



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

تقييم النتائج البعيدة لأورام التيموس بعد الاستئصال الجراحي

**Assessment of long-term outcomes for thymic tumors after
surgical resection**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الجراحة الصدرية

إعداد طالب الدراسات العليا

كمي أيمن العيسمي

رئاسة قسم الجراحة الأستاذ الدكتور

صلاح الدين رمضان

إشراف الأستاذ الدكتور

نزار عباس

العام الدراسي
2025-2024

المحتويات

1.....	فهرس الأشكال
2.....	فهرس الجداول
3.....	فهرس المخططات
4.....	شكر وتقدير Acknowledgment
5.....	تصريح
6.....	الملخص
6	خلفية وهدف البحث :
6	المواد والطرق :
6	النتائج :
6	الخلاصة:.
6	الكلمات المفتاحية :.
7.....	❖ الجزء التمهيدي
7	المقدمة:
8	المشكلة البحثية:
8	الأسئلة البحثية:
8	هدف البحث:
8	أهمية البحث:
9	مسوغات البحث:
9	محدوديات البحث:
9	الدراسات المرجعية:
9	الدراسة المرجعية الأولى:
10	الدراسة المرجعية الثانية:
10	الدراسة المرجعية الثالثة :
11	الدراسة المرجعية الرابعة :
12	الدراسة المرجعية الخامسة :
13	منهج البحث:

13	الفرضية البحثية:
13	تصميم الدراسة:
13	مكان الدراسة:
13	زمن الدراسة:
13	أدوات البحث:
14	❖ الجزء الأول : الدراسة النظرية
18	مقدمة تشريحية ونسجية :
20	تصنيف أورام التيموس حسب النسخة الثامنة من TNM : ¹⁵
21	تصنيف العقد اللمفاوية : ¹⁵
21	تصنيف النقائل البعيدة : ¹⁵
22	المرحلة الورمية : ¹⁵
23	Thymomas ¹⁶ :
25	¹⁶ : Thymic carcinoma
26	¹⁶ : Neuroendocrine Tumors
28	الأعراض السريرية :
28	العمر والجنس :
29	الأمراض المرافقة :
30	المظاهر الشعاعية :
30	التشخيص النسيجي :
31	الغزو الموضعي والنقائل : ¹⁵
32	العلاج:
32	أولاً : الأورام بالمراحل الباكرة Early Stage Tumors :
33	ثانياً : الأورام المتقدمة موضعياً Locally Advanced Tumors :
33	ثالثاً : دور الاستئصال التلطيفي (غير التام) Incompleted :
34	الطرق الجراحية المستخدمة:
34	1-نشر القص الطولاني التام أو الجزئي :

2-	نشر القص الطولاني التام مع فتح كوشر للعنق :	34
3-	استئصال الورم من العنق عبر شق كوشر رقبى :	34
4-	فتح الصدر الجانبي :	34
5-	تنظير الصدر :.	34
	الوفيات والاختلاطات : ¹⁵	35
	النكس : ¹⁵	35
	البقيا بعد الجراحة : ¹⁶	36
	❖ الجزء الثاني : الدراسة العملية	37
	الفصل الأول : طرائق البحث وأدواته	37
	هدف الدراسة :	37
	تصميم الدراسة ومدتها :	37
	مجموعة الدراسة :	38
	حجم الدراسة:	38
	البروتوكول المتبع للدراسة:	38
	الميزانية:	39
	الاعتبارات الأخلاقية:	39
	الفصل الثاني : النتائج	40
1-2-	توزع العينة حسب العمر و الجنس :	40
2-2-	توزيع المرضى حسب تصنيف مرحلة الورم حسب النسخة الثامنة للتصنيف (TNM) :	41
3-2-	توزيع المرضى حسب الحاجة للعلاج المتمم (كيميائي وشعاعي أو neoadjuvant) :	42
4-2-	توزيع المرضى حسب ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم :	43
5-2-	توزيع مرضى الدراسة حسب نوع الإصابة التيموسية النسيجية:	44
6-2-	توزيع مرضى الدراسة حسب النتائج البعيدة للجراحة:	45
7-2-	علاقة الإنذار بمرحلة الورم قبل الجراحة:	46
8-2-	علاقة الإنذار بعمر المريض قبل الجراحة :	47
9-2-	علاقة الإنذار بنوع الإصابة التيموسية النسيجية:	48
10-2-	علاقة الإنذار بترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم:	49

50		11-2 - علاقة الإنذار بجنس المريض :
51		الفصل الثالث : مناقشة النتائج
57		الفصل الرابع مقارنة النتائج مع عدد من الدراسات العالمية
61		الفصل الخامس: محدّدات الدّراسة
62		الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات
63		المراجع: References:
68		الاستمارة الخاصة بالبحث العلمي:
69		abstract

فهرس الأشكال

الصفحة	الشكل
18	الشكل (1) : شكل ترسيمي لغدة التيموس
19	الشكل (2) : جسيمات هاسال
23	الشكل (3) : شكل يوضح المراحل الورمية
26	الشكل (4) : مقطع من طبقي محوري للصدر - يبدي ورم تيموسي كبير بالمنصف الأمامي
32	الشكل (5) : مقطع بالطبقي المحوري يظهر الارتشاح الموضعي والنقائل لأورام التيموس

فهرس الجداول

الصفحة	الجدول
20	الجدول (1) : تصنيف أورام التيموس حسب النسخة الثامنة من TNM (امتداد الورم)
21	الجدول (2) : تصنيف العقد اللمفاوية
21	الجدول (3) : تصنيف النقائل البعيدة
22	الجدول (4) : المرحلة الورمية
27	الجدول (5) : تصنيف أورام التيموس
40	الجدول (6) : توزيع العينة حسب العمر و الجنس
41	الجدول (7) : توزيع المرضى حسب تصنيف مرحلة الورم حسب النسخة الثامنة (TNM)
45	الجدول (8) : توزيع مرضى الدراسة حسب النتائج البعيدة للجراحة:
46	الجدول (9) : علاقة الإنذار بمرحلة الورم قبل الجراحة:
47	الجدول (10) : علاقة الإنذار بعمر المريض قبل الجراحة
48	الجدول (11) : علاقة الإنذار بنوع الإصابة التيموسية النسيجية:
49	الجدول (12) : علاقة الإنذار بترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم:
50	الجدول (13) : علاقة الإنذار بجنس المريض :
59	الجدول (14) : مقارنة النتائج مع عدد من الدراسات العالمية

فهرس المخططات

الصفحة	المخطط
42	المخطط (1) : توزيع المرضى حسب الحاجة للعلاج المتمم
43	المخطط (2) : توزيع المرضى حسب ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم
44	المخطط (3) : توزيع مرضى الدراسة حسب نوع الإصابة التيموسية النسيجية

Acknowledgment شكر وتقدير

أتقدّم بالشكر والتقدير إلى السادة الأساتذة أعضاء الهيئة التدريسية الأفاضل في كلية الطب البشري في جامعة دمشق على ما بذلوه من جهود مخلصة لدعم المسيرة العلمية لي ولزملائي طلاب الدراسات العليا، وأخص بالذكر الأستاذ الدكتور نزار عباس المشرف على هذا العمل ، كما أتوجه بالشكر لأعضاء لجنة الحكم على هذا البحث العلمي الأستاذ الدكتور بسام درويش والأستاذ المساعد الدكتور حسين شعبان الذين أغنوا هذا البحث العلمي بملاحظاتهم وتوجيهاتهم القيّمة.

كما أتقدم بعظيم الشكر والعرفان لوالدي ووالدتي وأخوتي وزوجتي وأولادي سيف ونجم وروح المرحوم جدي وأصدقائي ، هؤلاء من تعجز كلامتي عن شكرهم وتقديرهم .

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في الأطروحة بعنوان (تقييم النتائج البعيدة لأورام التيموس بعد الاستئصال الجراحي) لا يوجد أي جزء من هذه الرسالة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي وأن الأعمال والنتائج المذكورة كلها هي نتيجة مجهود شخصي وتوجيه من الأستاذ المشرف ومن الأستاذ رئيس الشعبة التي أنجز فيها العمل، وأن أية معلومات أو نتائج ذكرت قد نسبت إلى مصادرها ومؤلفيها في النص وفي قائمة المراجع.

الملخص

خلفية وهدف البحث : على الرغم من الدراسات العديدة على أورام التيموس والعوامل المؤثرة على إنذارها ، ما زالت الحاجة ملحة إلى مزيد من الدراسات لتحديد إنذار المرض ومعرفة العوامل المؤثرة عليه بشكل أفضل ، فكانت رسالتنا لدراسة النتائج البعيدة لأورام التيموس بعد الاستئصال الجراحي لنقل خبرتنا في مقاربة وجراحة هذه الأورام ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة للوصول إلى توصيات جديدة تكون مساهمة في تطوير المعرفة حول العلاج الجراحي لهذه الأورام ، والعوامل المؤثرة على نجاح هذه الجراحات واحتمالات النكس والوفاة فيها .

المواد والطرق : دراسة راجعة لسلسلة حالات سريرة تشمل 140 مريض خضعوا لاستئصال لأورام التيموس كانت موجودة لديهم بطرق ومداخل مختلفة مع الحفاظ على نفس الأهداف والجذرية، في المستشفى الوطني بدمشق في الفترة الممتدة بين 2000 وال 2020 ، مع فترة متابعة وصلت إلى 20 عام .

النتائج: بعد جمع البيانات وتحليلها عبر البرامج الإحصائية، كان عدد الذكور 86 مريضاً مقابل 54 مريضة. غالبية المرضى بين ال 31 وال 40 سنة بنسبة حوالي 33%، وبنسبة عظمى وصلت 90% كان تشخيص الورم thymoma مقابل 9% لل thymic carcinoma وحالتين فقط neuroendocrine .

وبلغت نسبة البقاء لمدة 5 و 10 و 15 سنة على التوالي (84% - 75% - 73%) ، أما نسبة النكس لهذه المدة بلغت أيضاً على التوالي (7% - 14% - 17%) أما نسبة الوفاة فقد بلغت على التوالي (8.5% - 10% - 10%)

الخلاصة: ظهر تأثير واضح ومهم لترافق الورم مع الوهن والنوع النسيجي للورم ومرحلة الورم قبل الجراحة على الإنذار البعيد للجراحة ، بينما لم تظهر أهمية إحصائية لجنس المريض أو عمره قبل الجراحة على الإنذار البعيد للورم

الكلمات المفتاحية : أورام التيموس ، الاستئصال الجراحي ، العوامل المؤثرة ، النتائج البعيدة

❖ الجزء التمهيدي

المقدمة:

تعد أورام التيموس من الأورام القليلة الشيوع وتشكل حوالي 30 % من مجموع أورام المنصف عند البالغين ¹.

وتصنف منظمة الصحة العالمية أورام التيموس الظهارية إلى : Thymomas و Thymic carcinomas ,

كما تصنف التيموما في 5 أنماط نسيجية (A+AB+B1+B2+B3) يزداد سوء الإنذار من النمط A وصولاً للنمط B3 ²

تصيب التيموما (Thymoma) حوالي 1.7 من كل مليون شخص ، بينما (Thymic carcinoma) أكثر ندرة منها وتشكل فقط 10 – 20 % من كل أورام التيموس وهي أسوأ إنذاراً من ال thymomas ³

وتغلب أورام التيموس في الأعمار بين ال 50 وال 60 سنة بشكل متساوي تقريباً بين الجنسين وتكون الإصابة غير عرضية في ثلث الحالات ⁴⁺⁵.

يعد الاستئصال الجراحي هو العلاج الأمثل دائماً عند المصابين بأورام التيموس مع تأثير ملحوظ للجراحة الجذرية في الإنذار والشفاء عند المرضى – ولكن على الرغم من الاستئصال الجذري فقد ذكرت حالات من النكس ⁶.

وأهم عوامل الخطورة في نكس الورم هي : النوع النسيجي ، حجم الورم ، مرحلة الورم ، وجذرية الاستئصال الجراحي ، وإن معدل البقية لمدة 5 سنوات يصل إلى 95% ⁷⁺⁸ ، ونظراً لندرة الحالات في الممارسة السريرية فإن الدراسات الكبيرة إحصائياً وبالتالي التقييم الدقيق لنتائج العلاج لهذه الأورام مازال يحتاج إلى مزيد من البحث والتحليل والمتابعة

. 10+9

المشكلة البحثية:

ندرة حالات أورام التيموس في الممارسة السريرية مما يستوجب المزيد من الدراسات لفهم خصوصية هذه الأورام وطريقة مقاربتها.

الأسئلة البحثية:

- 1 - ماهي العوامل الإنذارية التي تؤثر على سير أورام التيموس بعد الجراحة؟
- 2 - ماهي نسبة النكس على المدى البعيد؟
- 3 - ما هي العلاقة بين الوهن العضلي الوخيم ونسبة الشفاء بأورام التيموس ؟
- 4 - ماهي معدلات البقاء بعد استئصال أورام التيموس ؟

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج البعيدة للاستئصال الجراحي لأورام التيموس، ودراسة العوامل المؤثرة على الإنذار ومعدلات البقاء والنكس ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة للوصول إلى دليل علاجي أفضل في مقاربة هذه الحالات.

أهمية البحث:

وضع دليل علاجي عملي متوافق مع نظيره العالمي لمقاربة أورام التيموس.

مسوّغات البحث:

هناك أبحاث وآراء متعددة حول تدبير أورام التيموس، تتفاوت فيها نتائج العمل الجراحي ومعدلات البقيا والنكس مما يتطلب المزيد من البحث والاستقصاء للوصول إلى دليل علاجي موحد .

محدوديات البحث:

كون أورام التيموس غير شائعة في الممارسة السريرية، فذلك يستوجب الاعتماد على الدراسة الراجعة وبالتالي تعذر متابعة العديد من الحالات مما يؤثر على حجم العينة وقيمتها الإحصائية.

الدراسات المرجعية:

الدراسة المرجعية الأولى: long-term survival after R0 resection of thymoma

وهي عبارة عن دراسة سريرية راجعة منجزة عام 2018م في تركيا ، من قبل Bulent Kocer و Tevfi Kaplan وزملائهم كانت تهدف إلى دراسة البقيا الطويلة الأمد التالية للاستئصال الجراحي عند 62 مريض أجري لهم استئصال لورم تيموس كانوا قد أصيبوا به ، 28 ذكر و 34 أنثى مع متوسط أعمار حوالي 47 سنة ، 8 مرضى استئصال الورم بتنظير الصدر و 54 مريض عبر نشر القص الكامل ، وقد تمت متابعتهم لمدة حوالي 11 سنة بعد الجراحة ، وفي سياق المتابعة وجدوا النكس الموضعي عند 9 مرضى ، ونسبة البقيا لمدة 5 سنوات و 10 سنوات على التوالي 85.3% و 78.20% ، وكانوا قد وجدوا أن للأعمار الصغيرة دور إيجابي بالإنذار . كذلك الأمر للمرحلتين الأولى والثانية من تصنيف Masaoka والنوع النسيجي A+AB+BI .

DOI: [10.1177/0218492318778634](https://doi.org/10.1177/0218492318778634)

الدراسة المرجعية الثانية: Prognostic Factor for cure , Recurrence and Long-term

Survival after surgical resection of thymoma

وهي عبارة عن دراسة سريرية راجعة منجزة عام 2014 م من قبل Najib Safieddine و Geoffrey Liu وزملائهم في كندا , كانت تهدف لدراسة النتائج البعيدة وعوامل الخطر المؤثرة على النكس بعد الجراحة , تم تحليل نتائج 262 مريض في الفترة الممتدة بين (2010-1986) - 51% كانوا إناث و 49% كانوا ذكور , متوسط أعمارهم كان 55 سنة, 39% منهم كان لديهم وهن عضلي وخيم , تم دراستهم ومتابعتهم لمدة حوالي 7.5 سنة , متوسط قطر الورم حوالي 5.4 سم ,توزيعهم حسب مرحلة الورم في تصنيف Masaoka كان كالتالي: (17%) III (47%) II (25%) I + (4%) Not classified IV (4%), 169 مريض تبعه علاج شعاعي و 8 علاج كيميائي شعاعي و 14 . neoadjuvant

نسبة البقيا كانت لمدة 5 و 10 و 15 على التوالي 95% و 91% و 91% , النكس شوهد عند 12 مريض والوفاة المتعلقة بالمرض عند 4 فقط و 5 مرضى من اللذين أصابهم النكس خضعوا لجراحة ثانية مع بقيا تراوحت من 2 إلى 15 سنة .

- DOI: [10.1097/JTO.0000000000000215](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000215)

الدراسة المرجعية الثالثة : Long-term survival after surgical treatment of thymic

carcinoma : A retrospective analysis from the Chinese alliance for research of thymoma database.

وهي عبارة عن دراسة سريرية راجعة منجزة عام 2015 من قبل Hao Fu و Zhi-Tao Gu وزملائهم بالصين ، كانت تهدف لدراسة نسبة البقيا طويلة الأمد لمرضى أورام كارسينوما التيموس بعد الاستئصال الجراحي ، تم تحليل نتائج 329 مريض لديهم ورم كارسينوما التيموس من عام 1996 حتى عام 2013: R0 تم تحقيقها عند 221 مريض ، R1 عند 34 مريض ، R2 عند 84 مريض ، معدل البقيا لمدة 3 و 5 و 10 سنوات على التوالي كانت 78.3% ، 67.1% ، 47.9% .

وأظهرت النتائج أن الاستئصال الجذري هوي الإجراء البدئي المفضل عند مرضى أورام كارسينوما التيموس ، و إن تحقيق ال R0 و المرحلة المبكرة حسب تصنيف Masaoka والعلاج الشعاعي بعد الاستئصال الجذري يحسن من معدل البقيا عند المرضى.

- DOI: [10.1245/s10434-015-4825-4](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4825-4)

الدراسة المرجعية الرابعة : Results of surgical resection for patients with thymoma

according to World Health Organization histology and Masaoka staging

وهي عبارة عن دراسة سريرية راجعة منجزة عام 2012 من قبل shinji shinohara وزملائه باليابان، كانت تهدف لدراسة النتائج البعيدة لاستئصال أورام التيموس عند 52 مريض (28 ذكر و 26 أنثى) متوسط أعمارهن 60 سنة ، مجرى لهم الجراحة في الفترة الممتدة من 1994 إلى 2006 .

تم إجراء الجراحة الجذرية عند 50 مريض فقط مريضين لم تكن جذرية بسبب وجود نقائل جانبية ، تم استئصال جزء من الأعضاء المرتشحة كالرئة والتامور والأوعية الكبيرة عند 16 مريض ، ترافق الوهن مع الورم عند 17 مريض أي حوالي (32%) من المرضى .

حصل الوفاة عند 4 مرضى وكانت نسبة البقاء لمدة 10 سنوات 94.6% عند المرضى في المرحلة الـ I و II ، بينما كانت نسبة البقاء 77% للمرضى في المرحلتين الـ III و IV .

- DOI: [10.1016/j.asjsur.2012.08.005](https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2012.08.005)

الدراسة المرجعية الخامسة : Surgical Resection of Thymoma Still Represents the First

Choice of Treatment

وهي عبارة عن دراسة سريرية راجعة منجزة عام 2011 من قبل M.Ried وزملائه في ألمانيا، كانت تهدف لدراسة نسبة البقاء عند 42 مريض في الفترة الممتدة من 1997 حتى 2010 ، تم إجراء استئصال التيموس لهم ، كانت النتيجة thymoma عند 23 مريض ، 9 منهم مشخص لديهم الوهن ، 3 من المرضى حدث عندهم نكس بنسبة 13 % ، وبلغت نسبة البقاء لمدة 5 سنوات 92 % .

وكانت النتيجة أن الاستئصال الجراحي هو العلاج المفضل لأورام التيموس ، ويعتبر الإجراء الفعال لهذه الأورام بسبب نسبة البقية العالية وانخفاض نسبة النكس خاصة باستئصال الأورام في المراحل الأولى .

- DOI: [10.1055/s-0030-1271010](https://doi.org/10.1055/s-0030-1271010)

منهج البحث:

الفرضية البحثية:

تفترض هذه الدراسة أنه كلما كان العلاج بالاستئصال الجراحي لأورام التيموس جذرياً ، كلما كانت نسبة الشفاء والهجوم أعلى.

تصميم الدراسة:

مراجعة لسلسلة حالات، دراسة سريرية راجعة *Review of case series, a clinical retrospective study*.

مكان الدراسة:

شعبة الجراحة الصدرية، المستشفى الوطني الجامعي في دمشق.

زمن الدراسة:

الفترة الممتدة من بداية عام 2000 وحتى نهاية عام 2020 م .

أدوات البحث:

سنقوم إدخال البيانات في جداول تكرارية ، ثم سيتم جمع النتائج وفرزها ومقارنتها بالدراسات العالمية المجرة. كما سيتم إدخال المعلومات لقاعدة بيانات الحاسب باستخدام برنامج Microsoft Excel 2013، وستستخدم الاختبارات الإحصائية المناسبة لحجم العينة وبما يتوافق مع المتغيرات المدروسة ، وسيتم الأخذ بعين الاعتبار جميع القيم الموافقة ل $P \text{ Value} < 0.05$ ، أي القيم ذات الأهمية الإحصائية.

❖ الجزء الأول : الدراسة النظرية

تعد غدة التيموس من التراكيب الغامضة إلى حد ما ، فهي على الرغم من موقعها المركزي فإن دورها الوظيفي محيطي وهو إلى يومنا هذا غير مفهوم بشكل كامل¹⁵.

كذلك أورام التيموس لديها العديد من الخصائص الغريبة بالنسبة للنمو الورمي الخبيث ، وهي غير مفهومة بشكل كامل وتام حتى يومنا هذا ، وكونها أورام نادرة فإن جمع البيانات المتعلقة بأورام التيموس تكون بطيئة ، وأغلب مقاربات المرضى المصابين بهذه الأورام تعتمد على التخمين والاستنتاج من القليل من المرضى المراقبين والمتابعين بشكل دقيق¹⁵.

حيث تعد قلة شيوخ آفات التيموس تحدي كبير للأطباء عامة والجراحين خاصة لوضع خطة علاج لمختلف آفات وأورام التيموس¹⁵ ، وعلى أية حال فإن عدد الدراسات المتعلقة بالتفاصيل المتنوعة لهذه الأورام ازداد بشكل جيد وملحوظ في الآونة الأخيرة¹⁵.

حيث تقدر نسبة حدوث Thymic tumors بحوالي 2.2-6.2 لكل مليون نسمة بالسنة (تختلف حسب المصدر) ، بينما نسبة حدوث Thymic carcinoma 0.3-0.6 لكل مليون نسمة بالسنة و Thymic tumors و neuroendocrine أقل منهما¹⁶ ، كما تعد أورام التيموس أشيع أورام المنصف عند البالغين¹⁶.

حيث تشكل النسبة الأكبر من أورام المنصف الأمامي عندهم بحوالي 50% .

ثم تأتي اللمفوما بالمركز الثاني بنسبة 25% وبشكل خاص الهودجكن ، والتي تشكل الصعوبة الأكبر في تمييزها عن التيراتوما ، وتوجه الأعراض السريرية كالتعرق الغزير والحرارة وسرعة تطور الأعراض إلى اللمفوما ، ويفضل في تشخيصها الخزعات النسيجية الكبيرة¹⁶.

ثم أورام الخلايا المنتشة 20% خاصة الأورام السليمة منها كالتيراتوما التي تشخص شعاعيا عادة بوجود كثافات مختلفة لتراكيب مختلفة كالكيسات والعظام وغيرها ، وبنسبة أقل الأورام الخبيثة كالسيمينوما واللاسيمينوما . والنسب المتبقية تشغلها الكيسات التضاعفية والدرق الغاطس وأدينوما جارات الدرق وبعض الأورام النادرة الأخرى¹⁵.

يتشارك العلاج الجراحي والعلاج المتمم الكيماوي والشعاعي في علاج أورام التيموس تاريخياً ، ويعتبر الاستئصال الجراحي هو الخيار العلاجي الأمثل لأورام التيموس باستثناء الحالات التالية :

1 - وجود غزو غير قابل للاستئصال للعناصر التشريحية المجاورة.

2 - وجود نقائل بعيدة خارج الصدر.

3 - وجود نقائل داخل الصدر إلى الجنب والتامور.

ويفضل المدخل الجراحي عبر نشر القص الطولاني التام في معظم الحالات ، ويستخدم نشر القص الجزئي العلوي للأورام من المرحلة الأولى أحياناً ، أما فتح الصدر الجانبي فيطبق للحالات وحيدة الجانب وخاصة سفلية التوضع ، أما الجراحة التنظيرية فإنها لا تشكل الجذرية المطلوبة إلا بوجود خبرة عالية وخاصة الأورام بالمراحل الأولى فقط .

ويتضمن العمل الجراحي الجذري الخطوات التالية :

- 1- استئصال كامل الورم مع محفظته .
- 2- استئصال كامل غدة التيموس بما فيها الأجزاء السليمة منها.
- 3- تجريف كامل النسيج الشحمي للمنصف الأمامي .
- 4- استئصال العناصر التشريحية المجاورة المرتشحة إذا كان ذلك ممكناً كاستئصال جزء من الرئة أو التامور أو قطع العصب الحجابي أو أحد الأوردة الكبيرة كالأجوف العلوي واستبداله بطعم ذاتي أو صناعي أو صناعي أو غير ذلك ، أما في حال ارتشاح العناصر الحيوية الهامة كالرغامى والأبهر والمري تستبعد الجراحة لتعذر الاستئصال التام ، ولكنها تطبق في بعض الحالات النادرة لتصغير حجم الورم خاصة بأورام الكارسينويد لعدم فائدة العلاجات المتممة في هذه الحالة ، أما أورام التيموس الناكسة فتستأصل جراحياً فقط إذا كان الاستئصال الأول تاماً¹⁶.

يطبق العلاج الشعاعي للأورام من المرحلة الثانية والثالثة بعد الاستئصال الجراحي ، وأحياناً ممكن تطبيقه قبل الجراحة لبعض الأورام المتقدمة موضعياً لتحسين قابليتها للجراحة وتجنب الانزراع بسبب المناورات المختلفة أثناء الجراحة ، وتعد الكارسينوما التيموسية من الأورام الحساسة جداً للعلاج الشعاعي¹⁶ .

ويطبق العلاج الكيميائي إما قبل الجراحة لتحسين قابلية الورم للجراحة أو بعد الجراحة كعلاج متمم أو في الحالات المتقدمة غير الجراحية مثل الغزو الموضعي الواسع والنقائل البعيدة¹⁶ .

وإن أهم العوامل التي تحسن الإنذار البعيد لأورام التيموس هو الاستئصال التام للورم وغياب الغزو الموضعي للمحفظة أو عناصر المجاورة وعدم وجود نقائل بعيدة وتطبيق العلاج المتمم الكيماوي والشعاعي

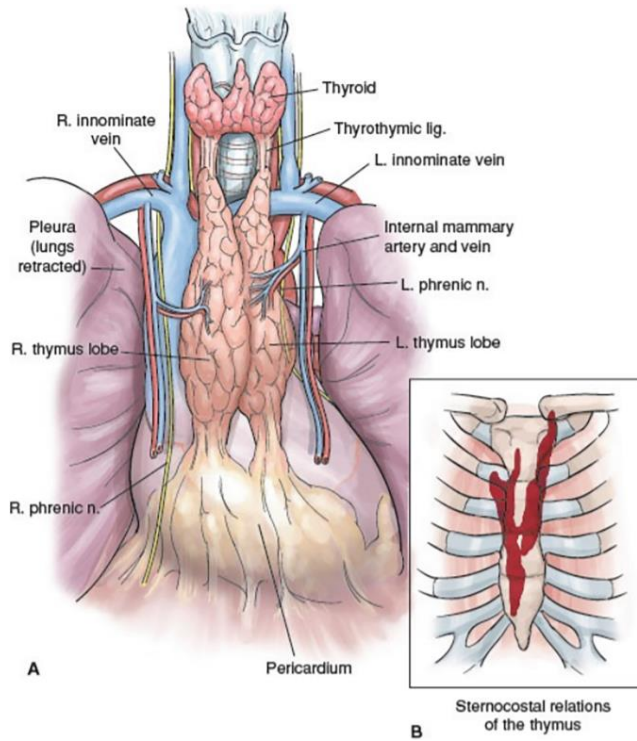
تصل نسبة البقاء لأكثر من خمس سنوات حتى 100 % من أورام المرحلة الأولى وحتى 90 % من أورام المرحلة الثانية ، وحوالي 60 % من أورام المرحلة الثالثة ، ويعتقد البعض أن ترافق الوهن العضلي الوخيم مع أورام التيموس يحسن الإنذار البعيد لأنه يساعد على الكشف المبكر لهذه الأورام ، ولكن البعض الآخر لا يجد أي علاقة لهذا الأمر مع الإنذار البعيد¹⁵.

وسنقدم في هذه الأطروحة خبرة مشفانا في علاج أورام التيموس .

مقدمة تشريحية ونسجية :

تنشأ غدة التيموس جنينياً من الكيسين الغلصميين الثالث والرابع بجوار الغدة الدرقية وجارات الدرق ، ثم تهاجر نحو الأسفل لتستقر في المنصف الأمامي ، وفي طريق الهجرة من الممكن أن تبقى بعض النسيج التيموسية بالعنق والمنصف خارج الغدة الأساسية .

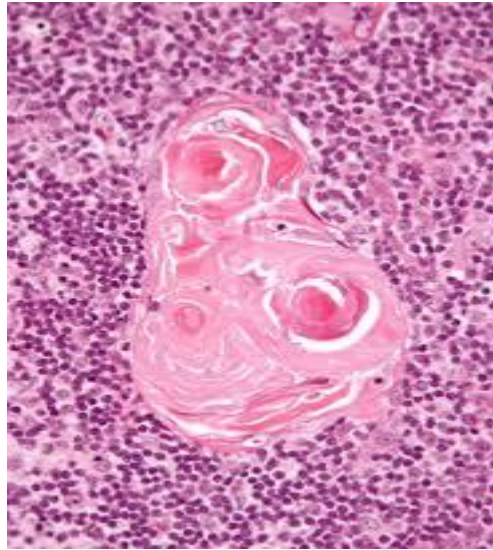
تتوضع التيموس غالباً أمام الوريد العضدي الرأسي الأيسر (الوريد اللاسم له) ويمكن خلفه ، تأخذ معظم ترويته من الشريان الثديي الباطن وقليلاً من الشريان الدريقي السفلي ، بينما يعود الوريدي لها يعود للوريد اللاسم له عادة عبر فرع وريدي صغير يعزل خلال جراحة الغدة - ومن الممكن أحياناً أن نرى فرع وريدي يصب بالوريد الأجوف العلوي



الشكل الترسيمي (1) : شكل ترسيمي لغدة التيموس 16

تزن عند الولادة حوالي 15 غ ، ثم تأخذ بالنمو خاصة خلال السنة الأولى لتصل في سن البلوغ حوالي 50 غ ، ثم تأخذ بالتراجع والضمور لتصل حوالي 25 غ عند الكهل .

تتشكل غدة التيموس من فصين مجتمعين بشكل حرف H ، تحيط بها محفظة ليفية تتماهى داخل الغدة بشكل حجب متعددة فتقسمها إلى مجموعة من الفصيصات كل منها حوالي 0.5-2 mm، يتألف كل فصيص من قشر ولب ، يحتوي القشر بشكل أساسي على الخلايا للمفاوية واللب على الخلايا البشروية التي تشكل في مركز الفصيص جسيمات هاسال المميزة نسيجيا للغدة .



الشكل الترسيمي (2) : جسيمات هاسال¹⁶

تعد غدة التيموس ضرورية لتطوير المناعة الخلوية، حيث أن أصل الخلايا للمفاوية التيموسية من نقي العظام للجنين ، تدخل هذه الخلايا للمفاوية الغدة ، تتكاثر وتكتسب كفاءتها المناعية الخلوية ، وتنضج لتشكل الخلايا للمفاوية التائية.

هناك اتفاق عام على أن الخلايا الظهارية للتيموس (القشرية واللبية) المختلفة المظهر هي فقط التي تشارك في السلوك الخبيث لأورام التيموس التي تحدث في أنواع الخلايا المختلفة ، يختلف عدد الخلايا اللمفاوية كثيرا في الأورام المدروسة ، لكن هذه الخلايا اللمفاوية لا تشارك في التحول الورمي الذي يؤدي إلى تشكيل الأورام¹⁶.

الخلايا اللمفاوية في معظم الأورام التيموسية صغيرة الحجم وناضجة ، دون وجود دليل على عدم النمطية الخلوية¹⁶.

تم وضع عدة تصانيف لآفات التيموس من قبل Berg وطلابه وكذلك تصنيف GETT الفرنسي لكن تصنيف masaoka (1981) حاز على انتشار اكبر ومستخدم حتى يومنا هذا ومشابه لتصنيف TNM الحديث¹⁵.

الجدول (1) : تصنيف أورام التيموس حسب النسخة الثامنة من TNM (امتداد الورم):¹⁶

T0	لا دليل على وجود ورم بدئي
T1	الورم محفظ أو مرتشح إلى الشحم المنصفي أو الجنب المنصفية
T1a	لا ارتشاح إلى الجنب المنصفية
T1b	غزو مباشر للجنب المنصفية
T2	ارتشاح بالتامور (بشكل كامل أو جزئي)
T3	ارتشاح بأحد الأعضاء التالية : الرئة - الوريد اللاسم له - الوريد الأجوف العلوي - الرئة - العصب الحجابي - جدار الصدر - غلالة الوريد أو الشريان الرئوي
T4	ارتشاح بأحد الأعضاء التالية : الأبهر بأحد أجزائه أو أحد فروع قوس الأبهر - الشريان الرئوي من داخل التامور - عضلية القلب - الرغامى - المري.

الجدول (2) : تصنيف العقد للمفاوية : ¹⁶

N0	لا يوجد إصابة للعقد للمفاوية
N1	إصابة العقد أمام التيموس في المنصف الأمامي
N2	إصابة العقد الرقبية أو داخل الصدر العميقة

الجدول (3) : تصنيف النقائل البعيدة : ¹⁶

M0	لا نقائل جنبية أو تأمورية أو نقائل بعيدة
M1	نقائل بعيدة (جنبية أو تأمورية أو عقيدات)
M1a	عقد جنبية أو تأمورية معزولة
M1b	عقيدات رئوية أو نقائل بعيدة خارج التامور والجنب

الجدول (4) : المرحلة الورمية :¹⁶

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

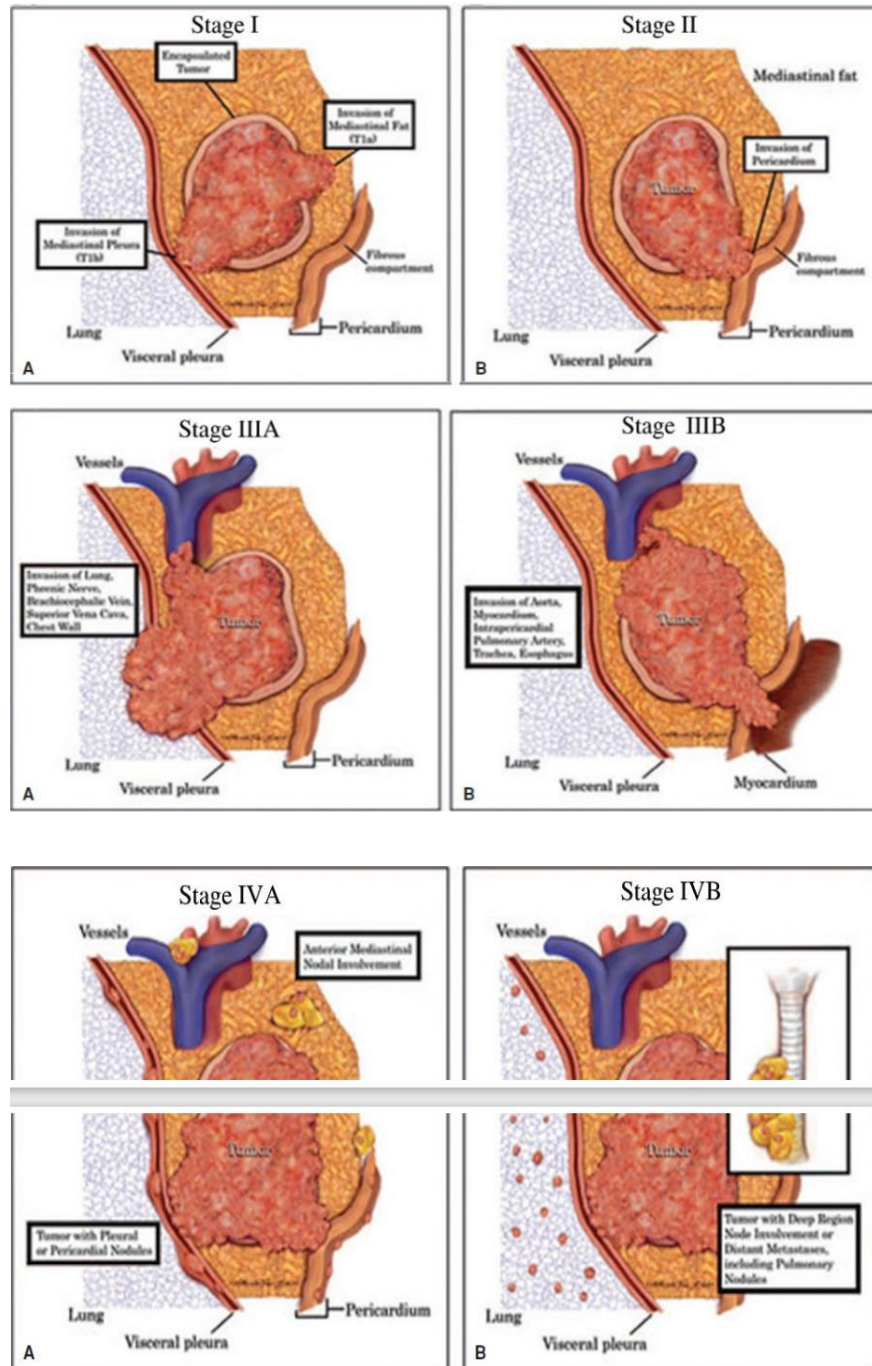
تقريبا تتوزع أورام التيموس في :

40 % في stage I .

25% في stage II or stage III .

10% في stage IVa .

1-2 % stage IVb .



الشكل الترسيمي (3) : توضيح للمراحل الورمية لأورام الثديوس¹⁶

16 : Thymomas

أورام التيموس هي أورام تحتوي على الخلايا الظهارية التيموسية ونسب مختلفة من الخلايا اللمفاوية

وهي أساس التصنيف النسيجي الحالي لأورام التيموس في منظمة الصحة العالمية.

كانت قديماً تقسم إلى أورام لبية Medullar والقشرية Cortical والمختلطة Mixed :

اللبية عادة سليمة تبقى داخل المحفظة ، والقشرية غالباً خبيثة ترتشح إلى المحفظة والعناصر التشريحية المجاورة كالشحم المنصفي والجنب والتأمور والرئة والأوعية ، والمختلطة وسط بينهما ، علامات الخباثة في هذه الأورام هي :
الغزو والارتشاح المجهرى أو العيانى إلى المحفظة أو النسيج المجاورة ، وكذلك وجود نقائل بعيدة داخل أو خارج الصدر والتبدلات الخلوية المجهرية .

أما حديثاً فقد تم تصنيف أورام التيموس من A إلى C على أن تزداد الخباثة مع تقدم المرحلة على الشكل التالي :
النمط A : تتكون الأورام من خلايا ظهارية ببيضوية أو مغزلية الشكل ، بدون أو مع القليل من الخلايا اللمفاوية دون وجود خلايا غير نموذجية .

النمط AB : تتكون هذه الأورام من بؤر من النمط A ممتزجة ببؤر غنية بالخلايا اللمفاوية من النمط B .

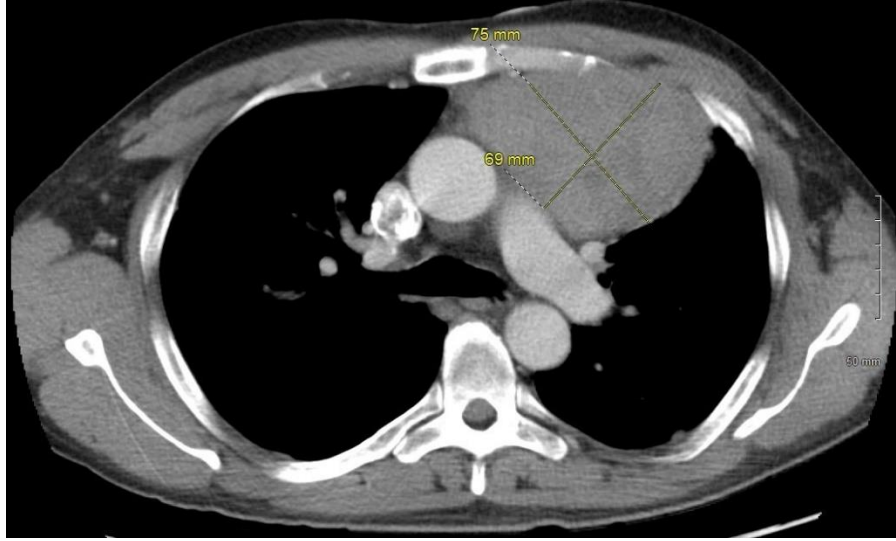
النمط B : يشبه غدة التيموس الوظيفية الطبيعية ويقسم إلى B1,B2,B3 بالاعتماد على نسبة الخلايا الظهارية بالنسبة إلى الخلايا اللمفاوية و وجود تغيرات لانموزجية في الخلايا الظهارية :

- النمط B1 : تشبه غدة التيموس الوظيفية مع غناها بالخلايا اللمفاوية مع بعض المناطق المشابهة ل لب التيموس .

- النمط B2 : غنية أيضا بالخلايا اللمفاوية ، لكن بؤر التمايز اللبي اقل وضوحا أو غائبة أحيانا ، الخلايا الظهارية أكثر عددا وتحتوي على نواة حويصلية.
 - النمط B3 : تتكون بشكل رئيسي من خلايا ظهارية مدورة مع عدد قليل أو بدون وجود خلايا لمفاوية ، قد يوجد خلايا لانموذجية ، وعادة ما يكون هناك بؤر حؤول حرشفية .¹⁶
 - النمط C : هو thymic carcinoma (عدم وجود محفظة) .
- وعادة لا يتم وضع هذه الأنماط وتصنيفها إلا لما بعد الجراحة والاستئصال ، الذي يوضع قراره ويتم الشروع بالجراحة حسب إمكانية الاستئصال الكامل وليس النمط النسيجي له¹⁵

16: Thymic carcinoma

- هي أورام تنشأ على حساب الخلايا الظهارية ولها مظاهر ورمية على مستوى الخلية وتراكيبها .
- تعد أقل شيوعا من التيموما ، وأشيع نمط لها هو squamous cell carcinoma الذي ينشأ بشكل معزول أو على أرضية تيموما سابقة له ، يمكن تمييزها إلى :
- Well-diferentiated : لا وجود للنخر فيه عادة ، مع سيطرة للتكاثر اللبي فيه .
- Poorly-diferentiated : نمو لبّي قليل فيه مع ملاحظة عادة لوجود نقائل أو ارتشاح موضعي .
- من المهم دائما التأكد من أن الورم الحرشفي على حساب مكونات التيموس أو العناصر المجاورة .¹⁶



الشكل الترسيمي (4) : مقطع من طبقي محوري للصدر - يبيدي ورم تيموس كبير في المنصف الأمامي¹⁵

16: Neuroendocrine Tumors

تصنف هذه الأورام إلى أورام منخفضة - متوسطة - عالية الخباثة ، تنشأ على حساب خلايا العرف العصبي الموجودة في التيموس.

كانت سابقا تعتبر نوع من كارسينوما التيموس لكنه الان تعتبر كنوع ورمي مستقل على الرغم من تشابهه معه بالسلوك والصفات .

تشابه صفات الأورام منخفضة الخباثة عالية التمايز (الكارسينويد النموذجي) التي تنشأ على حساب التيموس

صفات الكارسينويد الذي ينشأ في باقي أجزاء الجسم ، وقد يترافق مع وجود النخر بداخله .¹⁶

والأورام المتوسطة الخباثة والتمايز مثل الكارسينويد اللانموذجي.

أما الأورام مرتفعة الخباثة الغير متميزة ك small-cell carcinoma مؤلفة من خلايا صغيرة مدورة زرقاء مترافقة

عادة مع نخر مركزي ، وعادة ما تكون مفرزة للهرمونات العصبية كال ACTH ، كالسيتونين ، غاسترين ،

سوماتوستاتين وهذه الهرمونات تساعد في التمييز بين هذه الأورام وأورام التيموس الأخرى.¹⁶

الجدول (5) : تصنيف أورام التيموس¹⁶ :

Thymoma	Thymic Carcinoma	Thymic Neuroenocrine Tumor
A	Basaloid	Carcinoid tumor Typical Atypical
AB	Mucoepidermoid	Larga cell neuroendocrine
B1	Lymphoepithelioma-like	Small cell carcinoma
B2	Clear cell	
B3	Sarcomatoid	
Micronodular tumor with lymphoid stroma	Adenocarcinoma	
Metaplastic thymoma	Undifferentiated carcinoma	

الأعراض السريرية :

الأورام بطيئة السير مثل أغلب أورام التيموس عادة ما تكون أعراضها غامضة ومخاتلة وموجودة لفترة طويلة من الزمن ، ويمكن تصنيف هذه الأعراض إلى :

- 1 - غير عرضية 37 %
- 2 - وهن عضلي وخيم 34 %
- 3 - أعراض نتيجة الضغط والارتشاح الموضعي 34 %
- 4 - أعراض عامة وجهازية 27 %
- 5 - ألم جداري 18 %
- 6 - سعال 15 %
- 7 - سعال وحرارة ومتلازمة الأجوف العلوي وبحة الصوت ومتلازمات ورمية نسبة قليلة .¹⁵

العمر والجنس :

تتوزع إصابة أورام التيموس في جميع الأورام حيث تم تشخيص هذه للأورام من عمر 8 سنوات حتى عمر 90 عام ، مع ذروتين حودث عادة :

الأولى في عمر 35 - والثانية في عمر ال 70

الأورام المترافقة مع الوهن العضلي الوخيم تميل للحدوث في أعمار أصغر عادة من الأورام بدون وهن .

التوزع بين الجنسين عادة ما يكون متساوي ، مع أرجحية للنساء في الأعمار المتقدمة المصابة بورم تيموس عادة بدون وهن عضلي وخيم .

لذلك لا يفيد هذا التوزع عادة في توقع أو التنبؤ بهذه الأورام .¹⁵

الأمراض المرافقة :

هناك الكثير من الأمراض التي ترافق أورام التيموس والتي تسمى عادة Parathymic Syndromes

(متلازمات نظيرة لأورام التيموس) ، وكما هو معروف فإن الوهن العضلي الوخيم هو أشيع هذه الأمراض والذي

يترافق مع أورام التيموس بنسبة حوالي 45% مع تفاوت حسب الدراسات من (10-67%).

بالمقابل فإن (10-38%) فقط من مرضى الوهن يترافق لديهم المرض مع ورم تيموس ، وهناك العديد من الأمراض

المناعية الأخرى التي من الممكن أن تترافق مع أورام التيموس مثل نقص تصنع الكريات ، نقص غاما غلوبولين الدم

، الذئبة الحمامية الجهازية ، الداء الرثياني وغيره ..

كما لوحظ ارتفاع نسبة حدوث ورم بدئي آخر عند المرضى المصابين بأورام التيموس ، لكن يبقى الوهن العضلي

الوخيم هو أكثر هذه الأمراض ترافقاً مع أورام التيموس والذي يبدو أن له دور مؤثر بشكل كبير في الإنذار ، الأمر

الذي سنتطرق له في دراستنا .¹⁵

المظاهر الشعاعية :

توجد أورام التيموس في المنصف الأمامي، تظهر على الطبقي المحوري بحساسية تصل 97 % على شكل كتلة مدورة او بيضوية ، عادة ما تكون أمام القلب والأوعية الكبيرة ، لكن الأورام الكبيرة ممكن أن تتحرف للأيمن أو الأيسر وصولاً إلى سرة الرئة .

التكلس يوجد عادة بنسبة 10-20 % ، من الممكن التوجه نحو الخباثة أو السلامة شعاعيا بالاعتماد على الحواف المنتظمة أو الشئرة ، ترافق الورم بأي انصباب ، التعزيز المتجانس أو المتغاير على الأشعة.¹⁵

التشخيص النسيجي :

في حالات كثيرة يكون التشخيص السريري للثيموما كافياً ، ك وجود كتلة في المنصف مترافقة مع الوهن العضلي أو بعض الأمراض المناعية الأخرى المرافقة التي تؤكد التشخيص ، ولا حاجة للخزعات هنا .

ومن غير الضروري الحصول على تشخيص نسيجي قبل الجراحة لورم صغير الحجم قابل للاستئصال التام في المنصف الأمامي مع علامات شعاعية توجه للثيموما .

حيث يوجد مبدأ منتشر بكثرة يحذر من أخذ خزعة عند التوجه للثيموما بسبب الخطر من انتشار الورم بالجانب أو على مسير الأبرة الخازعة ، في حين أن العديد من المراكز المختصة تؤكد على ضرورة أخذ الخزعة من كتل المنصف المتوجهين فيها إلى الثيموما قبل الجراحة .

بالمقابل وفي حال غياب أعراض الوهن العضلي من الضروري الحصول على تشخيص نسيجي عند التوجه لتيوموما مع الحاجة للبدء بالعلاج الكيماوي قبل الجراحة أو بحال الشك بكون الورم الموجود لمفوما .

الحصول على تشخيص نسيجي للتيوموما عادة يتم إما عبر FNA (نسبة نجاح حوالي 62 %) أو عبر تنظير المنصف الأمامي (نسبة نجاح حوالي 90 %) أو نادراً عبر تنظير الصدر .¹⁶

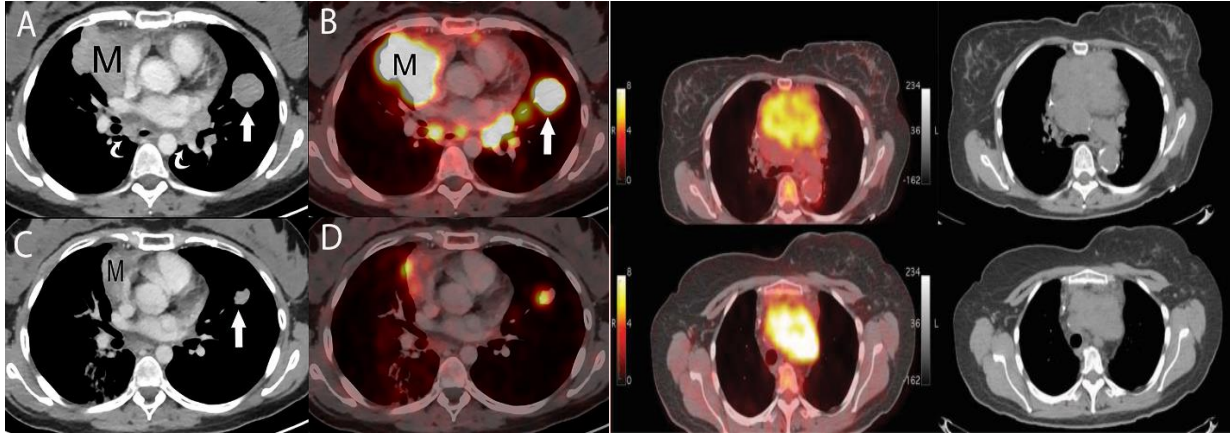
الغزو الموضعي والنقائل :¹⁵

على الرغم من أن أورام التيموس تعد من الأورام بطيئة السير لكنها تميل للغزو الموضعي ، ولديها القدرة على إعطاء نقائل بعيدة :

3/1 الحالات إلى الرئة و3/1 الحالات إلى الكبد .

6/1 الحالات إلى للعظام و6/1 الحالات للكلية أو الدماغ أو نقي العظام .

أما موضعياً فقد ترتشح أورام التيموس بجميع العناصر المجاورة لها ، خاصة الوريد اللاسم له ،الجنب والرئة ، التامور ، العصبين الحجابيين ، الأجوف العلوي وغيره والذي بدوره يشكل تحدي كبير للجراح للوصول إلى جذرية الجراحة .



الشكل الترسيمي (5): مقاطع في الطبقي المحوري تظهر الارتشح الموضعي والنقائل لأورام التيموس¹⁵

العلاج:

أولاً : الأورام بالمراحل الباكرة Early Stage Tumors :

العلاج في المرحلتين الأولى والثانية يعتمد بشكل كلي على الاستئصال الجذري ، الوصول إلى R0 هو الهدف من الجراحة مع محاولة عدم أذية المحفظة ، وعادة ما يتم هذا عبر نشر القص التام في الأورام المركزية ، وفتح الصدر الجانبي في الأورام الراجعة للأيمن أو الأيسر ، أو بالوسائل الحديثة مثل التنظير أو عبر العنق أو بالروبوت لكن ذلك يتطلب خبرة كبيرة ، ويتم به استئصال الورم ك كتلة واحدة مع الشحم المنصفي بين العصبين الحجابيين بسبب احتمال وجود بقايا ورمية في الشحم المنصفي ، وينصح عادة بالمداخل الأقل رضاً في الأورام غير المرتشحة بالجوار بالتصوير الطبقي ، شريطة الكشف الجيد للساحة وتحديد العصبين الحجابيين لتفادي أذية أيأ منها ، وعدم المخاطرة عند وجود الشك بأي ارتشاح محتمل .¹⁶

ثانياً : الأورام المتقدمة موضعياً Locally Advanced Tumors :

باستثناء ال (STAGE Vlb) بسبب وجود نقائل بعيدة أو إصابات لمفاوية ، يعتبر علاج هذه الأورام جراحي، ويبقى

هدف الجراحة هو الوصول إلى R0 ، لذلك ينصح بالمداخل الواسعة كنشر القص وكلامبشيل

الاستئصال الجراحي الناجح لهذه الأورام يعتمد على الدراسة الدقيقة للخيارات الجراحية الممكنة ، التي قد تطلب

استئصال جزء من الرئة أو التامور أو أحد العصبين الحجابيين أو تعويض أحد الأوعية الكبيرة بوصلة صناعية ،

وهناك مؤخراً توصية بالبدا بالعلاج بال neoadjuvant therapies لتحسين فرصة نجاح العلاج وإمكانية

الاستئصال الجراحي ، والذي يشمل العلاجات الكيماوي والشعاعي .

وبحال كانت حواف الاستئصال إيجابية أو مشكوك بها ، عندها ينصح بالعلاج الشعاعي التالي للجرعة.¹⁶

ثالثاً : دور الاستئصال التلطيفي (غير التام) Incompleted :

بحال عدم إمكانية الاستئصال الجذري ، دائماً يكون هناك قلق من فائدة الاستئصال التلطيفي (debulking) ، ومن

استطباب هذا الإجراء من عدمه ، وليس هناك دراسات دقيقة تحدد هذا الاستطباب ، بالرغم من نشر عديد من

الدراسات التي أظهرت تحسن في نسبة البقاء والنكس عند المرضى اللذين خضعوا إلى الاستئصال الجزئي عوضاً

عن الاكتفاء بالخزعة البسيطة ، شرط أن تتبع هذه الجراحة بالعلاج الكيماوي والشعاعي ، وأكدت الدراسات تحسن

إنذار الورم كلما حصلنا على جذرية أفضل بالجراحة ، (R1 أفضل من R2) .

فضلا عن كون هذا الإجراء يعتبر إجراءً تلطيفياً في بعض الحالات .¹⁵

الطرق الجراحية المستخدمة:

1-نشر القص الطولاني التام أو الجزئي :

تعد هي الطريقة الأساسية في استئصال أورام التيموس ، تأمن مدخل واسع يكشف جميع العناصر ويتيح استئصال التيموس بالشكل الأعظمي مع كامل شحم المنصف ، مع كشف جيد للعصبين الحجابيين والوريد اللاسم له ، و في بعض الأورام الصغيرة الحجم خاصة الناشئة على الأقطاب العلوية يمكن إجراء نشر قص جزئي مع القلق من إمكانية تجريف كامل الشحم المنصفي .

2-نشر القص الطولاني التام مع فتح كوشر للعنق :

نستخدم هذه الطريقة في بعض حالات الورم المتقدمة والمرتشحة في العنق والأوعية الكبيرة ، والتي تأمن تعرض جيد لهذه الحالات .

3-استئصال الورم من العنق عبر شق كوشر رقبي :

تقلل مدة البقاء بالمستشفى وتقلل من الاختلاطات ، مضادات الاستطباب لهذه الطريقة هي أورام التيموس الكبيرة (أكبر من 4 سم) ، أو مشاكل تصلبية بالعنق تعيق من فرط البسط المطلوب لهذا الإجراء .

4-فتح الصدر الجانبي :

في بعض الحالات الخاصة عندما يكون الورم راجح بشدة إلى إحدى الجهات ، يمكن استئصاله عبر فتح صدر جانبي علوي .

5-تنظير الصدر : أيضاً في بعض الحالات الخاصة ، بحال كون الورم في المراحل الأولى وغير مرتشح إلى

الأعضاء المجاورة ، يمكن استئصاله بالتنظير والذي يحتاج إلى خبرة كبير جداً .

الوفيات والاختلاطات :15

تصل نسبة الوفاة في بعض الدراسات إلى حوالي 4 % ما بعد الجراحة مع تناقص هذه النسبة بشكل ملحوظ مع تقدم وتطور الطرق الجراحية إلى حوالي 1 %¹⁵.

أما الاختلاطات التالية للجراحة تشكل حوالي 20 % ، حوالي 3/2 هذه الاختلاطات تتضمن ذات الرئة التالية للجراحة والقصور التنفسي وتحريض الوهن العضلي التالي للجراحة .

الاختلاطات الباقية تتضمن إلتان الجرح ، الرجفان الأذيني ، الصمة الرئوية والاختلاطات الخثارية ، والنزف .

النكس:15

تعطي نسبة النكس أفضل وسيلة لتقييم النتائج بعد علاج أورام التيموس ، وتوضح السلوك بطئ السير لأورام التيموس نسبة النكس في المرحلة الأولى تشكل فقط 3 % ، وتزداد مع تقدم المرحلة 16% - 26% للمرحلتين الثانية والثالثة على التوالي ، بينما نسبة النكس في المرحلة الرابعة تشهد تنوعاً كبيراً حسب جذرية الجراحة.

والنمو البطئ لأورام التيموس تتظاهر في طول فترة اللازمة للنكس ، في معدل وسطي حوالي 5 سنوات ، وفترة تتراوح من 3-4 أشهر إلى 10-15 سنة في أغلب الدراسات حسب المرحلة السريرية للورم.

وسجلت حالات حدث فيها النكس بعد 32 سنة من الجراحة . ويبقى النكس الموضعي أشيع بكثير من النكس البعيد ، نصف حالات النكس الموضعي تشمل الارتشاح بالجوف الجنبى والرئة ، ونصفها الآخر في المنصف ، ويشكل الكبد والعظام المكان الأشيع للنقائل البعيدة .

البقاء بعد الجراحة : 16

حسب الدراسات العالمية فإن البقاء التالية للاستئصال الجراحي جيدة.

البقاء ل 5 سنوات تعتبر جيدة حتى لمرضى المرحلة الثالثة والرابعة .

البقاء ل 15 سنة :

البقاء ل 10 سنوات :

78% للمرحلة الأولى .

90% للمرحلة الأولى .

73% للمرحلة الثانية .

70% للمرحلة الثانية.

30% للمرحلة الثالثة .

55% للمرحلة الثالثة .

8% للمرحلة الرابعة (a).

35% للمرحلة الرابعة (a).

❖ الجزء الثاني : الدراسة العملية

الفصل الأول : طرائق البحث وأدواته

هدف الدراسة :

يهدف هذا البحث إلى دراسة النتائج البعيدة للاستئصال الجراحي لأورام التيموس , ودراسة العوامل المؤثرة على الإنذار ومعدلات البقاء والنكس ومقارنتها مع الدراسات العالمية المشابهة للوصول إلى دليل علاجي أفضل في مقارنة هذه الحالات.

تصميم الدراسة ومدتها :

تم إعداد البحث بشكل دراسة راجعة (استعادية) Retrospective Study لسلسلة حالات سريرية Case Series بهدف تقييم النتائج البعيدة للاستئصال الجراحي لأورام التيموس خلال فترة زمنية تبلغ عشرين سنة وتمتد من بداية عام 2000 وحتى نهاية عام 2019، مع فترة متابعة تصل حتى عشرين سنة بعد الجراحة وذلك في شعبة الجراحة الصدرية في المستشفى الوطني الجامعي التابع لجامعة دمشق.

مجموعة الدراسة :

تشمل الدراسة جميع مرضى أورام التيموس الخاضعين للجراحة في المستشفى الوطني بدمشق في الفترة الممتدة من 2000 حتى 2020 والذين تتراوح أعمارهم بين (8-70) سنة وتمت متابعتهم بفترة تتراوح بين (3-20) سنة.

أما معايير الاستبعاد فكانت :

- مرضى أورام التيموس غير المعالجين بالاستئصال الجراحي.
- المرضى اللذين لم يتمكن من متابعتهم أو التواصل معهم.

حجم الدراسة:

شملت الدراسة 140 مريضاً ، 86 منهم ذكور و 54 إناث وهم جميع المرضى الذين خضعوا للجراحة لأورام التيموس في الفترة المدروسة والتي حققت معايير الاشتمال .

البروتوكول المتبع للدراسة:

تمّ جمع المعلومات بالعودة إلى أضاير المرضى وسجلات العمليات وسجلات المتابعة والتواصل المباشر مع المرضى، وتمّ إدراج المعلومات وفق الاستمارة الخاصة بكل مريض التي تتضمن المعلومات الشخصية للمرضى، نوع الورم التيموسي عندهم ، تصنيفه قبل الجراحة ، العلاج المتمم الشعاعي والكيماوي بحال وجوده قبل وبعد الجراحة ، مدة البقاء بعد الجراحة ، وتسجيل حالات النكس عندهم ، وبعد جمع البيانات عولجت بالبرامج الإحصائية (SPSS

v20 و Microsoft Excel 2010)، وحُلِّلت النتائج بالاستعانة بالاختبارات الإحصائية المناسبة لكل متغير من المتغيرات المرتبطة بالمريض، وقد حُدِّد مستوى الدلالة الإحصائية عند قيمة $P \text{ value} < 0.05$.

الميزانية:

لا حاجة لميزانية للدراسة كونها دراسة راجعة.

الاعتبارات الأخلاقية:

لا يوجد مخاطر محدّدة لهذه الدّراسة كونها دراسة راجعة تعتمد على الرّجوع لسجّلات المرضى و لا تشكل أيّ خطورة على المرضى. حيث تمّ أخذ الموافقة للاطلاع على أضاير المرضى وسجلات العمليات ودفاتر المراجعة. أُشير إلى المشاركين في الدراسة برموز في جميع الملفات الرقمية دون تدوين عناوين المشاركين أو أرقام هواتفهم أو أية معلومات تشير إلى الهوية الحقيقية لهم. مع العلم أن الموافقات المستنيرة لجميع المرضى موجودة في أضايرهم مع شرح كامل للطريقة الجراحية المتبعة وغيرها من الطرق المتبعة لتدبير مثل هذه الحالات وفقاً لنظام العمل المعتمد في المشفى.

الاستمارة الخاصة بالبحث العلمي : مرفقة بنهاية البحث

الفصل الثاني : النتائج

2-1- توزيع العينة حسب العمر و الجنس :

شملت العينة 140 مريضاً ، 86 (61.4%) مريضاً منهم كانوا من الذكور ، و 54 (38.6%) مريضاً منهم كانوا من الإناث ، بنسبة 1:1.59 إناث للذكور ، وتراوحت أعمار المرضى بين (8 - 70) ، حيث كان متوسط الأعمار هو 42.34 ، والانحراف المعياري هو 13.1 ، والوسيط (الناصف) هو 41 ، أما المنوال فكان 50 ، وتم ترتيب الفئات العمرية حسب 6 مجموعات كما هو موضح بالمخطط كما هو موضح في الجدول (6) .

الجنس / العمر	ذكر	أنثى	المجموع	النسبة المئوية
أقل من 20 سنة	0	4	4	2.8%
21-30	14	8	22	15.7%
31-40 سنة	32	14	46	32.8%
41-50 سنة	14	12	26	18.5%
51-60 سنة	18	14	32	22.8%
أكبر من 60	8	2	10	7.14%
المجموع	86	54	140	
النسبة المئوية	61.4%	38.6%		

الجدول (6) : توزيع العينة حسب العمر و الجنس

كذلك كان عدد المرضى اللذين تساوي أعمارهن 30 سنة وما دون هو 26 (19%) فقط ، بينما كان عدد المرضى اللذين تفوق أعمارهن ال 30 سنة هو 114 (81%) .

2-2- توزيع المرضى حسب تصنيف مرحلة الورم حسب النسخة الثامنة للتصنيف (TNM) :

كان تصنيف غالبية المرضى المجرى لهم جراحة في المرحلة الأولى وعددهم : 48 مريض ، وأقلهم عدد في المرحلة الأخيرة وعددهم 18 ، بينما عدد المرضى في المرحلة الثانية 40 مريض ، والثالثة 34 مريض ،

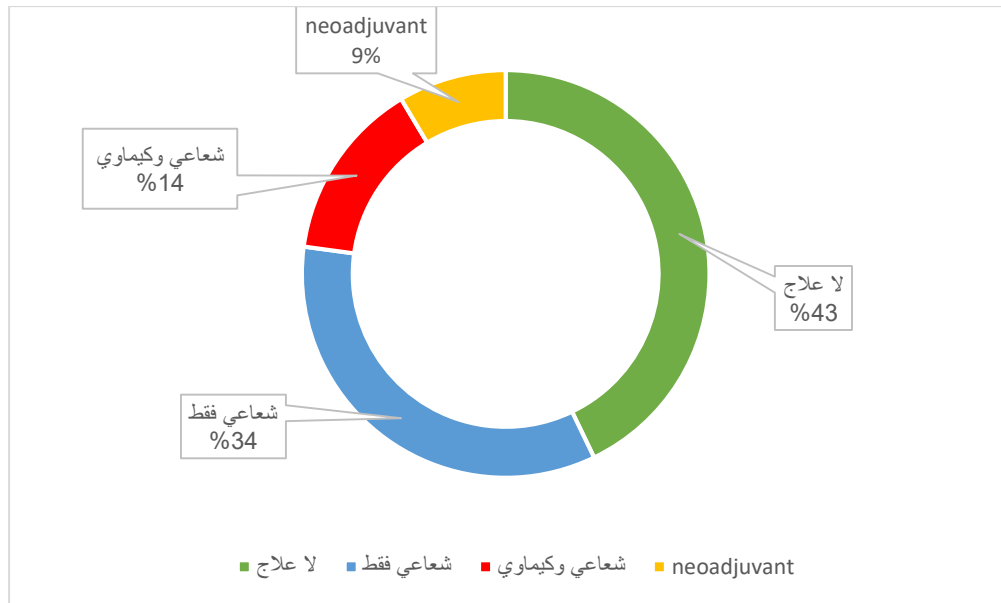
كما هو موضح في الجدول (7) :

مرحلة الورم	Thymic tumors	النسبة المئوية
Stage 1	48	%34.2
Stage 2	40	%28.5
stage 3	34	%24.2
Stage 4	18	%12.8

الجدول (7) : تصنيف المرضى المجرى لهم جراحة حسب مرحلة الورم.

2-3 توزيع المرضى حسب الحاجة للعلاج المتمم (كيميائي و شعاعي أو neoadjuvant) :

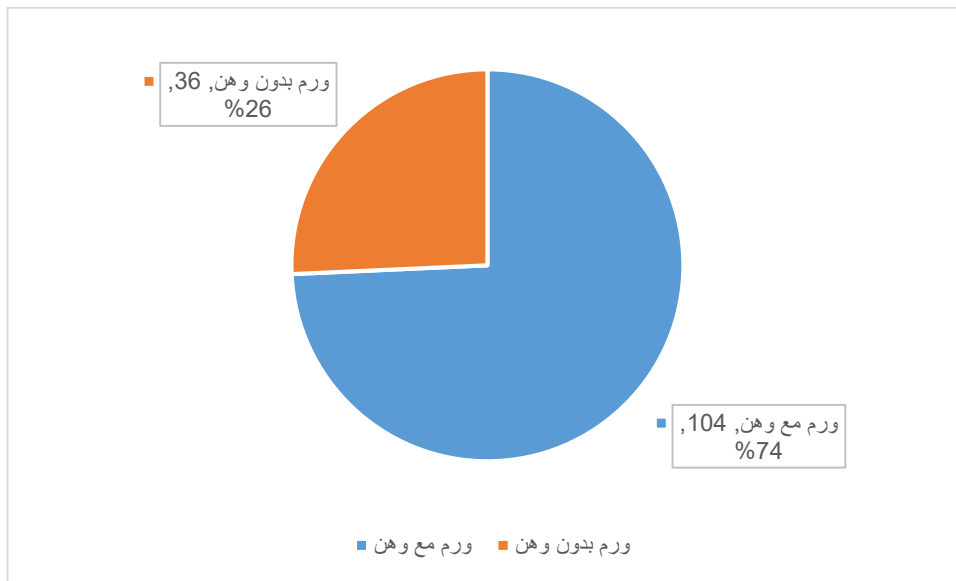
تم توزيع المرضى حسب العلاج المتمم للجراحة ، فتبين أن 43% من المرضى (60 مريض) لم يخضعوا لأي علاج غير الجراحة ، وأن 34 % منهم احتاجوا علاج شعاعي فقط (48 مريض)، وأن 14% احتاجوا علاج شعاعي وكيميائي (20 مريض)، و فقط 12 مريض بنسبة 9% احتاجوا لعلاج قبل الجراحة ، كما هو موضح بالمخطط رقم (1) :



المخطط (1) : توزيع المرضى حسب العلاج المتمم للجراحة

2-4-: توزيع المرضى حسب ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم :

تم توزيع المرضى حسب الفئات العمرية وتترافقها مع الوهن العضلي الوخيم عند المرضى ، وكان عدد المرضى اللذين ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم 104 (74.28%) ، بينما عدد المرضى غير المترافقين مع الوهن العضلي الوخيم 36 (25.71%) ، كما هو موضح بالمخطط (2):



المخطط (2) : يوضح توزيع العينة حسب ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم .

نلاحظ ارتفاع نسبة الترافق بين أورام التيموس والوهن في مرضانا قياساً بالنسب العالمية ، ولكن يعود ذلك إلى دور

الوهن في تشخيص المرض عندنا ، بغياب الكشف الدوري عن الأورام .

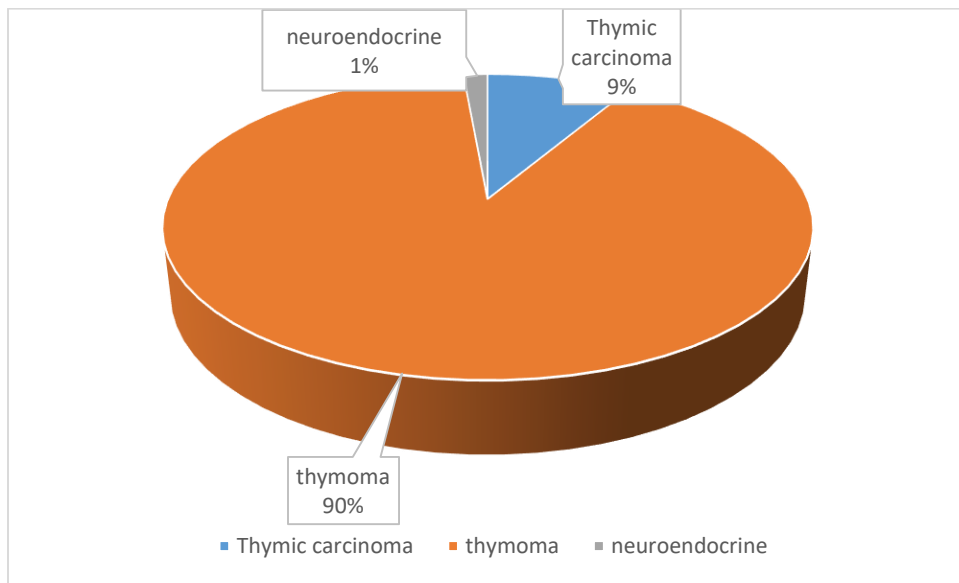
2-5- توزيع مرضى الدراسة حسب نوع الإصابة التيموسية النسيجية:

تم توزيع المرضى حسب نوع الإصابة النسيجية للتيموما ، مع تقسيمهم في الفئات العمرية السابقة ، وكان إجمالي

عدد المرضى المصابين بالتيموما 126 مريض (90%) ، وعدد المرضى المصابين بكارسينوما التيموس 12

مريض (9%) ، وعدد المرضى المصابين بال neuroendocrine هو مريضين فقط بنسبة حوالي 1 % فقط ، كما

هو موضح بالمخطط (3) :



المخطط (3) : توزيع المرضى حسب نوع الإصابة النسيجية .

2-6- توزيع مرضى الدراسة حسب النتائج البعيدة للجراحة:

تم متابعة المرضى المجرى لهم الجراحة لفترة تصل إلى 20 سنة ، وبلغت نسبة البقاء لمدة 5 و 10 و 15 سنة حوالي (84% و 75% و 73%) على التوالي، أما نسب النكس فبلغت أيضاً (7% - 14% - 17%) على التوالي، كذلك نسب الوفاة بلغت (8.5%-10%-10%) على التوالي، كما هو موضح بالجدول (8) :

المدة الزمنية : بالمتابعة	بعد 5 سنوات	بعد 10 سنوات	أكثر من 15 سنة
	البقاء	النكس	الوفاة
البقاء	118 (84.2%)	106 (75.7%)	102 (73%)
النكس	10 (7.1%)	20 (14.2%)	24 (17.1%)
الوفاة	12 (8.5%)	14 (10%)	14 (10%)

الجدول (8) توزيع مرضى العينة حسب النتائج البعيدة للجراحة .

2-7- علاقة الإنذار بمرحلة الورم قبل الجراحة:

تم توزيع المرضى حسب تأثير المرحلة الورمية على الإنذار ، فكان نسبة الاختلافات أقل ما يمكن في stage 1 بنسبة لم تتجاوز الـ 8.3 % بينما بلغت 55 % في الـ stage 4 ، أما المرحلتين الثانية والثالثة فقد بلغت نسبة الاختلافات على التوالي 20% و 46.8% ، فكما يبدو واضحاً ازدادت نسبة الاختلافات مع تقدم مرحلة الورم قبل الجراحة ، وبحساب قيمة الـ P value كانت 0.004 أي أنه لمرحلة الورم قبل الجراحة علاقة إحصائية مهمة ، كما هو موضح بالجدول (9) :

مرحلة الورم بالمتابعة	stage I	stage II	stage III	Stage IV
المجموع الإجمالي	48	40	34	18
البقيا لأكثر من 15 سنة	44 (91.7%)	32 (80%)	18 (53.2%)	8 (45%)
النكس	0	4 (10%)	14 (41%)	6 (33%)
الوفاة	4 (8.3%)	4 (10%)	2 (5.8%)	4 (22%)
نسبة الاختلافات	8.3%	20%	46.8%	55%

الجدول (9) : توزيع المرضى حسب تأثير مرحلة الورم على الإنذار :

وصلت نسبة البقيا لمدة 15 سنة في المرحلة الأولى أعلى قيمة حيث بلغت (حوالي 96%) ، بينما كانت أقلها بالمرحلة الرابعة ولم تتجاوز فيها (45%) .

2-8- علاقة الإنذار بعمر المريض قبل الجراحة :

تم توزيع نتائج المرضى حسب الفئات العمرية السابقة ، حيث حصل الشفاء عند جميع المرضى دون ال 20 عام ، وأعلى نسبة نكس في الأعمار بين (21-30) بنسبة (36.36%) ، بينما أعلى نسبة وفاة كانت في الأعمار بين (51-60) بنسبة (20%) ، وبحساب قيمة P value كانت 0.056 وهذا يدل على أنه لا يوجد للعمر علاقة إحصائية مهمة على الإنذار كما هو موضح بالجدول رقم (10) :

العمر بالمتابعة	أقل من 20	30-21 سنة	40-31	50-41	60- 51	أكبر
	العدد	22	46	28	30	10
البقيا لأكثر من 15	4(100%)	14(63.6%)	38(82.6%)	22(78.5%)	18(60%)	6(60%)
النكس	0	8(36.3%)	4(8.6%)	2(7%)	6(20%)	4(40%)
الوفاة	0	0	4(8.6%)	4(14%)	6(20%)	0
نسبة الاختلاطات	0	36.3%	17.2%	21%	40%	40%

الجدول (10): تم توزيع نتائج الجراحة حسب الفئات العمرية .

2-9- علاقة الإنذار بنوع الإصابة التيموسية النسيجية:

تم توزيع النتائج حسب نوع الإصابة التيموسية ، فكانت نسبة البقاء لأكثر من 15 سنة أعلى بكثير في التيموما السليمة بنسبة حوالي (84%) ، بينما كانت نسبة النكس والوفاة أعلى بكثير في الكارسينوما بنسبة (66.6%) و (16.6%) على التوالي ، وبحساب قيمة P value كانت 0.005 وهو دليل على القيمة الإحصائية لنوع الإصابة التيموسية على الإنذار ، كما هو موضح بالجدول (11) :

نوع الورم بالمتابعة	Thymoma	Thymic carcinoma	neuroendocrine
العدد	126	12	2
البقاء لأكثر من 15	106(84.2%)	2(16.6%)	1(50%)
النكس	13(10.3%)	8(66.6%)	1(50%)
الوفاة	7(5.5%)	2(16.6%)	
نسبة الاختلاطات	15.7%	83%	50%

الجدول (11): توزيع النتائج حسب النمط النسيجي .

2-10- علاقة الإنذار بترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم:

تم توزيع النتائج حسب ترافق الورم مع الوهن أو عدم الترافق ، وكانت نسبة البقيا لأكثر من 15 سنة عند المرضى المترافق الورم عندهم مع الوهن مماثلة تقريبا للمرضى بدون وهن بنسبة بلغت (73%) مقابل (72.22%) بدون وهن ، بينما بلغت نسبة النكس عند المرضى بدون وهن (22.22%) ، و كانت أقل عند المرضى المترافقين مع الوهن بنسبة (15.38%) ، أما الوفاة فكانت أعلى عند المرضى المترافقين مع الوهن بنسبة بلغت (11.53%) مقابل فقط (5.55%) بدون وهن ، وبحساب قيمة ال P value كانت 0.039 أي أن الإصابة بالوهن ذو علاقة إحصائية مهمة ، كما هو موضح بالجدول (12) :

الترافق بالمتابعة	مترافق مع وهن	غير مترافق مع الوهن
العدد	104(74.2%)	36(25.7%)
البقيا لأكثر من 15 سنة	76(73%)	26(72%)
النكس	16(15.3%)	8(22%)
الوفاة	12(11.5%)	2(5.5%)
الاختلافات	26.8%	27.5%

الجدول (12) : توزيع النتائج حسب ترافق الورم مع الوهن :

على الرغم من أن نسبة الاختلافات متماثلة لكن كانت نسبة النكس أقل عند المرضى المترافقين مع الوهن الذي يعلل غالباً بسبب الكشف المبكر عن الورم ، على عكس نسبة الوفاة المرتفعة عند المرضى المترافقين مع الوهن بسبب تشارك الاختلافات الناتجة عن الوهن والورم معاً .

11-2 - علاقة الإنذار بجنس المريض :

تم توزيع النتائج حسب جنس المريض ، وبالدراسة تبين أن نسبة البقيا لأكثر من 15 سنة كانت متقاربة عند الجنسين بنسبة 72% عند الذكور مقابل 70% عند الإناث ، أما نسبة النكس والوفاة فكانت متساوية عند الذكور بنسبة 14% لكل منها ، أما عند الإناث فكانت نسبة النكس مرتفعة وتقدر ب 22.3% ونسبة الوفاة أقل وبلغت 7.5% ، وبحساب قيمة P value كانت 0.06 وهذا يدل على أنه لا يوجد للعمر علاقة إحصائية مهمة على الإنذار كما هو موضح بالجدول رقم (13) :

الجنس	ذكر	أنثى
بالمتابعة		
العدد	86(61.4%)	54(38.5%)
البقيا لأكثر من 15 سنة	62(72%)	38(70.2%)
النكس	12(14%)	12(22.3%)
الوفاة	12(14%)	4(7.5%)

الجدول رقم (13) : توزيع النتائج حسب جنس المريض

الفصل الثالث : مناقشة النتائج

تم دراسة جميع الحالات في الفترة الممتدة من عام 2000 حتى 2020 ، وبعد استبعاد المرضى غير المتابعين لأسباب شخصية أو عدم اكتمال البيانات المتعلقة بدراستنا ، كان إجمالي عدد المرضى المعروفة بياناتهم من قبلنا 140 مريض تم إجراء العمل الجراحي لهم واستئصال ورم التيموس ومتابعتهم لفترة زمنية تمتد من 3 سنوات إلى 20 عام ، وكان عدد الذكور في دراستنا أكبر من الإناث ، حيث بلغ عدد الذكور 86 مريض بنسبة (61%) مقابل 54 مريضاً من الإناث بنسبة (39%) ، حيث كانت نسبة الإناث للذكور 1:1.59 ، وبدراسة تأثير الجنس على الإنذار تبين أن نسبة البقاء لأكثر من 15 سنة كانت متقاربة عند الجنسين بنسبة 72% عند الذكور لدى 62 مريض مقابل 70% عند الإناث لدى 38 مريضة، أما نسبة النكس والوفاة فكانت متساوية عند الذكور بنسبة 14 % لكل منها لدى 12 مريض، أما عند الإناث فكانت نسبة النكس مرتفعة وتقدر ب 22.3% عند 12 مريضة ونسبة الوفاة أقل وبلغت 7.5% عند 4 مريضات فقط ، وبحساب قيمة ال P value كانت تساوي 0.06 وهذا يدل على أنه لا يوجد للجنس علاقة إحصائية مهمة على الإنذار .

وفي متابعات المرضى خلال ال 5 سنوات الأولى تبين حدوث النكس عند 10 مرضى فقط بنسبة (7.1%) ، وحصل الوفاة عند 12 مريض بنسبة (8.5%) و لم يظهر أية مشاكل عند باقي المرضى بنسبة بقاء تجاوزت ال 84% ، وباستمرار المتابعة لمدة 10 سنوات ارتفعت حالات النكس لتحدث عند 20 مريض بنسبة (14.2%) وارتفعت حالات الوفاة إلى 14 مريض بنسبة (10%) وانخفضت نسبة البقاء دون مشاكل إلى (75.7%) عند 106 مرضى ، وحينما تجاوزت المتابعة ال 15 سنة لم يحدث وفيات جديدة لكن نكس 4 مرضى جدد رافعاً نسبة النكس

بعد 15 سنة إلى (17%) عند 25 مريض ، وكان إجمالي نسبة البقيا لأكثر من 15 سنة (73%) عند 102 مريض .

بالنسبة أعمار المرضى فقد تراوحت من 8 سنوات لأصغر مريض مجرى له الجراحة إلى 70 سنة لأكبر مريض تم إجراء الجراحة له ، وتم توزيع الفئات العمرية إلى 6 مجموعات لدراسة انتشار المرض عند هذه الفئات العمرية ، فكانت أكبر نسبة إصابة عند الذكور في الفئة العمرية الممتدة من (31-40) حيث كان عددهم 32 مريض بنسبة (37%) ، بينما كانت أكبر نسبة إصابة للإناث في الفئة العمرية ذاتها بالتساوي مع الفئة العمرية (51-60) بعدد بلغ 14 مريض لكل فئة عمرية بنسبة (25.9%) لكل منها ، أما أقل فئة عمرية للإصابة عند الذكور كانت بالفئة تحت ال 20 سنة بعدم تسجيل ولا إصابة بينما عند الإناث كانت أقل نسبة إصابة بالفئة العمرية أكبر من 60 سنة بنسبة (3.7%) وإصابة مريضين فقط ، أما توزع الإصابة بالفئة العمرية بين (21-30) فقد كانت للذكور والإناث 14 - 8 على التوالي بنسبة (16.27% - 14.8%) لكل منها ، وتوزع الإصابة بالفئة العمرية (41-50) فقد كانت للذكور والإناث 12 - 14 على التوالي بنسبة (16.27%-22.22%) ، كذلك كان عدد المرضى اللذين تساوي أعمارهن 30 سنة وما دون هو 26 مريض بنسبة (19%) فقط ، بينما كان عدد المرضى اللذين تفوق أعمارهن ال 30 سنة هو 114 مريض بنسبة (81%) ، ولم تبدي دراسة توزع الإصابة على الفئات العمرية معلومات إحصائية مهمة أو موجهة أكثر من انتشار الإصابة بالفئات العمرية المتقدمة وتقريبا غيابها عند اليافع والأعمار الصغيرة .

وقد تم دراسة تأثير المرحلة العمرية على النتائج البعيدة ، فقد تجاوزت البقيا ال 15 سنة عند جميع المرضى في المرحلة العمرية دون 20 عام ، أما في المرحلة العمرية بين (21-30) فلم يحصل نكس أو وفاة عند 14 مريض بنسبة بلغت (63.63%) وحدث النكس عند باقي المرضى البالغ عددهم 8 مرضى دون تسجيل أي حالة وفاة عندهم

، وفي المرحلة العمرية (31-40) فلم يحدث النكس أو الوفاة عند 38 مريض بنسبة (82.6%) أما النكس والوفاة فقد حصل بالتساوي عند 4 مرضى بنسبة حدوث حوالي (8.69%) لكل منها ، وفي المرحلة العمرية (41-50) تجاوزت البقيا 15 سنة عند 22 مريض بنسبة بلغت (78.5%) وحدث النكس عند مريضين فقط بنسبة (7%) وتوفي 4 مرضى بنسبة (14.28%) ، وفي المرحلة (51-60) تجاوزت البقيا ال 15 سنة عند 18 مريض بنسبة (60%) أما النكس والوفاة فقد حدث بالتساوي عند 6 مرضى بنسبة (20%) لكل منها ، أما في المرحلة العمرية الأخيرة فوق ال 60 عام فقد تجاوزت البقيا ال 15 سنة عند 6 مرضى بنسبة (60%) ونكس الورم عند 4 مرضى بسبة (40%) ولم تسجل أي حالة وفاة ، وبدراسة العامل الإحصائي P value فقد كانت نتيجته (0.056) أي أكبر من 0.05 وبالتالي يشير إلى عدم أهميته الإحصائية وعدم تأثير المرحلة العمرية على إنذار الورم عند المرضى .

وقد تم توزيع المرضى حسب التصنيف المرحلي لأورام الثدي على التصنيف الثامن لأورام الثدي (TNM) فقد كان عدد المرضى المصنفين في المرحلة الأولى (stage I) : 48 مريض بنسبة تبلغ (34%) وهي النسبة الأكبر ، أما عدد المرضى في المرحلة الثانية : 40 مريض بنسبة تبلغ (28.5%) ، وعدد المرضى في المرحلة الثالثة : 34 مريض بنسبة (24%) ، وكان أقل عدد مرضى هم المصنفين في المرحلة الرابعة : 18 مريض بنسبة (12.8%) ، وهذا يبدي نقص عدد المرضى بانتظام كلما تقدمنا بالمرحلة للورم ، مما يشير إلى التشخيص والتوجه السريري السريع والدقيق والذي انعكس إيجابا على نتائج الجراحة والإنذار في دراستنا من جهة ودور الجراحة المهم في المراحل الأولى لهذه الأورام، حيث تم دراسة تأثير مرحلة الورم على نتيجة العمل الجراحي ، فتبين أنه مرضى المرحلة الأولى قد تجاوزت نسبة البقيا ل 15 سنة عندهم (91%) لدى 44 مريض ، دون حدوث أي نكس ، لكن حدثت الوفاة ل 4 مرضى بنسبة فقط (8.33%)

أما مرضى المرحلة الثاني فقد تجاوزت البقيا ل 15 سنة عند 32 مريض بنسبة بلغت (80%) ، أما النكس والوفاة فقد حدث عند 4 مرضى لكل منها بنسبة (10%) ، وانخفضت نسبة البقيا لأكثر من 15 سنة في مرضى المرحلة الثالثة إلى (53%) عند 18 مريض، بينما ارتفعت نسبة النكس إلى (41.1%) وحدث ل 14 مريض ، وتوفي مريضين بنسبة وفاة (5.88%).

واستمرت نسبة البقيا بالانخفاض لدى مرضى المرحلة الرابع وبلغت فقط (45%) لدى 8 مرضى ، أما نسبة النكس والوفاة فبلغت (22.2%-33.3%) على التوالي بواقع (4-6) مرضى ، وبالتالي نلاحظ انخفاض نسبة النجاح مع تقدم المرحلة الورمية وارتفاع كلا من نسب النكس والوفاة ، وهذه يتفق مع مبادئ جراحة الأورام عامة وأورام الثدي خاصة ، ولدى دراسة قيمة P value فقد بلغت (0.004) وهي أقل من 0.05 وبالتالي فهي ذات قيمة إحصائية مهمة وتأثير مهم ، نستنتج منها التأثير السلبي لتقدم المرحلة الورمية على النتائج البعيدة لاستئصال أورام الثدي .

وقد تم توزيع المرضى حسب العلاج المتم للجراحة ، فبين أن 43% من المرضى (60 مريض) لم يخضعوا لأي علاج غير الجراحة ، وأن 34 % منهم احتاجوا علاج شعاعي فقط (48 مريض)، وأن 14% احتاجوا علاج شعاعي وكيميائي (20 مريض)، وفقط 12 مريض بنسبة 9% احتاجوا لعلاج قبل الجراحة ، وهذا يتوافق مع توزيع المرضى حسب مرحلة الورم قبل الجراحة ، حيث لا يحتاج مرضى المرحلة الأولى لأي علاج غير الجراحة ، ومرضى المرحلة الثانية لا تحتاج لأي علاج غير الجراحة باستثناء العلاج الشعاعي في بعض الحالات عند عدم التأكد من جذرية الجراحة، أما الأورام المتقدمة موضعياً فهي بحاجة إلى علاج متم بعد الجراحة وفي بعض الأحيان إلى علاج neoadjuvant ، ولم نتمكن من دراسة تأثير العلاج المتم على الإنذار كون أنه لا يوجد مرضى لديهم استئصال العلاج المتم ولم يأخذوا العلاج ، وهذا بحاجة إلى دراسة في مراكز ورمية متخصصة بهذا المجال بعد أخذ موافقة المرضى على هذه الدراسة .

وقد تم توزيع المرضى المجرى لهم الجراحة حسب ترافق الورم مع الوهن العضلي الوخيم ، وعند إحصاء الحالات وجدنا في دراستنا ترافق غالبية الحالات المشخصة والمجرى لهم الجراحة مع مرض الوهن ، حيث بلغ عددهم 104 مريض بنسبة بلغت (74.28%) ، أما المرضى غير المترافقين مع الوهن فقد كان عددهم 36 مريض بنسبة (25.71%) ، وعند دراسة تأثير ترافق الورم مع الوهن على الإنذار تبين أن نسبة البقاء لأكثر من 15 سنة حصلت عند 76 مريض من المرضى المترافقين مع الوهن بنسبة بلغت (73%) وهي مشابهة تقريبا لنسبة عند غير المترافقين مع الوهن والتي بلغت (72.22%) بموجب 26 مريضاً، أما النكس عند المرضى المترافقين مع الوهن فقد حدث عند 16 مريض بنسبة حوالي (15%) وهي أقل من نسبة النكس عند المرضى غير المترافقين مع الوهن والتي حدثت عند 8 مرضى بنسبة حدوث بلغت (22.22%) أما بالنسبة للوفاة فكانت أعلى عند المترافقين مع الوهن والتي حصلت عند 12 مريض بنسبة بلغت (11.5%) بالمقابل حدثت فقط عند مريضين غير مترافقين مع الوهن بنسبة (5.55%) ، وعند دراسة قيمة P value كانت 0.039 وبالتالي أقل من 0.05 وهي ذات قيمة إحصائية مهمة ، وقد يعود هذا إلى مساهمة وجود الوهن في دراسة المريض وتشخيصه باكراً وبالتالي عدم التأخير في تشخيص حالته وعلاجه في مرحلة باكراً مما يقلل من احتمال النكس، بالمقابل ازدادت نسبة الوفاة عند المرضى المترافقين مع الوهن بسبب تشارك اختلاطات مرض الوهن مع اختلاطات أورام التيموس.

وعند توزيع المرضى حسب نوع الإصابة النسيجية كانت غالبية الحالات من نوع (Thymoma) وكان عددهم 126 مريضاً بنسبة بلغت (90%) ، أما عدد المرضى المصابين بال (Thymic carcinoma) 12 مريضاً بنسبة حوالي (9%) ، بينما لم يشخص ال neuroendocrine سوى عند مريضين فقط بنسبة حوالي 1% ، وتم دراسة تأثير النوع النسيجي على الإنذار ، فتجاوزت البقاء لأكثر من 15 سنة عند 106 مرضى من المرضى المصابين بال

thymoma بنسبة بلغت حوالي (84%) وهي النسبة الأعلى أما النكس والوفاة في هذا النمط النسيجي فقد كان عدد المرضى 13 و 7 مرضى على التوالي بنسبة (10.3 % - 5.5%) على التوالي ، أما بالنسبة للـ thymic carcinoma فقد تجاوزت البقيا الـ 15 سنة عند مريضين فقط بنسبة (16.6%) وهي نفس عدد ونسبة المرضى المتوفيين أما النكس فكان له النصيب الأكبر من المرضى عند 8 مرضى بنسبة حوالي الـ (66%) ، أما مرضى neuroendocrine فقد نكس مريض واحد ومريض تجاوز البقيا عنده الـ 15 سنة بنسبة 50% لكل منها وبحساب قيمة الـ P value كانت قيمتها 0.005 أي أقل من 0.05 وهي بالتالي ذات قيمة إحصائية ، وهذا يتوافق مع ارتفاع مع نسبة النكس والوفاة في الأمراض الورمية الخبيثة قياسا مع الأورام السليمة أو الأقل خبثاً .

الفصل الرابع

مقارنة النتائج مع عدد من الدراسات العالمية

تم مقارنة دراستنا مع عدد من الدراسات العالمية المشابهة لها والمنشورة في المجلات العالمية :

أولاً : دراسة السيد Bulent Kocer وزملاؤه (تركيا) :

وهي دراسة نشرت في مجلة Asian Cardiovascular & Thoracic Annals في عام 2018 وكانت بعنوان :

Long-term survival after R0 resection of thymoma

ثانياً : دراسة السيد Hao Fu وزملاؤه (الصين) :

وهي دراسة نشرت في مجلة official journal of the society of surgical oncology في عام 2015 وكانت

بعنوان :

Long-Term Survival After Surgical Treatment of Thymic Carcinoma: A Retrospective

Analysis from the Chinese Alliance for Research of Thymoma Database

ثالثاً : دراسة السيد Najib Safieddine وزملاؤه (كندا) :

وهي دراسة نشرت في مجلة journal of thoracic oncology في عام 2014 وكانت بعنوان :

Prognostic Factors for Cure, Recurrence and Long-Term Survival After Surgical
Resection of Thymoma

رابعاً : دراسة السيد Shinji Shinohara وزملاؤه (اليابان) :

وهي دراسة نشرت في مجلة Asian journal of surgery في عام 2012 وكانت بعنوان :

Results of surgical resection for patients with thymoma according to World Health
Organization histology and Masaoka staging

خامساً : دراسة السيد Michael Ried وزملاؤه (ألمانيا) :

وهي دراسة نشرت في مجلة Thorac Cardiovasc Surg في عام 2011 وكانت بعنوان :

Surgical resection of thymoma still represents the first choice of treatment

ويبين الجدول (14) التالي مقارنة بين الدراسات المرجعية ودراستنا من حيث البيانات الأساسية للعينات في كل دراسة

المقارنة	دراسة	دراسة Bulent Kocer	دراسة Hao Fu	دراسة Najib Safieddine	دراسة Shinji Shinohara	دراسة M.Ried
	عام 2018	عام 2015	عام 2014	عام 2012	عام 2011	
عدد أفراد العينة	140	62	329	262	52	42
النطاق الجغرافي	سوريا	تركيا	الصين	كندا	اليابان	ألمانيا
المجال العمري	70-8	62-32	80-7	86-16	76-19	86-34
متوسط الأعمار	42.34	47.26	52	55	60.5	50.4
نسبة الذكور	%61	%45	%67	%44.5	%48	%52
نسبة Thymic carcinoma	%9	0	%100	%7.5	0	%8.7
البقاء ل 5 سنوات	%84.2	%85.36	%67.1	%95	لم يذكر	%87.8
البقاء ل 10 سنوات	%75	%78.2	%47.9	%91	86%	لم يذكر
نسبة النكس	%17	%14.5	%24	%4.5	%7.69	%13
المراحل البكرة I+II	%62.8	%87	%21.2	%76	%84	%65
الترافق مع الوهن	%74.28	%27.41	%4.2	%39	%32.69	%39.1

كان عدد أفراد العينة في دراستي Hao Fu و Najib Safieddine كبير حيث بلغ (262-329) على التوالي ، أكبر من عينة دراستنا البالغة 140 ومن باقي الدراسات التي كان عدد أفرادها قليل نسبياً ، وظهر متوسط الأعمار في دراستنا أقل من جميع الدراسات حيث بلغ 42.34 عام في حين تراوح متوسط الأعمار في باقي الدراسات من (47.26-60.5) عام ، والذي قد يعزى إلى الارتفاع الكبير في نسبة ترافق الورم مع الوهن في دراستنا والبالغ 74.28% والأعلى بشكل ملحوظ من باقي الدراسات والذي لم تزيد فيه نسبة الترافق عن 39.1% ، وقد يكون سبب ارتفاع نسبة الترافق مع الوهن في دراستنا بسبب دور الوهن في تشخيص أورام التيموس وغياب الاستقصاءات الدورية لدينا لكشف هذه الأورام المعزولة في المراحل الأولى الجراحية .

-وفي مقارنة نسبة المراحل الجراحية الأولى للورم خلال الجراحة تبين توافق نسبة هذه المراحل الأولى في دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة ، مع ارتفاع نسبة المراحل الجراحية الأولى بشكل كبير في دراستي Bulent Kocer و Shinji Shinohara وبلغت (84-87%) على التوالي ، كونهم لم يدرسوا مرضى thymic carcinoma عكس Hao Fu والذي اقتصر دراسته على هذه الأورام الخبيثة فانخفضت النسبة إلى 21.2%.

أما توزيع الذكور فكان مشابه للدراسات العالمية والذي بلغ 61% في حين تراوحت باقي الدراسات من (45-67%)

وفي دراسة نسبة النكس لدينا أيضاً كانت مشابهة للدراسات العالمية المدروسة باستثناء دراسة Hao Fu والذي ارتفعت نسبة النكس في دراسته لـ 24% كون دراسته اقتصر على الأورام الخبيثة

وفي دراسة نسب البقيا لمدة (5-10) أعوام تبين التوافق الكبير بين نتائج دراستنا وباقي الدراسات مع ملاحظة انخفاض نسبة البقيا في دراسة السيد Hao Fu لذات السبب كون دراسته اقتصر على الأورام الخبيثة .

الفصل الخامس: محدّدات الدّراسة

من أهم محدّدات الدّراسة الحالية هو التسرب الكبير في أعداد المرضى المتابعين خلال فترة الدّراسة وعدم الالتزام بتوصيات المراجعة والزيارة الدورية، أو بنتيجة التشريح المرضي في بعض الأحيان وهذا أدى إلى تضاعف في عدد العينة المدروسة بمرور الزمن وعدم القدرة على الحصول على البيانات اللازمة الخاصة بنتائج المتابعة بسبب تعذّر التواصل مع القسم الأعظم من المرضى، كون الدّراسة راجعة ومضى عليها فترة طويلة من الزمن.

الفصل السادس: الخلاصة والتوصيات

أولاً : يعد العلاج الجراحي هوي العلاج الأنجح لأورام التيموس ، ويعطي نتائج من البقيا ممتازة خاصة في المراحل الأولى من الأورام وبحال التزام المريض بالعلاج المتمم .

ثانياً : الجراحة في المراحل الأولى من الورم تحمل أملاً كبيراً بنسبة بقيا عالية جداً ، وتتأثر بشدة بنوع الورم النسيجي لكنه لم يثبت بالدراسة أي تأثير لعمر المريض أو جنسه على الإنذار ، بينما كان للوهن دور مهم في الكشف المبكر عن الأورام وبالتالي انخفاض نسبة النكس عندهم ، غير أن نسبة الوفيات مرتفعة بسبب تشارك اختلاطات الوهن والورم معاً.

ثالثاً : التأكيد على الدراسة الشعاعية الجيدة قبل الجراحة لنفي وجود نقائل بعيدة أو ارتشاح موضعي كبير يشكل عائق أمام الحصول على جذرية كافية تضمن نتائج جيدة للجراحة .

رابعاً : التأكيد على برامج الكشف الدوري عن الأورام ، وعدم التهاون في طلب الاستقصاءات اللازمة عند الشك بوجود أي كتلة منصفية ، لما للتشخيص الباكر من دور كبير في تحسين الإنذار .

خامساً : ينصح بإجراء دراسات جديدة عن دور ال VATS في أورام التيموس ومقارنة نتائجه مع الجراحة المفتوحة وخاصة في المراحل الأولى لما للتنظير من أهمية في تقليل الرض الجراحي ومدة الجراحة وبالتالي الاختلاطات حول الجراحة .

References:**المراجع:**

- 1 – Koçer B, Kaplan T, Günal N, Koçer BG, Akkaş Y, Yazkan R, Dural K, Kulaçoğlu S, Han S. Long-term survival after R0 resection of thymoma. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2018 Jul;26(6):461–466. doi: 10.1177/0218492318778634. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29945456.
- 2 – Conforti F, Pala L, Giaccone G, De Pas T. Thymic epithelial tumors: From biology to treatment. Cancer Treat Rev. 2020 Jun;86:102014. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102014. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32272379.
- 3 – Fu H, Gu ZT, Fang WT, Fu JH, Shen Y, Han YT, Yu ZT, Li Y, Tan LJ, Pang LW, Chen KN. Long-Term Survival After Surgical Treatment of Thymic Carcinoma: A Retrospective Analysis from the Chinese Alliance for Research of Thymoma Database. Ann Surg Oncol. 2016 Feb;23(2):619–25. doi: 10.1245/s10434-015-4825-4. PMID: 26474558.
- 4 – Kemper M, Moradzadeh M, Bellon E, Bahar AS, Grotelüschen R, Reeh M, Izbicki JR, Bachmann K. A single-center experience: management of patients with thymic

epithelial tumors. *World J Surg Oncol*. 2020 Aug 13;18(1):202. doi: 10.1186/s12957-020-01988-4. PMID: 32791986; PMCID: PMC7427055.

5 – Knetki-Wróblewska M, Kowalski DM, Olszyna-Serementa M, Krzakowski M, Szołkowska M. Thymic epithelial tumors: Do we know all the prognostic factors? *Thorac Cancer*. 2021 Feb;12(3):339–348. doi: 10.1111/1759-7714.13750. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33386778; PMCID: PMC7862797.

6 – Fiorelli A, D'Andrilli A, Vanni C, Cascone R, Anile M, Diso D, Tassi V, Vannucci J, Serra N, Puma F, Rendina EA, Venuta F, Santini M. Iterative Surgical Treatment for Repeated Recurrences After Complete Resection of Thymic Tumors. *Ann Thorac Surg*. 2017 Feb;103(2):422–431. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.08.086. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27825684.

7 – Safieddine N, Liu G, Cuningham K, Ming T, Hwang D, Brade A, Bezjak A, Fischer S, Xu W, Azad S, Cypel M, Darling G, Yasufuku K, Pierre A, de Perrot M, Waddell T, Keshavjee S. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2014 Jul;9(7):1018–1022. doi: 10.1097/JTO.0000000000000215. PMID: 24926546.

- 8 – – Tian W, Sun Y, Wu Q, Jiao P, Ma C, Yu H, Huang C, Tong H. Surgical outcomes of 215 patients with thymic epithelial tumors: A single-center experience. *Thorac Cancer*. 2020 Jul;11(7):1840–1847. doi: 10.1111/1759-7714.13464. Epub 2020 May 8. PMID: 32384230; PMCID: PMC7327686.
- 9 – Okereke IC, Kesler KA, Freeman RK, Rieger KM, Birdas TJ, Ascioti AJ, Badve S, Nelson RP, Loehrer PJ. Thymic carcinoma: outcomes after surgical resection. *Ann Thorac Surg*. 2012 May;93(5):1668–72; discussion 1672–3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.01.014. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22421590.
- 10 – Kanzaki R, Kanou T, Ose N, Funaki S, Shintani Y, Minami M, Kida H, Ogawa K, Kumanogoh A, Okumura M. Long-term outcomes of advanced thymoma in patients undergoing preoperative chemotherapy or chemoradiotherapy followed by surgery: a 20-year experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Mar 1;28(3):360–367. doi: 10.1093/icvts/ivy276. PMID: 30256943.
- 11 – Shinohara S, Hanagiri T, So T, Yasuda M, Takenaka M, Nagata Y, Shimokawa H, Nakagawa M, Uramoto H, So T, Tanaka F. Results of surgical resection for patients with thymoma according to World Health Organization histology and Masaoka staging.

Asian J Surg. 2012 Oct;35(4):144–8. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.08.005. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23063086.

12 – Ried M, Guth H, Potzger T, Diez C, Neu R, Schalke B, Hofmann HS. Surgical resection of thymoma still represents the first choice of treatment. Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Mar;60(2):145–9. doi: 10.1055/s-0030-1271010. Epub 2011 Jun 20. PMID: 21692020.

13 – Ruffini E, Huang J, Cilento V, Goren E, Detterbeck F, Ahmad U, Appel S, Bille A, Boubia S, Brambilla C, Cangir AK, Falkson C, Fang W, Filosso PL, Giaccone G, Girard N, Guerrera F, Infante M, Kim DK, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Rami-Porta R, Rimner A, Simone CB 2nd, Asamura H; Members of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee and of the Advisory Boards, and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for a Stage Classification for the Forthcoming (Ninth) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. J Thorac Oncol. 2023 Dec;18(12):1655–1671. doi: 10.1016/j.jtho.2023.09.002. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37689391.

14 – Girard N, Merveilleux Du Vignaux C, Molina T, Besse B, Rythmic R. Tumeurs thymiques [Thymic tumors]. Rev Prat. 2017 Apr;67(4):430–434. French. PMID: 30512890.

15 –Frank C.Detterbeck,Alden M.paraons. Thymic Tumors: A Review of current diagnosis Classification.And Treatment. In : G. Alexander Patterson, Joel D. Cooper, Jean Deslauriers, Antoon E, James D. Luketich TWR (ed) **PEARSON'S THORACIC AND ESOPHAGEAL SURGERY.** Philadelphia: Elsevier Inc., 2008,PP (1589 –1614) .

16 – Usman Ahmad ■ James Huang . Tumors of the Thymus. In : Joseph LoCicero III, MD , Richard H. Feins, MD , Yolonda L. Colson, MD, PhD , Gaetano Rocco, MD, FRCSEd **Shields GENERAL THORACIC SURGERY .** Philadelphia: (8th edition , volume two) 2019 4223 – 4246

الاستمارة الخاصة بالبحث العلمي:

رقم الاستمارة :

بيانات المريض : الاسم : العمر : الجنس : المهنة : سكن :
 هاتف : رقم الإضابة : تاريخ الجراحة :
 الاعراض السريرية : ألم : زلة : سعال : نقص وزن : أعراض
 وهن :

التشخيص بواسطة : خزعة : كتلة منصف مترافقة مع وهن :

التصنيف النسيجي : thymoma : thymic carcinoma :neuroendocrine :

الترافق مع الوهن العضلي الوخيم : نعم : لا :

موجودات الطبقي المحوري : حجم الورم : عقد : نقائل :

مرحلة الورم حسب تصنيف **TNM** النسخة الثامنة :

: Stage I

: Stage II

: Stage III

: Stage IV : a : b

جذرية الجراحة : R0 : R1 : R2

علاج متمم : كيمياوي : شعاعي : Neoadjuvant

المتابعة التالية للجراحة :

مدة المتابعة : البقيا : النكس : الوفاة : سبب الوفاة :

Abstract:

Background and aim of the research: Despite the many studies on thymic tumors and the factors affecting their prognosis, there is still an urgent need for more studies to determine the prognosis of the disease and to better know the factors affecting it. Our mission was to study the long-term outcomes of thymic tumors after surgical resection to transfer our experience in approaching and surgery of these tumors and compare it with similar international studies to reach new recommendations that contribute to developing knowledge about surgical treatment of these tumors, and the factors affecting the success of these surgeries and the likelihood of relapse and death in them.

Methods: A retrospective study of a series of clinical cases including 140 patients who underwent resection of thymic tumors that were present in them by different methods and approaches while maintaining the same goals, at the National Hospital in Damascus during the period between 2000 and 2020, with a follow-up period of up to 20 years.

Results: After collecting and analyzing the data via statistical programs, the number of males was 86 patients compared to 54 female patients. The majority of patients were between 31 and 40 years old, about 33%, and the maximum percentage of tumors (

reached 90%) was diagnosed as thymoma, compared to 9% for thymic carcinoma and only two cases were neuroendocrine.

The survival rate for 5, 10 and 15 years was (84% – 75% 73%), respectively, while the relapse rate for this period was also (7% – 14% – 17%), respectively.

The death rate was (8.5% – 10% – 10%), respectively.

Conclusion: There was a clear and significant effect of the association of the tumor with Myasthenia Gravis , the histological type of the tumor and the tumor stage before surgery on the long-term prognosis of surgery, while there was no statistical significance for the patient's gender or age before surgery on the long-term prognosis of the tumor.

Keywords: Thymic tumors, surgical resection, influencing factors, long-term results

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery**



**Assessment of long-term outcomes for thymic tumors after
surgical resection**

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the postgraduate certificate in Thoracic Surgery**

By : Komai Ayman Alisame

Supervisor

Prof. Dr. Nizar Abbas

2025