoradiation in 66.8% and chemotherapy alone in 7.5% cases PFS results were 5.75 + 2.45 years.

PFS between patients with invasive tumor and patients with non-invasive tumor did not show meaningful difference ($P=0.616$).

Conclusions: In Iran, no definite protocol for therapy of thymoma has been recommended. Different modalities are used in our country. Although the principle method of treatment is surgery, other treatment modalities are used as well. Considering the slow growing pattern of this tumor, evaluation of different treatment modalities, need a prolonged follow up.

Key Words: Thymoma, Prognosis, Treatment

^{*} *General Practitioner, Research Assistant, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Massih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

^{**} *Associate Professor of Medical Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Massih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

^{***} *Thoracic Surgeons, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Massih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

^{****} *Statistician, Massih Daneshvari Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Schnidt - Wolf IG, Rok Stroh Jk, Schuller M, Mirner A, et al. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Thorac Surg*; 2003; 82:69-76.
2. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1860-1869.
3. Nakahara K, Chn K, Hashimoto J, Maedec H, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant post operative irradiation in 141 consecutive patients *J Thorac Cardiovas Surg* 1988; 95:1041-1047.
4. Lewis JE, Wick MR, Scheithaver BW, Berratz PE, et al. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1978; 60: 2727-2743.
5. Venut F, Arile M, Diso D, Vitolo D, et al. Thymoma & Thymic carcinoma. *Eur J Cardiothoracic Surgery* 2010, 37:13-25.
6. 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.
7. Rosai J, Sobin L: Histological typing of tumours of the thymus. In: Rosai J, Sobin L, ed. *World Health Organization, International Histological Classification of Tumours*, Berlin: Springer; 1999: 9-14.
8. Patterson G Alexander, Cooper Joel, Deslarioux Jean, Lerut Antón, Rice Thomas, Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery, chapter 131, Thymoma Third Edition, 2008, Elsevier .
9. Tavis WD, Brambilla E, Muller - Hermelink HK, Harris CC, editors. *Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart (WHO classification of tumors)*. Lyon-France: IRAC Press; 2004. p.145-247.
10. Maggi G, Gasadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:152-6.
11. Blumberg D, Port JL, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains MS, Ginsberg RJ, Martini N, McCormack PM, Rusch V, Burt ME. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 908-14.
12. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-21.
13. Schnieder PM, Fellbaum C, Fink U, et al. Prognostic importance of morphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 46-22.
14. Kim DJ, Yang W1, Choi SS, et al. Prognostic and clinical relevance of the world health organization schema for the classification of thymic epithelial tumors. A clinic pathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 2005; 127: 755.
15. Evans TL, Lynel TJ. Role of chemotherapy in the management of advanced thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovascular Surg* 2005; 17: 41-50.
16. Venut F, Rendina EA, Pescurmona E, De Giacona T, et al. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1585; 15-92.
17. Ventu F, Rendina EA, Lonogo F, D Gia, et al. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III Thymic Tumor. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1866-1872.
18. Wright CD, Choi NC, Wain JC, Mathisen DJ, Lynch TJ, Fidias P. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 385-9.
19. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas Jr CR. Thymoma: update for the new millennium. *The Oncologist* 2001; 6: 239-46.