

Behandling af tymom og thymuskarcinom

Peter Meidahl Petersen¹, Anna Kalhauge², Bodil Brandt³, Eric Santoni-Rugiu⁴, Gedske Daugaard¹, Jesper Ravn³ & René Horsleben Petersen³

STATUSARTIKEL

- 1) Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
- 2) Røntgenafdelingen, Rigshospitalet
- 3) Thoraxkirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
- 4) Patologiafdelingen, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2020;182:V08190462

Tymom og thymuskarcinom er sjældne kræftsygdomme, så onkologisk og kirurgisk behandling er centraliseret i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplan. Vi ønsker med denne artikel at udbrede kendskabet til den nyeste viden om diagnosticering og behandling for at sikre høj ensartet kvalitet og gøre opmærksom på behandling af følgesygdomme i relation til tymomer, hvilket involverer flere specialer.

EPIDEMIOLOGI

Incidensen for thymusepiteliale tumorer (TET) angives internationalt til 1,3-3,2 pr. mio. pr. år [1]. Tymomer er maligne tumorer som subklassificeres i typerne A, AB, B1, B2, B3 og andre sjældne typer baseret på morfologi, dvs. efter ligheden med den normale thymusarkitektur, den relative mængde af lymfocytter og immunhistokemiske karakteristika [2]. Thymuskarcinomer er med en incidens på 0,2-0,5 pr. mio. pr. år sjældnere end tymomer [1], og planocellulære karcinomer udgør over 70% af tilfældene. Thymusneuroendokrine tumorer (typiske og atypiske karcinoidtumorer, storcellede neuroendokrine karcinomer og småcellede karcinomer) er yderst sjældne og udgør kun 2-5% af alle thymusneoplasier. TET forekommer hos patienter i alle aldre, gennemsnitligt 50-60 år, og uden sikker kønsforskel [2-4].

Der er ikke fundet sikre miljøfaktorer eller ekspositioner for TET. Genetiske risikofaktorer såsom multipel endokrin neoplasie 1 øger muligvis risikoen for tymom og thymuskarcinom [5]. Andre cancersygdomme synes at forekomme hyppigere hos patienter med tymom end hos andre patienter [6]. Omkring en tredjedel af patienterne diagnosticeres pga. autoimmune sygdomme, som oftest myastenia gravis, især ved type AB, B1 og B2. Andre diagnosticeres pga. anæmi (pure red cell-aplasia, ca. 5%), infektioner forårsaget af hypogammaglobulinæmi eller Goods syndrome (tymom associeret med kombineret T- og B-celleimmunodefekt, ca. 5%) [7, 8].

DIAGNOSE

Som oftest stilles diagnosen i forbindelse med myasteni eller andre autoimmune sygdomme, ofte fundet tilfældigt ved undersøgelser foretaget af anden årsag, sjældnere ved lokale torakale symptomer (f.eks. smerter, hoste og dyspnø).

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Tymomer og thymuskarcinomer er sjældne sygdomme, og tymomer er forbundet med risiko for autoimmune sygdomme.
- ▶ Behandlingen af disse sjældne sygdomme er kompleks og multidisciplinær.
- ▶ Sygdommene er så sjældne og behandlingen så kompleks, at behandlingen i Danmark er centraliseret.

Billeddiagnostik

CT af thorax og øvre abdomen med intravenøst givet kontrast anbefales, idet CT er mindst lige så god som MR-skanning ved solide mediastinale processer (**Figur 1**) [9]. FDG-PET rekommanderes ikke, idet både thymushyperplasi og tymomer kan være hypermetabole. MR-skanning er CT overlegen ved differentiering mellem solide og cystiske processer og til skelnen mellem thymushyperplasi og tymomer.

Paraneoplas/autoimmunitet

Udredning kræver grundig neurologisk og immunologisk vurdering. Der er ikke evidens for standardudredning. Det må vurderes, om patienten kan have autoimmunitet, neurologiske symptomer, immuninsufficiens og/eller påvirkning af knoglemarvsfunktion, og man må udrede efter standarden for den tilstand, man har mistanke om.

Biopsi

Biopsi kan undlades, hvis TET er meget sandsynlig, og komplet resektion anses for at være mulig. I alle andre tilfælde foretages der biopsi for at udelukke differentialdiagnoser som lymfomer, germinalcelletumorer, luncancer og thymushyperplasi [10].

Hvis operation skønnes indiceret eller ved tvivl om, hvorvidt man skal foretage biopsi, henvises der til Rigshospitalet, hvor man varetager den kirurgiske og onkologiske behandling af disse patienter.

Biopsi udføres som enten UL- eller CT-vejledt grov-nålsbiopsi. Hvis dette ikke er muligt, foretages der videoassisteret torakoskopisk kirurgi (VATS)-biopsi. Sensitiviteten varierer fra 40% til 93% [11]. På grund af tumorheterogenitet bør der tages multiple grov-nålsbiopsier fra forskellige områder af tumoren. Biopsi gen-

nem pleura skal undgås pga. risiko for »tumorseeding«. Finnålsaspiration anbefales ikke. WHO's histopatologiske klassifikation af TET er designet til vurdering af kirurgiske præparater, idet tymomer ofte er histologisk heterogene. Endelig typebestemmelse foretages ud fra det kirurgiske resektionspræparat [12, 13]. Nyttige immunhistokemiske markører er specifikke cytokeratiner, især CK19 og p63 til de normale og neoplastiske epiteliale thymusceller, CD3 og CD5 til reaktive T-lymfocytter samt CD1a og terminal deoxynucleotidyltransferase til de immature T-lymfocytter/tymocytter, som plejer at forekomme i varierende omfang i type AB-, B1- og B2-tymomer samt i yderst begrænset omfang eller slet ikke i type A- og B3-tymomer og thymuskarcinomer (Figur 2).

Ved thymuskarcinom ses der positiv immunhistokemisk reaktion for CD117/KIT og CD5 i tumorcellerne, hvilket tyder på thymus som primært udgangspunkt (hos > 70%). Disse markører er ikke specifikke, så resultaterne skal korreleres med det klinisk-radiologiske billede [2, 14]. Nye subtyper er en »atypisk«, klinisk mere aggressiv variant af type A-tymom og det særdeles aggressive NUT-karcinom med karakteristisk onkogen fusion mellem *NUTM1* og andre gener (*BRD4*, *BRD3* eller *NSD3* m.fl.) [2].

STADIEINDELING

Tumor-node-metastase (TNM)-klassifikationen (Tabel 1) af TET er baseret på en database med mere end 10.000 tilfælde af thymusepitelielle tumorer [15, 16]. Stadietindelingsystemet er kirurgisk/patologisk og kan kun appliceres efter kirurgisk resektion af en tumor. TNM-klassifikationen erstattede den 1. januar 2018 det tidligere Masaoka-Koga-stadieindelings-system.

PROGNOSE

Den vigtigste prognostiske faktor er radikal kirurgisk resektion dernæst TNM-stadie og histologisk type (Figur 3) [3, 4, 17]. Prognostisering vanskeliggøres af, at op til 50-60% af patienterne ikke dør af thymusneoplasi, men af anden sygdom. Autoimmune sygdomme er årsagen til ca. 25% af dødsfaldene ved tymom, og udviklingen af autoimmune sygdomme korrelerer ikke til tumorstadie [18].

MOLEKYLÆRBIOLOGISKE ASPEKTER AF THYMUSEPITELIALE TUMORER

For nylig er det blevet påvist, at tymomerne har den laveste mutationsbyrde af alle cancertyper hos voksne [19], og derfor finder man sjældent molekulære terapeutiske targets i disse tumorer. I samme arbejde fandt man dog fire molekulære typer, der er associeret med prognosen og korrelerer tæt med de histologiske subtyper af tymomer og thymuskarcinomer [19].

FIGUR 1 / Eksempler på CT-billeder af tymom/thymuskarcinom med kontrast.

A. Tymom type B2/B3 velafgrænset. B. Biopsiverificeret diskret karcinose på perikardiet et halvt år efter resektion for tymom type B1/B2, hvor der peroperativt opstod et hul på tumoren. C. Dårligt afgrænset thymuskarcinom med satellitter/udløbere.



BEHANDLING

Behandling af resektabel sygdom

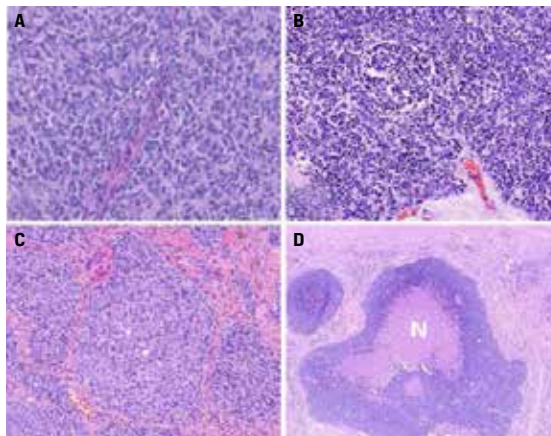
Hvis en tumor vurderes at være resektabel, er kirurgi første behandlingsvalg. Det er reglen ved tumorer, der er klassificeret som TNM-stadie I, II, IIIA/T3. Vurdering af tumorresektabilitet baseres på kirurgens ekspertise, og den primære behandling bør besluttes ved en multidisciplinær team (MDT)-konference med tilstedeværelse af kirurger, radiologer, onkologer og patologer med specialviden og erfaring inden for behandling af thymustumorer.

Kirurgiske principper

En komplet en bloc-tymektomi med fjernelse af tumor, thymus og peritymisk fedtvæv anbefales i alle stadier. Patienter med tymomer i TNM-stadium I bør tilbydes

FIGUR 2 / Eksempler på histologi, hæmatoxylin-eosin-

färvning. A. Type A-tymom: Relativt små, ovoidetformede, epiteliale tumorceller med beskedne kerneatypi og yderst få ledsagende reaktive lymfocytter. B. Type B2-tymom: Et netværk af mellemstore epiteliale tumorceller ledsaget af talrige reaktive lymfocytter med mørke kerner. C. Type B3-tymom: Øer og »sheets« af polygonale, moderat atypiske, tætpackede epiteliale tumorceller med meget få lymfocytter. D. Thymuskarcinom af planocellulær type: Celleøer med hyppige nekroser (N) infiltrerer et karakteristisk skleroseret stroma.



TABEL 1 / Tumor-node-metastase-klassifikation af thymusepiteliale tumorer i henhold til International Association for the Study of Lung Cancer og International Thymic Malignancy Interest Group [15, 16].

Stadie	Definition
T	
T1 a	Indkapslet eller ikkeindkapslet med eller uden vækst ind i mediastinalt fedtvæv
T1 b	Strækker sig ind i mediastinal pleura
T2	Strækker sig ind i pericardium
T3	Indvækst i v. brachiocephalica, v. cava superior, thoraxvæg, n. phrenicus, hilus, pulmonale kar
T4	Indvækst i aorta, a. pulmonalis, myocardium, trachea, øsofagus
N	
N0	Ingen lymfeknudeinvolvering
N1	Involvering af anteriore lymfeknuder
N2	Involvering af dybe intratorakale eller cervikale lymfeknuder
M	
M1 a	Pleurale og/eller perikardielle noduli
M1 b	Intraparynkymale noduli i lunger eller fjernmetastaser

minimalt invasiv tymektomi (VATS eller robotkirurgi), idet man i nye studier har påvist en række fordele, herunder færre smerter, kortere indlæggelsestid og færre komplikationer samt ligeværdige onkologiske resultater [20, 21]. Standardadgang for øvrige stadier er median sternotomi [22]. Radikal resektion bør altid tilstræbes ved R0, og ved indvækst i pleura, perikardiet, lunger, n. phrenicus og kar bør der foretages en bloc-resektion. Bevarelse af n. phrenicus ved tumorinvolvering er ikke fundet at påvirke overlevelsen, men øger risikoen for lokalrecidiv.

Kirurgisk-patologiske principper

Der foretages markering af tymektomipræparatet ved operationen, og der anvendes tegning, for at patologen kan orientere sig i præparatet og dermed vurdere resektionsrandene. Frysesnit, der tages mhp. intraopera-

tiv vurdering af resektionsrande, har høj risiko for falsk-negativt resultat [23]. Ved R1-/R2-resektion bør der markeres med clips mhp. guidning af postoperativ radioterapi.

Undersøgelsesresektatet fører til den endelige histopatologiske diagnose iht. WHO's histologiske klassifikation og TNM-klassifikationen. Da tumorerne er heterogene, skal et tilstrækkeligt antal snit udtages til histologisk vurdering. Hvis tumorvævet er < 1 mm fra resektionsranden, skal der udtages 1-3 ekstra snit igennem dette område. Ved vurdering af radikaliteten skelnes der mellem væv, som har været klippet/dissekeret, og en overflade mod et hulrum (såsom den mediastinale pleura, perikardiet eller endotelet af venae anonymae), som ikke skal rubriceres som resektionsrand.

Postoperativ radioterapi

Postoperativ radioterapi er ikke indiceret ved komplet resekeret tymom uden makroskopisk indvækst i naboorganer (T1a + T1b), men anbefales ved R1- og overvejes ved T2-4N0M0-tumorer, mens postoperativ radioterapi anbefales ved ikkekomplet resekeret thymuskarcinom og T2-4N0M0-thymuskarcinom. Behandlingen foregår om muligt med vejtrækningstilpasset teknik, og protonbehandling skal overvejes hos børn og yngre patienter, eller hvis dosis til lunger og hjerte er høj ved fotonbehandling.

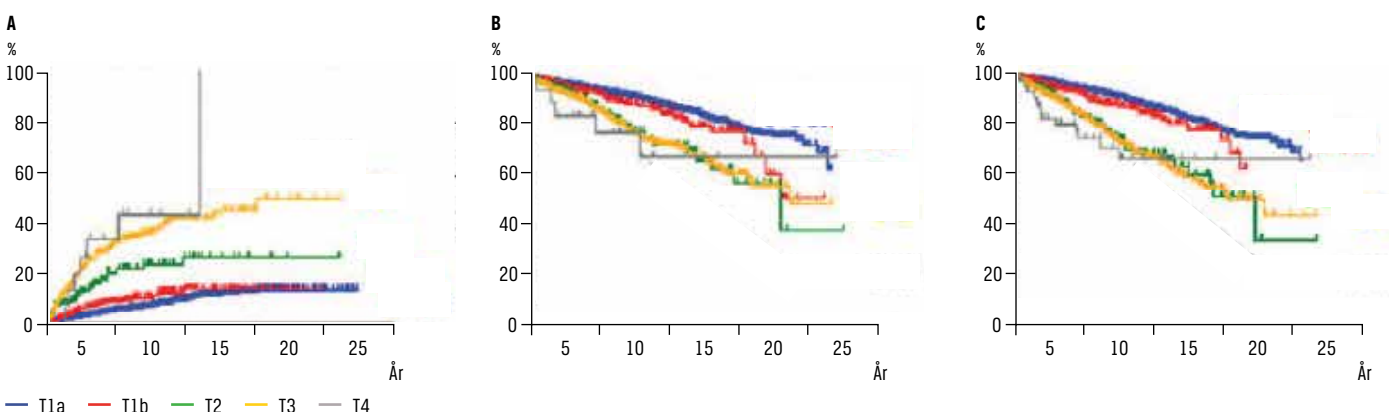
Postoperativ kemoterapi

Der er ikke evidens for postoperativ kemoterapi efter radikal operation eller ikke-radikal operation uden synlig sygdom.

Behandling af ikke-resektabel sygdom

Hvis komplet resektion ikke skønnes mulig, foretages der bioptering mhp. differentiering mellem thymuskarcinom og tymom og forsøg på tumortypebestemmelse.

FIGUR 3 / Eksempel på prognose ud fra T-stadie for patienter med alle histologier af tymiske neoplasier. **A.** Kumulativ incidens af tilbagefald hos R-0-opererede patienter. **B.** Overlevelse hos R-0-opererede patienter. **C.** Overlevelse uanset R-status. [16].



Strategien vil være kemoterapi og efterfølgende vurdering på en ny MDT-konference af, om kirurgi eller radioterapi kan foretages med kurativt sigte.

Hvis en kurativt intenderet strategi ikke skønnes mulig, er behandlingen reduktion af sygdom med symptomlindrende sigte og/eller formodet livsforlængelse.

Kemoterapi

Cisplatinbaseret kombinationsregime giver de højeste responsrater [24], og i Danmark gives der en kombination med doxorubicin, cisplatin, vincristin og cyclophosphamid som primær behandling uanset strategi, da dette regime har vist højest responsrate i fase 2-studie. Effekten af kemoterapi på restlevetid er uvis.

Radioterapi

Hvis patienten ikke skønnes at være kandidat til operation, kan kurativt intenderet radioterapi overvejes som en del af en kombineret strategi med kemoterapi [25], mens postoperativ radioterapi overvejes ved ikke-radikal operation. Palliativ radioterapi kan overvejes i udvalgte tilfælde med metastatisk sygdom, om end der aldrig er udført studier, hvor man har godtgjort en effekt af dette.

Kirurgi

Debulkingkirurgi kan være en mulighed i selekterede tilfælde af tymom, særligt hvis det skønnes at facilitere definitiv radioterapi [26], mens debulking ikke er indiceret ved thymuskarcinom.

Tilbagefald

Kirurgi

Tilbagefald efter komplet resektion søges behandlet efter helt samme principper som primær sygdommen. Resektabilitet af recidivet er den væsentligste prognostiske faktor [27]. Ny histologisk vurdering er vigtig, da tumoren kan ændre karakter.

Radioterapi

Postoperativ radioterapi efter kirurgi kan tilbydes efter samme principper som efter primær operation hos patienter, som ikke tidligere er strålebehandlet, og hvor recidivet er lokalt. Radioterapi kan også tilbydes hos udvalgte patienter ved lokalt recidiv, og i visse tilfælde kan den tilbydes mhp. lindring ved symptomgivende sygdom, hvor der ikke er kirurgisk eller medicinsk tilbud.

Kemoterapi

Ved ikke-resektable recidiver kan kemoterapi komme på tale. Genbehandling med et tidligere givet virksomt regime kan overvejes, særligt ved eklatant og langvarigt respons.

Deltagelse i kliniske forsøg rekommanderes som anden-/tredjelinjebehandling. Capecitabin plus gemcitabin er valgt som andenlinje medicinsk behandling i Danmark [28].

Targeteret behandling har kun vist moderat effekt på thymusepiteliale tumorer, og specielt har immunterapi i to nye studier vist begrænset effekt, dog bedre effekt ved thymuskarcinom ved PD-L1-positivitet i > 50% af cellerne, samtidig med at der især ved tymom er større risiko for autoimmune bivirkninger end ved andre kræftsygdomme [29, 30].

OPFØLGNING

Der foreligger ikke prospektive data for opfølgning efter behandling for tymom eller thymuskarcinom. Da relaps evt. kan behandles med kurativt sigte, er opfølgning med CT af thorax relevant. Baseret på international ekspertkonsensus følges patienter i Danmark efter et program i op til 15 år med CT med intervaller, som afhænger af histologi, udbredelse og behandling [24].

Formålet med opfølgningen er: 1) tidlig opsporing af relaps og anden ny cancer eller ny autoimmun sygdom, 2) bedømmelsesstatus for myasteni eller anden evt. eksisterende autoimmun sygdom og 3) deltagelse i forskningsprojekter og sikring af vidensdeling, inklusive deltagelse i internationale databaser og kliniske forsøg, når disse er tilgængelige.

KONKLUSION

Tymomer og thymuskarcinomer er sjældne sygdomme, hvor tymomer er forbundet med risiko for autoimmune sygdomme. Diagnostik baseres primært på CT. Histologisk klassificering er vigtig. Vurdering af behandlingen bør foregå multidisciplinært, og behandlingen er kompleks og multidisciplinær. Det betyder, at behandlingen i Danmark er centraliseret.

SUMMARY

Peter Meidahl Petersen, Anna Kalhauge, Bodil Brandt, Eric Santoni-Rugiu, Gedske Daugaard, Jesper Ravn & Rene Hornsleben Petersen:

Management of thymomas and thymic carcinomas
Ugeskr Læger 2020;182:Vo8190462

This review summarises the diagnostics, staging and treatment of thymic epithelial tumours, of which CT is the current primary imaging. The International Association for the Study of Lung Cancer/International Thymic Malignancy Interest Group TNM staging and the WHO histological classifications are described. Surgery done as total thymectomy with video-assisted thoracoscopic surgery in stage I and open sternotomy in larger stages is the primary treatment if possible. Presurgical tumour reduction with chemotherapy and the possibility of adjuvant radiotherapy after R+ resection is described. Radiotherapy or chemotherapy can be considered, if definite surgery is not

possible. Relapse is treated after the same principles as primary disease.

KORRESPONDANCE: Peter Meidahl Petersen. E-mail: pmp@post11.tele.dk

ANTAGET: 3. december 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. januar 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- de Jong WK, Blaauwgeers JLG, Schaapveld M et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 2008;44:123-30.
- Marx A, Chan JKC, Coindre JM et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus continuity and changes. *J Thorac Oncol* 2015;10:1383-95.
- Weis CA, Yao X, Deng Y et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol* 2015;10:367-72.
- Ruffini E, Detterbeck F, van raemdonck D et al. Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2014;46:361-8.
- Kojima Y, Ito H, Hasegawa S et al. Resected invasive thymoma with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:171-3.
- Weksler B, Nason KS, MacKey D et al. Thymomas and extrathymic cancers. *Ann Thorac Surg* 2012;93:884-8.
- Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:S143-7.
- Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *J Thorac Oncol* 2010;5:266-72.
- Seki S, Koyama H, Ohno Y et al. Diffusion-weighted MR imaging vs. multi-detector row CT: direct comparison of capability for assessment of management needs for anterior mediastinal solitary tumors. *Eur J Radiol* 2014;83:835-42.
- Carter BW, Marom EM, Detterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014;9:S102-9.
- Marchevsky A, Marx A, Strobel P et al. Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *Chinese J Lung Cancer* 2014;17:104-9.
- Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:36-46.
- den Bakker MA, Roden AC, Marx A et al. Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 2014;9:S125-30.
- Marx A, Ströbel P, Badve SS et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611.
- Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S65-S72.
- Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S73-80.
- Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC et al. The ITMIG/IASLC thymic epithelial tumors staging project: a proposed lymph node map for thymic epithelial tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014;9:S88-96.
- Bernard C, Frih H, Pasquet F et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2016;15:82-92.
- Radovich M, Pickering CR, Felau I et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell* 2018;33:244-58.
- Xie A, Tjahjono R, Phan K et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:495-508.
- Gu Z, Chen C, Wang Y et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open surgery for stage I thymic epithelial tumors: a propensity score-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018;54:1037-44.
- Petersen RH. Video-assisted thoracoscopic thymectomy using 5-mm ports and carbon dioxide insufflation. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5:51-5.
- Detterbeck FC, Moran C, Huang J et al. Which way is up? *J Thorac Oncol* 2011;6:S1730-8.
- Girard N, Ruffini E, Marx A et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v40-55.
- Loehrer PJ, Chen M, Kim KM et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15:3093-9.
- Hamaji M, Kojima F, Omasa M et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:602-7.
- Mizuno T, Okumura M, Asamura H et al. Surgical management of recurrent thymic epithelial tumors: a retrospective analysis based on the Japanese nationwide database. *J Thorac Oncol* 2015;10:199-205.
- Palmieri G, Buonerba C, Ottaviano M et al. Capecitabine plus gemcitabine in thymic epithelial tumors: final analysis of a phase II trial. *Future Oncol* 2014;10:2141-7.
- Giaccone G, Kim C, Thompson J et al. Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:347-55.
- Cho J, Kim HS, Ku BM et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: an open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2162-70.