

# Thymomen

Regionale richtlijn IKL, Versie: 2.0

Laatst gewijzigd : 01-07-2007

Methodiek: Consensus based

Verantwoording: IKL werkgroep  
bronchustumoren

# Inhoudsopgave

<u>Algemeen</u> .....	1
<u>Diagnostiek</u> .....	2
<u>Pathologie</u> .....	3
<u>Behandeling</u> .....	5
<u>Prognose</u> .....	7
<u>Referenties</u> .....	8
<u>Bijlagen</u> .....	9
.....	10

# Algemeen

## Epidemiologie

Jaarlijks wordt in Nederland bij 20 tot 30 patiënten de diagnose thymoom (en zeer zelden thymuscarcinoom) gesteld. Het is een zeldzame tumor met een iets hogere frequentie bij mannen dan bij vrouwen. In de 9 jaar dat de kankerregistratie in Nederland effectief is, is bij 114 mannen en bij 95 vrouwen een thymoom c.q. thymuscarcinoom gediagnosticeerd (zie tabel 1). Bij mannen wordt een thymoom gevonden vanaf 40 jaar tot bijna 80 jaar, met een gelijke verdeling over de leeftijden, bij vrouwen vanaf 35 jaar, en niet meer na 75ste jaar.

Thymomen zijn de meest voorkomende tumoren in het voorste mediastinum bij volwassenen. Het voorste mediastinum is begrensd aan de voorzijde door het sternum en aan de achterzijde door het pericard en de grote vaten. In deze ruimte kunnen thymomen, lymfomen, kiemceltumoren en ook andere tumoren gevonden worden. Na thymomen komen de lymfomen het meest voor. Ongeveer 15% van patiënten met een myasthenia gravis heeft een thymoom. Anderzijds heeft ongeveer 35% van de patiënten met een thymoom een myasthenia gravis.

Van 1989 t/m 2003 zijn er in de Landelijke Kankerregistratie 472 patiënten (d.w.z. ruim 30 patiënten per jaar) in Nederland geregistreerd.

# Diagnostiek

## Anamnese

Anamnese is met name gericht op paraneoplastische syndromen. De meest bekende is myasthenia gravis, andere paraneoplastische syndromen komen tussen de 5 en 10% van de patiënten met thymoom voor: erythroïde en neutrofiële hypoplasie, pancytopenie, Cushing syndroom, DiGeorge syndroom, carcinoid syndroom, nefrotisch syndroom, Lambert Eaton syndroom, syndroom van de inappropriate secretie van het antidiuretisch hormoon, lupus erythematosus, pemphigus, sclerodermie, polymyositis, polyneuritis, polyartropathie, myotonische dystrofie, Sjögren syndroom, Addison's disease, hypogammaglobulinemie. Het belangrijkste in de anamnese is het nagaan of er tekenen zijn van myasthenia gravis. Een groot deel van de patiënten is nagenoeg asymptomatisch, en een tumor in het anteriore mediastinum wordt dan bij toeval gevonden of ten gevolge van specifieke klachten in de thorax.

## Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek is gericht op eventuele paraneoplastische verschijnselen, met name subtiele verschijnselen van een myasthenia gravis. Bij mannen moet men bedacht zijn op een mediastinale metastasering van een testiculaire tumor, dus een testisonderzoek is aangewezen.

Bepalen van de performance status (zie [bijlage 1](#)). Lengte en gewicht.

## Laboratorium onderzoek

Laboratorium onderzoek: voor de diagnostiek van een thymoom heeft geen enkele laboratorium bepaling betekenis, behalve antilichamen tegen de acetylcholinereceptor. Bij verdenking van een thymoom wordt aangeraden deze antilichamen te laten bepalen.

Bloedonderzoek is nodig voor eventuele paraneoplastische syndromen. Het betreft een bloedbeeld, nier- en leverfunctie, glucose, natrium, kalium, calcium, totaal eiwit en albumine. Bij jonge mannen dienen serum alpha-foetoproteïne en beta-humaan choriongonadotropine spiegels bepaald te worden omdat deze zeker verhoogd zijn bij non-seminomateuze kiemceltumoren.

## Röntgenonderzoek of radiologisch onderzoek

Het radiologisch onderzoek van een thymoom begint normaal met een thoraxfoto. De contouren van het mediastinum verbreden op de voor-achterwaartse opname indien de tumor groot genoeg is. Op de laterale opname wordt een retrosternale massa gezien, waarin soms kalk kan worden gezien, maar dit is geen onderscheidende bevinding ten opzichte van andere tumoren in het voorste mediastinum. Daarnaast is röntgendoorlichting voor het vaststellen van een eventuele diafragma paralyse nog steeds een waardevolle aanvulling op de thoraxfoto. CT-thorax geeft een zekere aanwijzing voor een tumor in het voorste mediastinum: indien uitsluitend beperkt tot het gebied van de thymus, niet ingegroeid is in het omgevende mediastinale vet en geen afstandsmetastasen laat zien, is een noninvasieve tumor waarschijnlijk (uiteindelijk bepaalt de chirurg het stadium van het thymoom!). Locale uitbreiding wordt gesuggereerd door onregelmatige tumorranden en uiteraard ook indien ingroei in omliggende weefsels wordt gezien. Pleuravocht en/of vergrote lymfklieren wijzen op metastasering en moeten ook aan thymuscarcinoom doen denken. In zeldzame gevallen is MRI van de thorax noodzakelijk voor het aantonen of uitsluiten van uitbreiding in hart of grote vaten.

## Verkrijgen pre-operatieve diagnose

Een pre-operatieve biopsie van een massa in een tumor in het voorste mediastinum is een goed hulpmiddel voor het verkrijgen van de diagnose; echter het theoretisch gevaar van een kapsel beschadiging van een thymoom stadium I is aanwezig. Het advies is alleen een CT-geleide biopsie uit te voeren bij een op voorhand inoperabele mediastinale tumor. Een directe resectie van een tumor in het voorste mediastinum wordt dan uitgevoerd, wanneer zowel klinisch als röntgenologisch geen andere vergrote perifere lymfklieren worden gevonden.

## Stadiëring

De klinische stadiëring voor patiënten met een thymoom is geïntroduceerd door Berg e.a. in 1978 en is in 1981 gemodificeerd door Masaoka. Dit Masaoka stadiëringssysteem is momenteel het meest gebruikte. De maligniteit wordt bepaald door de mate van invasie in het kapsel of daarbuiten, meer dan het histologisch type. Alle thymomen zijn echter potentieel invasief en moeten als maligne beschouwd worden. In tabel III wordt het Masaoka stadiëringssysteem weergegeven.

Op grond van röntgenologisch onderzoek, CT-thorax bijv., kan stadiëring reeds vastgesteld worden, echter de definitieve stadiëring wordt pas na chirurgische diagnostiek, c.q. verwijdering gesteld.

# Pathologie

## WHO-Classificatie van thymustumoren (1999)

1. Epitheliale tumoren:
  - Thymoom
  - Thymuscarcinoom (=thymoom type C)
2. Neuroendocriene tumoren:
  - Carcinoid tumoren: klassiek, atypisch ( $\geq 2$  mitosen/2mm<sup>2</sup>)
  - Kleincellig carcinoom (morfologisch identiek aan SCLC)
4. Kiemceltumoren:
  - Seminoom
  - Non-seminomateuze germinale tumoren
5. Lymfoide tumoren:
  - Hodgkin lymfoom (bijna altijd nodulair scleroserend type)
  - Non-Hodgkin lymfomen: T-lymfoblastair lymfoom, mediastinaal grootcellig B-cel lymfoom, MALT-lymfoom (=extranodale marginale zone B-cel lymfoom)
6. Mesenchymale tumoren: thymolipoom, thymoliposarcoom, solitary fibrous tumor (SFT), rhabdoid tumor.
7. Tumor-like lesions.
8. Halstumoren v.d. thymus kieuwboog.
9. Metastasen
10. Onclassificeerbare tumoren

In algemene zin wordt met een thymoom een tumor van de thymus bedoeld, ongeacht de cel van oorsprong. In 1976 stelden Rosai en Levine voor om het begrip thymoom te beperken tot tumoren uitgaande van de epitheliale cellen van de thymus. Typisch bij deze tumoren is een bijmenging van immature maar niet-neoplastische T-lymfocyten (TdT+). Volgens deze definitie behoren de thymuscarcinomen ook tot deze groep, terwijl de germinale tumoren, het carcinoid en de maligne lymfomen erbuiten vallen.

## WHO-classificatie (1999) thymomen

Type A thymoom	Spoelcel, medullair thymoom
Type AB thymoom (gemengd)	Een mengvorm van type A en B, met meestal een scherpe grens tussen de twee
Type B thymoom	Gelijkt op een normaal functionerende thymus <ul style="list-style-type: none"><li>- toename epitheliale / lymfocytenratio</li><li>- het voorkomen van atypie in de neoplastische epitheliale component</li></ul>
Type B1 thymoom	Lymfocyt rijk of voornamelijk corticaal <ul style="list-style-type: none"><li>- lijkt op normaal thymoom</li><li>- lymfocyten rijk</li><li>- voornamelijke gebieden die corticaal lijken, maar dan medullair</li><li>- neoplastische epitheliale cellen hebben een benigne voorkomen</li></ul>
Type B2 thymoom	Corticaal thymoom <ul style="list-style-type: none"><li>- Als B1, maar dan medullaire component minder duidelijk of afwezig</li><li>- Epitheliale elementen duidelijker neoplastisch met vergrote vesiculaire kernen en ook aanwezige nucleoli</li></ul>
Type B3 thymoom	Epitheliaal, goed gedifferentieerd thymus-carcinoom] <ul style="list-style-type: none"><li>- "Sheet-like" patroon van epitheliale cellen met weinig of geen lymfocyten</li><li>- Nucleaire atypie afwezig of matig</li></ul>
Type C thymoom	Thymuscarcinoom <ul style="list-style-type: none"><li>- Duidelijke onmiskenbare celatypie</li><li>- Lijkt carcinoom, geen thymus</li></ul>

Naast de WHO-classificatie is de stadiëring minstens zo belangrijk, m.n. wat betreft de prognostische implicaties. De methode volgens Masaoka wordt het meest gebruikt.

Het type C thymoom (voorheen thymuscarcinoom) is een epitheliale tumor met maligne cytologische kenmerken. Er zijn geen organotypische kenmerken aanwezig, d.w.z. dat er morfologisch geen onderscheid is met een carcinoommetastase van een primaire tumor elders. Immature T-lymfocyten maken geen deel uit van de tumor. Er bestaan verschillende typen carcinoom: plaveiselcelcarcinoom, lymfoepitheliaal carcinoom, heldercellig carcinoom, spoelcellig carcinoom, mucoepidermoid carcinoom, ongedifferentieerd carcinoom, papillair adenocarcinoom. Bij 70% van de thymuscarcinomen is in de epitheliale tumorcellen expressie van CD5 aantoonbaar (een marker voor een subpopulatie van T-lymfocyten). Het thymuscarcinoom is een

agressieve tumor met een slechte prognose voor vroege metastasering naar diverse organen. De 5-jaars overleving bedraagt 35%.

# Behandeling

## Chirurgie

Thymomen worden vrijwel altijd benaderd via een mediane sternotomie. Slechts indien de tumor zich voornamelijk bevindt in één thoraxhelft kan de benadering via een laterale thoracotomie beter zijn.

De benadering via een halssnede-incisie komt niet in aanmerking. Video-assisted thoracoscopy kan in aanmerking komen bij "kleine" thymomen.

Het doel van de operatie is het bereiken van een complete resectie. Dit betekent een radicale thymectomy met eventueel meenemen van omliggende structuren.

Bij stadium I en II wordt al het mediastinale en laag cervicale thymusweefsel meegenomen, alsook het perithymale vet tot aan (soms voorbij) de n. frenicus. Het opofferen van de n. frenicus geeft aanzienlijke morbiditeit.

In stadium III kan het nodig zijn omliggende structuren mee te nemen. Vaak gaat het om het pericard dat eenvoudig verwijderd kan worden. De vena anonyma en vena cava superior kunnen deels of geheel verwijderd worden en gereconstrueerd met een patch of interponaat. Bij doorgroei in het diafragma wordt dit deel verwijderd en direct gereconstrueerd. Bij doorgroei door de long kan meestal volstaan worden met een wigresectie of een segmentresectie, slechts zelden is een lobectomie resp. een pneumonectomy nodig.

Bij stadium IV A wordt ook zoveel mogelijk pericard en pleuraweefsel meegenomen.

Indien er sprake is van een recidief bij een lokale uitbreiding kan het geïndiceerd zijn opnieuw te opereren.

Referenties: Kirschner PA 1990<sup>1</sup>, Ohmi M 1990<sup>2</sup>

## Radiotherapie

### *Thymomen*

Thymomen zijn meestal gevoelig voor bestraling. Radiotherapie kan dan ook gebruikt worden na chirurgie of bij lokale recidieven.

Alhoewel er geen enkele fase III studie gekend is over thymoma's, suggereren verschillende retrospectieve studies dat radiotherapie zinvol is als postoperatieve behandeling bij invasieve thymoma's (Masaoka stadium II en III), en na onvolledige resectie (vaak bij Masaoka stadium III, steeds bij stadium IV). Omdat het vaak gaat om historische studies met verschillende behandeltechnieken, zijn er geen definitieve conclusies te trekken en variëren de resultaten vaak ook sterk.

Adjuvante radiotherapie na resectie van stadium I thymomen is niet zinvol. De 5 en 10 jaaroverleving bedraagt meer dan 90 % met chirurgie alleen, en de incidentie van recidieven is zeer laag.

Na volledige resectie van thymomen Masaoka stadium II en III, bedraagt in grotere retrospectieve reeksen de lokale recidiefkans ongeveer 25 % na chirurgie alleen, en vermindert dit tot circa 5 % met de additie van postoperatieve bestraling.

Na onvolledige resectie (vaak bij Masaoka stadium III, steeds bij stadium IV) bedraagt de lokale controle met postoperatieve radiotherapie 35 % tot 74 %.

Radiotherapie voor intrathoracale recidieven na chirurgie resulteerde in een kleine studie in een 7 jaaroverleving van 70 %.

Radiotherapie wordt toegediend op de macroscopische tumor of op het tumorbed na volledige resectie met een marge voor het planning target volume (PTV) van 1.5 cm.

De dosis bedraagt 45 Gy in 25 fracties in 5 weken na volledige resectie en 60 Gy in 30 fracties in 6 weken na onvolledige resectie.

### *Carcinoïd van de thymus*

Na onvolledige resectie wordt radiotherapie tot een dosis van 60 Gy in 30 fracties in 6 weken geadviseerd. Dit is gebaseerd op kleine, retrospectieve studies.

## Chemotherapie

Hoewel thymomen langzaam groeiende tumoren zijn, kunnen ze wel mortaliteit veroorzaken wanneer chirurgie en radiotherapie geen opties (meer) zijn bij lokaal, progressieve tumoren of zelfs, zeldzaam, gemetastaseerde tumoren. Verder kunnen thymomen in vergevorderde stadia symptomen geven van bv vena cava superior syndroom of pericardieffusie. Omdat thymomen in principe voor chemotherapie gevoelige tumoren zijn, kan chemotherapie een optie zijn.

Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde chemotherapie trials bekend voor het thymoom. Wel zijn er vele fase II studies gedaan met respons percentages tussen de 5 en bijna 100%. De beste resultaten zijn bereikt met cisplatina bevattende chemotherapie

(2, 5).

Multimodality therapie is een andere mogelijkheid. Bij een op voorhand niet-compleet resectabele patiënten (stadium III en IV) wordt een combinatie van chemotherapie, gevolgd door resectie en eventueel radiotherapie aanbevolen. Enkele patiënten zijn hiermee beschreven, bij wie zelfs na chemotherapie bij operatie een complete remissie werd gevonden. Verder kan inductie chemotherapie het thymoom in een lager stadium brengen waarbij patiënten die eerst niet operabel lijken te zijn toch resectie kunnen ondergaan. Of multimodaliteitstherapie effectief blijkt te zijn en het lokaal uitgebreide thymoom zou kunnen genezen is slechts in enkele patiënten aangetoond. Het zou aan te bevelen zijn bij zeer geselecteerde patiënten.

Hier wordt voor de IKL regio het volgende schema voorgesteld: cyclofosfamide 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> en cisplatina 50 mg/m<sup>2</sup>, q3 (3), als inductiechemotherapie twee kuren, als palliatie 4 kuren. Een alternatief zou kunnen zijn: cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> dag 1 en etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> 1, 2 en 3 (4).

## Overige behandelingsmodaliteiten

Recentelijke zijn enkele nieuwe behandelingen beschreven:

- Dasatinib: Chuah C 2006<sup>3</sup>
- Cetuximab: Farina G 2007<sup>9</sup>
- Hoge dosis prednisolon en tacrolinum: Taguchi T 2006<sup>10</sup>
- Hoge dosis prednisolon en octreotide: Loehrer PJ Sr 2004<sup>11</sup>





# Prognose

In zijn algemeenheid is de 5-jaars overleving van stadium I tussen de 90 en 100%, stadium II ruim boven de 80%, stadium III 70% en stadium IV 50%. Een recente studie heeft de 10-jaars overleving gepubliceerd na radiotherapie in stadium I, II en III patiënten: stadium I 100%, stadium II 90%, stadium III 48% 10-jaars overleving.

Referenties: Masaoka A 1981<sup>3</sup>, Johnseon SB 2001<sup>4</sup>, Loehrer PJ 1997<sup>5</sup>, Giaccone G 1996<sup>6</sup>, Evans TL 2005<sup>7</sup>

# Referenties

1 - Kirschner PA

Kirschner PA: Reoperation for thymoma report of 23 casus. [Ann Thorac Surg 49:550, 1990](#)

2 - Ohmi M

Ohmi M, Ohuchi M: Recurrent thymoma in patients with myasthenia gravis. [Ann Thorac Surg 50:243, 1990](#)

3 - Masaoka A

Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. [Cancer 48:2485-2492, 1981](#)

4 - Johnson SB

Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR. Thymoma: update for the new millennium. [The Oncologist 6, 239, 2001](#)

5 - Loehrer PJ

Loehrer PJ, Chen M, Kim K et al: Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: An Intergroup trial. [J Clin Oncol. 15, 3093, 1997](#)

6 - Giaccone G

Giaccone G. e.a. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. [J Clin Oncol, 1996, 14, 814-820.](#)

7 - Evans TL

Evans TL, Lynch TJ: Role of chemotherapy In the management of advanced thymic tumors, [Semin Thorac Cardiovasc Surg., 2005, 17, 41-50](#)

8 - Chuah Ch et al

Chuah C, Lim TH, Lim AS et al: Dasatinib induces a response in malignant thymoma, [J Clin Oncol. 2006, 34, 56e-58.](#)

9 - Farina G et al

Farina G, Garassino MC, et al: Response of thymoma to Cetuximab, [the Lancet Oncol. 2007, 5, 449-450.](#)

10 - Taguchi T et al

Taguchi T, Suehiro T, et al: Pleural dissemination of thymoma showing tumor regression after combined corticosteroid and tacrolimus therapy, [Eur J of Int Med. 2006, 8, 575-577](#)

11 - Loehrer PJ

Loehrer PJ Sr, Wang W, et al: Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial, [J of Clin Oncol, 2004, 2, 293-299](#)

# Bijlagen

## *1. ECOG performance status*

### ECOG performance status

0 = Normale activiteit

1 = Symptomatisch, maar ambuland; in staat lichte werkzaamheden uit te voeren.

2 = Meer dan 50% van de tijd overdag ambuland, kan voor zichzelf zorgen. Niet in staat te werken.

3 = Meer dan 50% van de tijd overdag in bed of stoel; kan beperkt voor zichzelf zorgen.

4 = Volledig ziek. Kan niet voor zichzelf zorgen. Volledig bedlegerig of zit gehele dag in stoel.

