

THYMOM

*MUDr. Jana Kaplanová, prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc.,
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN, Brno*

Thymom patří mezi zřídka se vyskytující nádorová onemocnění. Sdělení se zabývá diagnostikou a léčbou nemocných s tímto nádorovým onemocněním.

Definice

Thymom je nádor uložený v horním předním mediastinu, který vzniká maligní transformací epitelálních buněk thymu. Jedná se o pomalu rostoucí tumor, který většinou netvoří vzdálené metastázy.

Epidemiologie

Nádory thymu patří mezi vzácně se vyskytující onemocnění. V roce 1998 činila incidence v České republice 0,1 případů na 100 tisíc obyvatel. Mezi pohlavími není významný rozdíl ve výskytu nádorů thymu.

Dle zahraničních údajů představují tyto nádory 0,2–1,5 % ze všech nádorových onemocnění.



Etiologické faktory

Přímá etiologická souvislost se zevními faktory nebyla prokázána a endogenní vlivy vedoucí ke vzniku thymomu nejsou známy.

SYMPTOMY NEMOCI

Lokální symptomy

Vlastní nádorová masa může infiltrovat nebo utlačovat okolní struktury v předním mediastinu. Lokální šíření tumoru může způsobovat bolest, kašel, dušnost, syndrom horní duté žíly, chraptot v důsledku parézy *nervus recurrentis*. Nekrózy uvnitř tumoru mohou způsobovat krvácení.

Paraneoplastické příznaky

Thymom vede až v 71 % případů k rozvoji přidružených autoimunitních nemocí, endokrinologických a systémových onemocnění (hypogamaglobulinemie, aplazie červené krevní řady, lupus erytematoses, revmatoidní artritida, nemoci štátnice). Nejčastějším paraneoplastickým syndromem je *myasthenia gravis*. Vyskytuje se u 30–50 % pacientů s thymomem. Častější je výskyt u žen. Jedná se o autoimunitní onemocnění, při kterém dochází k tvorbě autoprotilátek proti postsynaptickému nikotin acetylcholinovému receptoru nervosvalové junkce. Dominujícím příznakem je postupný vznik svalové slabosti.

U téměř 15 % pacientů s diagnostikovaným thymomem byl zaznamenán vznik sekundárních tumorů. Ve spojitosti s thymomem byly popsány následující malignity: Kaposiho sarkom, mnohočetný myelom, akutní leukemie, non-hodgkinský lymfom, sarkomy a jiné karcinomy (plicní, kolorektální).

DIAGNOSTIKA

Fyzikální vyšetření

Klinické projevy thymomu jsou zřejmé až při značně pokročilé chorobě. Podezření na thymom bychom měli získat spíše z anamnestických příznaků kašle, dušnosti, bolesti hrudníku, na které si pacienti stěžují dříve, než vzniknou následující projevy: při syndromu horní duté žíly je patrný otok krku (Stokesův límec), lehká cyanóza rtů, dutiny ústní a očních spojivek, kůže obličeje, krku a horní poloviny krku, rozšířené a výrazně vystupující žíly na hlavě, krku, pažích a horní části hrudníku. Při útlaku průdušnice poslechem zjišťujeme stridorózní dýchání.

Zobrazovací vyšetření

Asi u poloviny pacientů se thymom diagnostikuje jako „náhodný nález“ při zobrazovacím vyšetření hrudníku. K posouzení velikosti primárního tumoru a jeho šíření do okolních cév, perikardu nebo plicního parenchymu je vhodným vyšetřením CT nebo MRI hrudníku.

Histologická verifikace

Thymomy nejsou jediným typem nádorů vyskytujících se v předním mediastinu. V mediastinu se mimo thymomů mohou vyskytovat i jiné patologické rezistence různých typů. Lze se setkat s jinými primárními nádory, nádorovými metastázami, zánětlivými procesy, cystami a herniemi. K jednoznačnému potvrzení diagnózy je nezbytné provést histologické vyšetření tkáně. Tkáň k vyšetření lze získat transbronchiální biopsií nebo chirurgickým zákrokem.

Laboratorní vyšetření

U pacientů s resekalitelným onemocněním jsou laboratorní vyšetření součástí interního předoperačního vyšetření. U neoperabilních pacientů je indikováno vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu,

biochemické vyšetření krve. Při podezření na současně se vyskytující myasthenii gravis může být diagnostickým testem tohoto autoimunitního onemocnění vyšetření protilátek proti acetylcholinovému receptoru (Anti-AChR).

Klinická stadia

Na základě diagnostických vyšetření lze určit stupeň pokročilosti onemocnění. Pro thymom nebyl definován systém TNM klasifikace a používá se dělení podle Masaoky. Nejdůležitějším kritériem stagingového systému je ohraničení nádorů vůči okolí nebo jeho šíření do okolí přes pouzdro. Stadia thymomu podle Masaoky jsou uvedena v tab. 1.

Tab. 1. Klinická stadia thymomu definovaná Masaokou

Stadium	Charakteristika
I	makroskopicky kompletně opouzdřený nádor, mikroskopicky bez kapsulární invaze
II	makroskopicky invaze do okolní tukové tkáně nebo mediastinální pleury, mikroskopicky kapsulární invaze
III	makroskopicky invaze do sousedních orgánů (perikard, velké cévy, plíce)
IVa	rozsev na pleuru nebo perikard
IVb	lymfogenní nebo hematogenní metastázy

Léčba thymomu

Chirurgická resekce je u nemocných s thymomem základním kurativním postupem. Radikální chirurgické odstranění thymomu umožňuje dlouhodobé přežívání pacientů. Resekabilita tumoru závisí na rozsahu nemoci v době stanovení diagnózy a celkovém klinickém stavu pacienta. O radioterapii lze uvažovat jako o vhodné alternativě pokud je operace primárního tumoru v nízkém stadiu z jakýchkoliv důvodů kontraindikována.

Není-li radikální resekce možná z důvodu pokročilosti primárního nádoru nebo celkového stavu nemocného, je vhodné uvažovat o aplikaci chemoterapie, radioterapie nebo kombinaci obou léčebných modalit. Volba jednotlivých metod je obvykle individuální se zřetelem k celkovému stavu pacienta. Thymom je radiosenzitivní nádor. Radioterapii lze použít v léčbě všech stadií onemocnění. Další indikací je následná radiotherapie po resekci lokálně pokročilého thymomu – adjuvantní radiotherapie, která snižuje riziko recidiv a zlepšuje čas do progresu u invazivních nádorů ve stadiích III–IVa. Systémová chemoterapie je metodou využívanou v léčbě lokoregionálně pokročilých a generalizovaných thymomů. Byla používána monoterapie i kombinovaná léčba. V monoterapii byla používána tato cytostatika: doxorubicin, cisplatin, cyklofosamid, kortikosteroidy.

Prognóza

Je znám případ, kdy byla recidiva thymomu zaznamenána až za 32 let po resekci primárního tumoru. Proto je doporučováno u nemocných po radikální resekci primárního thymomu doživotní sledování.

Dlouhodobá prognóza se u individuálních nemocných liší. Za jeden z nejdůležitějších nezávislých prognostických faktorů dlouhodobého přežití a rizika recidivy je považováno stadium nemoci. Pětileté přežití v závislosti na stadiu je > 90 % pro stadium I, 86 % pro stadium II, 70 % pro stadium III a 50 % pro stadium IV.

Myasthenia gravis není sama o sobě považována za nepříznivý prognostický faktor, který by zhoršoval dlouhodobé přežití.

Za nejdůležitější prognostický faktor lze považovat možnost provedení radikální resekce primárního tumoru, což přímo souvisí se stadiem nemoci v době stanovení diagnózy.

Oldham HN, Sabiston DC: Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987, 44, 229 • Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ: Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 106, 67 • Rosai J: *Histological Typing of Tumours of the Thymus*. New York 1999, NY: Springer-Verlag, 2nd ed. • Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981, 48, 2485 • Okumura M, Ohta M, Tateyama H et al.: The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94 (3), 624–632, 2002 • Gamondes JP, Balawi A, Greenland T et al.: Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991, 5, 124 • Patterson GA: Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992, 4, 39 • Cameron RB, Loehrer PJ Sr, Thomas CR Jr: Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 845–858 • Rendina EA, Venuta F, Ceroni L et al.: Computed tomographic staging of anterior mediastinal neoplasms. *Thorax* 43 (6), 441–445, 1988 • Sperling B, Marschall J, Kennedy R et al.: Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. *Can J Surg* 46 (1), 37–42, 2 • Camera L, Brunetti A, Romano M et al.: Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999 Oct; 31 Suppl 2, 57–62 • Sasaki H, Ide N, Fukai I et al.: Gene expression analysis of human thymoma correlates with tumor stage. *Int J Cancer* 2002, 101, 342 • Johnson S, Eng T, Giaccone G and Thomas C Jr.: Thymoma: Update for the New Millennium. *Oncologist*, June 1, 2001, 6(3), 239–246 • Leblanc J, Wood D: Diagnosis of mediastinal masses. In: Wood DE, Thomas CR Jr, eds. *Mediastinal Tumors: Update 1995*, Medical Radiology-Diagnostic Imaging and Radiation Oncology. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1995, 1–10

Literatura: Klener P: *Klinická onkologie*. Praha 2002, Galén • Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C et al.: Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 8 (8), 1419–1423, 1990 • Davis RD,