

THYMOM V KLINICKÉ PRAXI

MUDr. Ladislav Slováček¹, prof. MUDr. Ladislav Jebavý, CSc.¹, prof. MUDr. Jaroslav Kačerovský, CSc.¹

Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové¹

Autoři popisují problematiku thymomu v klinické praxi, jeho diagnostiku, klinický obraz a léčebné možnosti. V neposlední řadě popisují diferenciální diagnostiku nádorů mezihrudí.

Úvod

Lymfopoetická tkáň v lidském organizmu je členěna na primární (centrální) a sekundární (periferní). Primární lymfopoetická tkáň zahrnuje thymus a kostní dřeň, sekundární lymfopoetická tkáň lymfatické uzliny a slezinu. Thymus je lymfopitelální orgán s typickými Hassalovými tělísky, uložený retrosternálně v předním mediastinu. Je tvořen dvěma substancemi, substantia corticalis a substantia medullaris. Podkladem kůry i dřeně je síť (reticulum), jež je vyplněna lymfocyty. Hlavní funkcí thymu je produkce thymus dependentních lymfocytů kolonizujících právě lymfatické uzliny a slezinu. Tyto lymfocyty tzv. „převychovávají“ ostatní lymfocyty k vlastní imunitní reakci, tj. pozdní typ přecitlivělosti a imunitní tolerance. Jestliže thymus splní svoji základní funkci, dochází k jeho fyziologické věkové involuci (cca kolem 12.–14. roku věku) a ve svých funkcích je plně zastoupen periferními lymfopoetickými tkáněmi. Ne vždy se fyziologická involuce dostaví a nebo je neúplná. Tento proces je označován jako perzistence thymu nebo také subinvoluce thymu. Etiologicky se na perzistenci (subinvoluci) thymu mohou podílet: vývojové poruchy, obzvláště pak cysty, regresní změny (dystrofické změny), záněty, hyperplázie a nádory (4, 6, 11).

Kazuistika

Osmapadesátiletá žena.

Základní anamnéza: V roce 1974 diagnostikován maligní lymfom Hodgkinova typu, stadium II. z histologického vyšetření krční lymfatické uzliny, léčebně 6 cyklů chemoterapie dle protokolu CHOP, tj. Cyklofosfamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison a zevní radioterapie (horní mantle technika), dle dokumentace navozena celková remise onemocnění, od roku 1976 bez jakékoliv další dispenzarizace. Arteriální hypertenze od roku 1974, od roku 1996 diabetes mellitus II. typu na dietě, v roce 1996 hysterektomie s oboustrannou adnexektomií pro myomatózní dělohu. Dlouhodobě se projevuje artróza kořenových kloubů na podkladě degenerativních změn.

Nynější onemocnění: Pacientka s projevy oboustranné kardiální dekompenzace, dle RTG vyšetření hrudníku kardiomegalie a rozšířené mediastinum, dle UZ vyšet-

ření srdce masivní perikardiální výpotek. Provedena perikardiální punkce výpotku, cytologicky zachyceny v. s. lymfomové buňky, imunofenotypizačně v. s. lymfomový exsudát. Přes provedenou punkci následně progresse perikardiálního výpotku s nově se objevivšími klinickými projevy syndromu horní duté žíly. Provedené CT vyšetření hrudníku prokazuje rezistenci v horním a předním mediastinu charakteru lymfadenopatie. K potvrzení či vyloučení lymfoproliferativního procesu provedena biopsie z uzliny mediastinu pod CT kontrolou, přechodně perikardiální drenáž cestou otevřené thorakotomie.

Objektivní nález: Hmotnost 95 kg, výška 158 cm, BMI 38, krevní tlak 130/90, puls 78/min., dechová frekvence 17/min., axilární teplota 36,4 °C. Pacientka obézní, vlevo na krku před kývačem jizva po extirpaci uzliny a změny po opakované zevní radioterapii – kldné, pod levým prsem jizva po thorakotomii – zhojena per primam intentionem, sterilně krytá, břicho výrazně nad niveau, pro obezitu obtížně vyšetřitelné, flebektázie na obou bérkách. Ostatní interní fyzikální nález přiměřený věku.

Další průběh hospitalizace: U pacientky provedeno kontrolní CT vyšetření hrudníku s bolusem kontrastní látky, prokázán tumor mediastinu s infiltrací obou plicních křidel, cévních struktur a diseminací na hrudní stěně. Nález hodnocen jako primárně inoperabilní. Histopatologicky verifikován thymom vycházející z retikulového epitelu. Onkolog nález hodnotil jako thymom III. stadia dle Masuoky.

Vzhledem k rozsahu a inoperabilitě thymomu se primární radioterapie nejvíce jako optimální, z tohoto důvodu doporučena systémová chemoterapie dle protokolu AC, tj. kombinace doxorubicinu v dávce 60 mg/m² a cyklofosfamidu v dávce 600 mg/m², celkem podat 4 cykly v intervalech 3 týdnů s následným restagingem. V případě známek regrese onemocnění plánováno podat 4 cykly cisplatinu v dávce 100 mg/m² s opětovným restagingem. 1. cyklus chemoterapie podán za hospitalizace bez komplikací, zbylé 3 cykly chemoterapie podány již ambulantně. Po podání 4 cyklů výše uvedených chemoterapie je plánován restaging (CT vyšetření hrudníku) k posouzení nálezu v mediastinu.

Diskuze a závěr

Nádory thymu je možno klasifikovat z několika hledisek: z hlediska biologické povahy na benigní a maligní, z hlediska etiopatogenetického na primární a sekundární a z hlediska patologicko-anatomického (podrobněji tabulka 1).

Nejčastější nádor thymu je thymom (2, 3, 5, 16), který je možno klasifikovat ze dvou hledisek: 1. z hlediska morfologického na 3 subtypy: kortikální, medulární a smíšený, 2. z hlediska vyzrálosti na 3 subtypy: benigní (plně diferencovaný) – vychází z retikulového epitelu thymu, thymom lymfoidního typu (složkou nádoru jsou lymfocyty) a maligní thymom (nízce diferencovaný) infiltrující orgány mezihrudí, zejména pak předního mezihrudí.

Tabulka 1. Klinicko-patologická klasifikace epitelálních tumorů thymu (modifikováno dle Currana, 1988, Knitamiho, 1998 a Whooley, 1999).

Klinicko-patologická klasifikace	WHO typ (varianta)	Histogenetická klasifikace
Benigní thymom	A	medulární thymom
	AB	smíšený thymom
Maligní thymomy Kategorie 1	B1	predominantně kortikální thymom
	B2	kortikální thymom
	B3	dobře diferencovaný karcinom thymu
Maligní thymomy Kategorie 2	C	epidermoidní keratinizující (squamózní) karcinom thymu
		epidermoidní nekeratinizující thymus
		lymphoepithelioma-like karcinom thymu
		karcinosarkom thymu
		clear cell karcinom thymu
		mukoepidermoidní karcinom thymu
		nediferencovaný karcinom thymu

Tabulka 2. Stadia thymomu

Stadium dle Masuoky	Rozsah thymomu
I. stadium	opouzdřený
II. stadium	kapsulární invaze, invaze na pleuru
III. stadium	invaze do mediastinálních orgánů
IV a. stadium	pleurální / perikardiální disseminace
IV b. stadium	hematogenní disseminace

Tabulka 3. Cytostatický režim ADOC

Akronym	Cytostatikum	Den aplikace	Dávka (mg/m ²)	Způsob aplikace
ADOC	Adriamycin	1.	40	inf.
	Cisplatina	1.	50	inf.
	Vincristin	3.	0,6	i.v. bolus
	Cyklofosamid	4.	700	inf.

Tabulka 4. Cytostatický režim PAC

Akronym	Cytostatikum	Den aplikace	Dávka (mg/m ²)	Způsob aplikace
PAC	Cisplatina	1.	100	inf.
	Doxorubicin	1.	60	inf.
	Cyklofosamid	4.	600	inf.

Rozsah thymomu lze klasifikovat do 4 stádií dle Masuoky (tabulka 2).

Thymom se může vyskytovat v každém věku, vyšší procento výskytu je zaznamenáno u dětí, častější výskyt zaznamenán u nemocných s Cushingovou chorobou, s Addisonovou chorobou, amyloidózou, s pubertas praecox, s diabetem mellitem, sklerodermií, autoimunní thyreoiditidou, ulcerózní kolitidou, chronickou hepatitidou, dermatomyositidou a polymyositidou, u obězních nemocných (7, 8, 9). Výskyt thymomu může být provázen výskytem myasthenia gravis (více jak 50% nemocných s thymomem, na podkladě výskytu reakčních lymfatických center v thymu jakožto projevu imunitní reakce zaměřené proti myoidním buňkám thymu, a tím i proti kosternímu svaly, tzn. produkce autoprotilátek na postsynaptických nikotinových receptorech – tzv. anti-AChRs) (1, 12), hypogammaglobulinémií (= Goodův syndrom) (cca 10% nemocných s thymomem) a aplázií červené krevní řady (10–50% nemocných s thymomem) (1, 13). **Klinické projevy** thymomu zahrnují zejména projevy mechanického působení na orgány mediastinu, tj. kašel, dyspnoe, recidivující respirační infekty, dysfagie či odinofagie, bolest na hrudi, syndrom horní duté žíly, Hornerův syndrom, případně systémové příznaky – myasthenia gravis, arteriální hypertenze, hyperkalcémie, apod. **Základní diagnostika** thymomu se opírá o zobrazovací vyšetření (CT hrudníku nebo MRI, mediastinoskopie, videothorakotomie) + biopsie k histopatologickému vyš. + onkomarkery (sérový beta-choriogonadotropin, alfa-fetoprotein). **Léčebná intervence** u thymomu zahrnuje především radikální chirurgický výkon v kombinaci s radioterapií a chemoterapií – thymom je značně radiosenzitivní a chemosenzitivní (10). Neinvazivní maligní

thymomy jsou obvykle řešeny pouze radikálním chirurgickým výkonem. U dobře opouzdřeného thymomu není zapotřebí postoperační radioterapie. Léčba invazivního maligního thymomu je svízelná, spočívá zejména v radikálním nebo parciálním chirurgickém výkonu s postoperační radioterapií a chemoterapií (6, 10, 16). Z chemoterapeutických schémát jsou užívány především režimy typu ADOC a PAC (tabulky 3 a 4). Mezi další cytostatické režimy patří: Macchiarini 1991 (cisplatina 75 mg/m² D1, epirubicin 100 mg/m² D1, etoposide 120 mg/m² D1, 3, 5), opakovaní cyklu po 3 týdnech. Loehrer 1997 (cisplatina 50 mg/m² D1, doxorubicin 50 mg/m² D1, cyklofosamid 500 mg/m² D4), opakovaní cyklu po 3 týdnech. Venuta 1997 (cisplatina 75–100 mg/m² D1, epirubicin

100 mg/m² D1, etoposide 120 mg/m² D1, 3, 5, opakovaní cyklu po 3 týdnech). V terapii inoperabilních tumorů, zejména III. a IV. stadium, je užívána kombinace radioterapie (v celkové dávce kolem 60 Gy ve 30 frakcích) a chemoterapie jedním z výše uvedených schémát. Chemoterapie je obvykle aplikována v úvodních 4 cyklech (cykly jsou podávány v intervalu 3 týdnů) s následným restagingem (zhodnocením léčebného efektu podávané terapie).

Prognóza u thymomu vychází především z jeho rozsahu, tj. u neinvazivního thymomu 5leté přežití v 90% případů, u invazivního thymomu 5leté přežití v 50% případů a u thymomu IV. stadia 5leté přežití v 11% případů (4, 5).

Nádory mediastinu lze rozdělit na benigní a maligní, pravé a nepravé. Mezi **pravé nádory** jsou řazeny nádory thymu, heteroplastické dysembryomy (dermoidní cysty a teratomy), homoplastické dysembryomy (bronchogenní, esofageální a perikardiální cysty), nádory neurogenní (neurinom, ganglioneurinom, gangliom, neurofibrom, sympatikoblastom), nádory pojivové (lipom, chondrom, myom, fibrom, hemangiomy). Mezi **nepravé nádory** (tzv. pseudotumory) je řazena mediastinální struma, aneurysma aorty, mediastinální meningocela. Tyto nádory se mohou vyskytovat v různých lokalizacích mezihrudí: **přední mezihrudí**: thymom a thymové cysty, retrosternální struma, parathyroidální adenom, **horní mezihrudí**: retrosternální struma, bronchogenní cysty, maligní lymfom zejména Hodgkinova typu, **střední mezihrudí**: bronchogenní a perikardiální cysty a maligní lymfom, **zadní mezihrudí**: neurofibrom, sympatikoblastom, struma a gastroenterogenní cysty (2, 8, 14, 16).

Literatura

1. Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. Med Clin North Am. 1996 Jan; 80(1): 173.
2. Bacha E A, Chapelier A R, Macchiarini P, et al. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. Ann Thorac Surg 1998 Jul; 66 (1): 234–239.
3. Berkow R, et al. Merck Manual – Kompendium klinické medicíny. Praha, X-em, 1996, 1724.
4. Ciernik I F, Meier U, Lutolf U M. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. J. Clin. Oncol. 1994; 12: 1484–1490.
5. Curran W J, Kornstein M J, Brooks J J, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J. Clin. Oncol. 1988; 6: 1722–1727.
6. Graeber G M, Tamim W. Current status of the diagnosis and treatment of the thymoma. Cardiovasc Surg 2000 Oct; 12(4): 268–277.
7. Kaiser L R. Thoracoscopic resection of mediastinal tumors and the thymus. Chest Surg 1996 Feb; 6 (1): 41–52.
8. Klemm K M, Moran C A. Primary neuroendocrine carcinomas of the thymus. Semin 1999 Feb; 16 (1): 32–41.
9. Kleiner P, et al. Vnitřní lékařství. Praha, Galén, 1999; 316–317.
10. Kunitani A, Suzuki T, Suzuki S, et al. Effective treatment of thymic carcinoma with operation and combination chemotherapy against acute monocytic leukemia: case report and review of the literature. Japan. J. Clin. Oncol. 1998; 2: 555–558.
11. Muller-Hermelink H K, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic tumors. Ann Med 1999 Oct 31; (Suppl 2): 5–14.
12. Mygland A, Vincent A, Newsom-Davis J, et al. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. Arch Neurol 2000 Apr; 57 (4): 527–531.
13. Raschal S, Siegel J N, Humel J, Richmond G W. Hypogammaglobulinemia and anemia after thymoma resection. J Allergy Clin Immunol 1997 Dec; 100 (6 Pt 1): 846–848.
14. Strollo D C, Rosado de Christenson M L, Jett J R. Primary mediastinal tumors. Part 1 – anterior mediastinum. Chest 1997 Aug; 112(2): 511–522.
15. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61: 521–524.
16. Whooley B P, Urschel J D, Antkowiak J G, Takita H. Primary tumors of the mediastinum. Oncol 1999 Feb; 70 (2): 95–99.