

**Wstęp:** Grasiczaki to rzadko występujące nowotwory z nabłonkowej komponenty grasicy. Pierwoplanowym leczeniem grasiczaków jest leczenie chirurgiczne, w dalszej kolejności radykalna radioterapia. Coraz większą rolę odgrywa leczenie chemioterapią. Podstawowymi schematami chemioterapii są PAC, ADOC, VIP i PE.

**Analiza przypadków:** Analiza retrospektywna 13 chorych leczonych chemioterapią w latach 1995–2004.

**Opis grupy:** średnia wieku – 40 lat (18–55); PS: 8 w PS-1, 5 w PS-2; typy histologiczne: odpowiednio A/AB/B1/B2/B3 – 1/2/1/4/5; st. zaawansowania: II°/III°/IVA°/IVB° odpowiednio: 2/7/3/1. Chemioterapię stosowano: uzupełniająco u 4 chorych (III° – 3, II° – 1), w leczeniu indukcyjnym u 3 (II° i III°), z powodu zmiany nieoperacyjnej – 6 (2 w III°, 3 w IVA°, 1 w IVB°).

W I linii stosowano schematy: PAC u 2, VIP u 8, a ADOC u 3 chorych. Radioterapię stosowano u 8 chorych: paliatywnie: 2 – zespół żyły głównej górnej, 1 – przerzuty do kręgosłupa, radykalnie: 1 – uzupełniająco, 2 – leczenie interdyscyplinarne – indukcyjna chemioterapia + zabieg operacyjny + radioterapia i 2 – leczenie skojarzone. W II linii zastosowano schemat ADOC. Ocena obiektywnej odpowiedzi – w I linii – 70 proc. odpowiedzi (6 PR i 1 CR/10), w II linii – 100 proc. odpowiednio (1 PR i 1 CR).

**Wnioski:** Leczenie systemowe chorych na grasiczaka może prowadzić do uzyskania znacznego odsetka obiektywnych odpowiedzi. Leczenie takie można podjąć jako uzupełniające, indukcyjne, część leczenia skojarzonego lub leczenie samodzielne. W przypadku nawrotu można rozważyć ponowne leczenie chemiczne, dające zadowalającą odpowiedź kliniczną i radiologiczną. W przypadkach masywnego zajęcia śródpiersia należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

**Słowa kluczowe:** grasiczak inwazyjny, chemioterapia, analiza retrospektywna.

## Leczenie zaawansowanych inwazyjnych grasiczaków na podstawie doświadczeń Oddziału Onkologii Wielkopolskiego Centrum Chorób Płuc i Kliniki Torakochirurgii Akademii Medycznej w Poznaniu

*Treatment of advanced invasive Thymomas in experience of Oncology Department at Regional Centre of Lung Diseases in Poznań and Department of Thoracic Surgery, Poznań University of Medical Sciences*

Rodryg Ramlau<sup>1</sup>, Maciej Bryl<sup>1</sup>, Wojciech Dyszkiewicz<sup>2</sup>, Stanisław Pieluchowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Onkologii, Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Torakochirurgii, Akademia Medyczna w Poznaniu

### Wstęp

Najczęstszymi nowotworami złośliwymi grasicy, obok chłoniaków, są grasiczaki [1]. W 90 proc. przypadków lokalizują się w obrębie przedniego śródpiersia [3]. Grasiczaki należą jednak do rzadko występujących nowotworów i stanowią od 0,2 do 1,5 proc. wszystkich nowotworów złośliwych [4]. Grasiczaki wywodzą się z nabłonkowej komponenty grasicy i w utkaniu histologicznym mogą dodatkowo (choć nie muszą) zawierać nacieki z niezmiennych nowotworowo limfocytów [2]. Poprzednio stosowane w literaturze pojęcie grasiczaka złośliwego zostało zarzucone i zastąpione określeniem grasiczak inwazyjny, które odnosi się nie tylko do cech mikroskopowych zmiany, ale również do zmian dostrzegalnych makroskopowo. Podkreśla się znaczenie badania przez patologa i klinicystę, gdyż inwazyjne grasiczaki mają zdolność do miejscowego naciekania i dawania wszczepów do okolicznych tkanek [1, 2]. Takie cechy grasiczaka decydują o stopniu zaawansowania zmiany i jednocześnie stanowią ograniczenie możliwości doszczętnego leczenia chirurgicznego. Przerzuty odległe stwierdza się jedynie w ok. 10 proc. przypadków [1].

U około połowy chorych rozpoznanie zostaje ustalone w czasie przypadkowego badania radiologicznego [5]. Większość pacjentów to chorzy w wieku pomiędzy 40. a 60. rokiem życia [5]. Kaszel, ból w klatce piersiowej i objawy zwężenia dróg oddechowych są podstawowymi symptomami obserwowanymi w chwili rozpoznania, które można zaobserwować w ok. 70 proc. przypadków [5]. Dodatkowo występują paraneoplastyczne objawy autoimmunologiczne związane z grasiczakiem, takie jak miastenia, zapalenie wielomięśniowe, toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie tarczycy, zesp. Sjögrena i inne [5–7]. W nielicznej grupie chorych (5%) pojawia się autoimmunologiczna anemia aplastyczna i hipogammaglobulinemia [3]. Objawy autoimmunologiczne związane z obecnością grasiczaka wynikają ze zmian w krążących podtypach limfocytów T [8, 9]. Dotyczy to głównie zmian w fenotypie limfocytów CD4+. W przypadkach z hipogammaglobulinemią obserwuje się niedobór limfocytów B i zaburzenia odporności [10–12]. Z własnych obserwacji w przypadkach z grasiczakiem zaobserwowano towa-

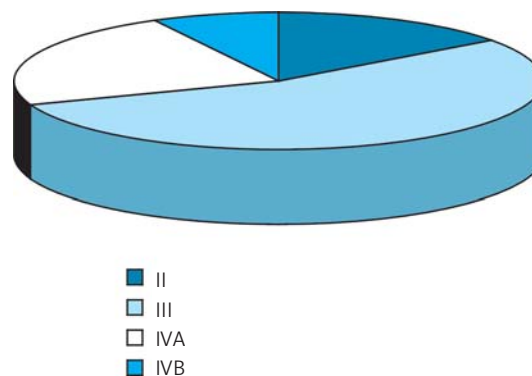
**Introduction:** Thymoma is a rare neoplasm, deriving from epithelial tissue of Thymus. ADOC, PAC, PE and VIP are most frequently used combinations.

**Materials and method:** Retrospective analysis including 13 patients treated with chemotherapy between 1995 and 2004. Mean age was 40 years (18-55). Performance status: 8 patients in PS-1 and 5 in PS-2 (ECOG). Histologic types A/AB/B1/B2/B3 – 1/2/1/4/5 respectively and clinical stages: II°/III°/IVA°/IVB° – 2/7/3/1 respectively. Chemotherapy was given as: adjuvant one – 4 cases (3 – III° and 1 – II°), induction treatment in 3 cases (II° and III°), remaining 6 cases due to inoperable disease (2 in III°, 3 in IVA° and 1 in IVB°).

**Results:** In first line following regimens were used: PAC – 2, VIP – 8, ADOC – 3 cases. Radiotherapy was implemented in 8 patients: palliatively: 2 – Superior Vena Cava Syndrome, 1 – bone metastases, radically: 1 – adjuvant therapy, 2 – interdisciplinary treatment (induction chemotherapy + surgery + adjuvant radiotherapy), and 2 – combined treatment. In 2 cases ADOC regimen was implemented in second line treatment. Objective response – first line 70% (1 CR and 6PR), second line – 100% (1 PR and 1 CR).

**Conclusion:** Systemic treatment of patients with thymoma leads to achievement of significant response rate. Such treatment can be implemented as an adjuvant one, as an induction therapy and as a part of combination treatment as well as alone one. In case of recurrence it is possible to consider second line treatment and achieve satisfactory clinical improvement and objective response. Massive mediastinum involvement should lead to consideration of prophylactic antithrombotic treatment.

**Key words:** invasive thymoma, chemotherapy, retrospective analysis.



Ryc. 1. Rozkład procentowy wg stopni zaawansowania  
Fig. 1. Distribution of disease stage

rzyszając zespołowi żyły głównej górnej zakrzepić tę żyłę z wytworzeniem krążenia obocznego i utrzymywaniem się objawów, pomimo remisji zmian i agresywnego leczenia przeciwkrzepliowego.

W rozpoznaniu różnicowym grasiczaka należy wziąć pod uwagę nienabłonkowe guzy grasicy, takie jak guzy neuroendokrynne, guzy zarodkowe, chłoniaki, nowotwory pochodzenia mezenchymalnego, a ponadto guzy nienowotworowe (przerost grasicy), torbiele grasicy oraz przerzuty do śródpiersia i raka płuc [2, 13].

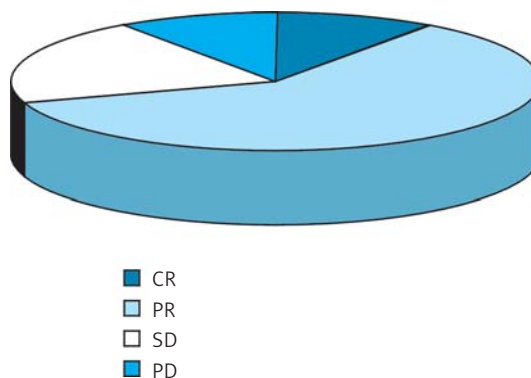
Obecny podział histologiczny grasiczaków został wprowadzony w 1999 r. przez WHO, jednakże z wyjątkiem rozpoznania raka grasicy (typ C wg wymienionej klasyfikacji) nie ma on istotnego znaczenia prognostycznego [2, 14]. Podział ten porządkuje wcześniej stosowane podziały wprowadzając kody literowe typów: A, AB, B1, B2, B3, C [2, 14].

Wprowadzona przez Masaoka w 1981 r. ocena stopnia zaawansowania, która odnosi się głównie do stosunku zmiany do tkanek otaczających została powszechnie przyjęta i jest obecnie stosowana w praktyce klinicznej [1, 14, 15].

### Leczenie grasiczaków

Pierwszoplanowym leczeniem grasiczaków jest postępowanie chirurgiczne, które należy rozważyć na każdym etapie terapii [1]. Zasadą powinno być usunięcie zmiany w całości z marginesem tkanek zdrowych lub rzadziej wykonanie zabiegu zmniejszającego masę guza. Jednakże nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających przewagę chirurgicznego leczenia cytoredukcyjnego nad zabiegiem diagnostycznym [16, 17].

Każdy nieradykalny zabieg chirurgiczny jest wskazaniem do uzupełniającej radioterapii [1]. W razie niemożności przeprowadzenia zabiegu operacyjnego



Ryc. 2. Rozkład procentowy odpowiedzi na chemioterapię I linii  
Fig. 2. Distribution of response to 1<sup>st</sup> line chemotherapy

**Tabela 1.** Operacja: R – zabieg radykalny, D – zabieg diagnostyczny; odpowiedź: NE – brak możliwości oceny, PR – częściowa remisja, CR – całkowita remisja, SD – stabilizacja choroby, PD – progresja; RTH – P – paliatywna, R – radykalna

**Table 1.** Surgery: R – radical procedure, D – diagnostic procedure. Response: NE – not evaluable, PR – partial remission, CR – complete remission, SD – stable disease, PD – progressive disease. Radiotherapy: P – palliative, R – radical radiotherapy

Lp.	Wiek	Płeć	Stopień zaawansowania	Typ hist.	PS	Operacja przed Chth	Schemat Chth	Odpowiedź na Chth	RTH
1.	26	M	III	B2	1	R	PAC	NE	–
2.	52	K	III	B2	1	R	PAC	NE	–
3.	18	K	IVA	AB	2	D	VIP	PR	P
4.	22	M	III	B2	1	D	VIP	PR	R
5.	20	K	III	B3	2	R	VIP	NE	–
6.	55	M	IVA	B3	2	D	VIP	PR	–
7.	37	K	III	B3	1	D	VIP	PR	–
8.	53	M	III	A	2	D	VIP	PD	R
9.	48	M	II	B2	1	R	VIP	CR	R
10.	50	M	IV A	B3	1	D	VIP	PR	P
11.	53	K	II	AB	1	D	ADOC	PR	R
12.	45	M	III	B1	1	D	ADOC	SD	R
13.	47	M	IVB	B3	2	R	ADOC	SD	P

z przyczyn ogólnych bądź miejscowych należy zawsze rozważyć radykalną radioterapię.

Leczenie chemioterapią w wypadku inwazyjnego grasiczaka odgrywa coraz większą rolę. Trudności w ustaleniu roli i miejsca chemioterapii w toku postępowania terapeutycznego wynikają z rzadkości występowania nowotworu i co za tym idzie – braku dużych badań prospektywnych.

W badaniach dotyczących leków stosowanych w monoterapii największą skuteczność wykazała cisplatyna (OR – 50%) i ifosfamid (OR – 46%) [18, 19].

Na podstawie metaanalizy Hejny, w leczeniu cytostatykiem cisplatynę uznaje się za podstawowy składnik schematów wielolekowych [20]. Nie przeprowadzono dotąd badań prospektywnych porównujących leki stosowane w monoterapii z leczeniem wielolekowym. W badaniach klinicznych II fazy, opartych na schematach wielolekowych, udało się uzyskać znaczne odsetki odpowiedzi. Ze względu na nieduże grupy chorych uczestniczących w badaniach, konieczne są dalsze obserwacje kliniczne, aby wypracować jednoznaczne standardy. Podstawowymi schematami stosowanymi w leczeniu są: PAC, ADOC, VIP i PE [21–26]. W skład schematu PAC wchodzi: cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, schemat ADOC to doksorubicyna, cisplatyna, winkrystyna i cyklofosfamid. Chemioterapia składająca się z etopozydu, ifosfamidu i cisplatyny to schemat VIP, a połączenie cisplatyny i etopozydu to chemioterapia PE.

### Analiza przypadków

Analiza ma charakter retrospektywny i obejmuje 13 chorych leczonych chemioterapią w Wielkopolskim Centrum Chorób Płuc i Gruźlicy, z powodu grasiczaka inwazyjnego, w latach 1995–2004. Średnia wieku chorych wynosiła 40 lat (18–55). Ogólny stan sprawności (PS) chorych był dobry, 8 chorych w PS-1, 5 w PS-2. Typy histologiczne: A – 1 chory, AB

– 2, B1 – 1, B2 – 4 i B3 – 5 chorych. Stopień zaawansowania chorych przedstawiał się w sposób następujący: II° – 2 chorych, III° – 7, IVA° – 3, IV B° – 1 chory. Leczenie uzupełniające po chirurgicznej resekcji zastosowano u 4 chorych (3 chorych w III°, 1 w II°), u 3 chorych chemioterapię stosowano w leczeniu indukcyjnym (II° i III° stopień zaawansowania), pozostałych 6 chorych leczono z powodu zmiany nieoperacyjnej (2 chorych w stopniu III°, 3 w IVA°, 1 w IVB°). W leczeniu pierwszej linii stosowano schemat PAC u 2 chorych, schemat VIP u 8, a ADOC u 3. Radioterapię zastosowano u 8 chorych, u 2 chorych leczonych paliatywnie z powodu zespołu żyły głównej górnej, u 1 chorego paliatywnie z powodu przerzutów do kręgosłupa, u 1 chorego uzupełniająco po leczeniu chirurgicznym, u 2 chorych w leczeniu interdyscyplinarnym – indukcyjna chemioterapia + zabieg operacyjny + radioterapia i u 2 chorych jako część leczenia skojarzonego: radioterapia i chemioterapia. U 2 chorych zastosowano ponownie chemioterapię z powodu nawrotu po leczeniu – użyto schematu ADOC. U 8 pacjentów istniała możliwość oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii, u 2 oceniano skuteczność leczenia nawrotu. Uzyskano w pierwszej linii 70 proc. odpowiedzi (6 PR i 1 CR/10), w drugiej linii 100 proc. (1 PR i 1 CR). U 3 chorych wystąpiła zakrzepica żył śródpiersia, z czego u 2 chorych wymagała stałego leczenia przeciwkrzepliwego, pomimo znacznej remisji zmian nowotworowych. Dzięki wykryciu cech zakrzepicy na etapie diagnostyki (zmiany w naczyniach widoczne w KT) i poprzez zastosowanie leczenia przeciwkrzepliwego i dalszej profilaktyki u kolejnego pacjenta nie doszło do nasilenia zmian.

### Wnioski

Z naszych doświadczeń wynika, iż leczenie systemowe chorych na grasiczaka może prowadzić do uzyskania znacznego odsetka odpowiedzi obiektywnych. Leczenie takie moż-

na podjąć jako uzupełniające po zabiegu operacyjnym, jako leczenie indukcyjne lub część leczenia skojarzonego z radioterapią oraz jako leczenie samodzielne. W wypadku nawrotu można rozważyć ponowne leczenie chemiczne, w którym można uzyskać zadowalającą odpowiedź kliniczną potwierdzoną w badaniach obrazowych. W wypadkach masywnego zajęcia śródpiersia należy rozważyć profilaktyczne leczenie przeciwzakrzepowe.

#### Piśmiennictwo

- Krzakowski M, Orłowski T. Nowotwory płuca i klatki piersiowej. W: Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Borgis, Warszawa 2001; 39-42.
- Rosai J. Histological Typing of Tumours of the Thymus. New York NY, Springer-Verlag, wyd. II, 1999.
- Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR. Neoplasms of the mediastinum. W: Cancer: Principles and Practice of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). Lippincott Williams & Wilkins; 6th edition, 2001.
- Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy of invasive thymoma. J Clin Oncol 1990; 8: 1419-23.
- Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schuller H, Hirner A, Grohe C, Muller-Hermelink HK, Huhn D. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. Ann Hematol 2003; 82: 69-76.
- Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayan Y, Shibi R, Kopolovic J, Shoenfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1998; 28: 73-9.
- Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. J Clin Oncol 1999; 17: 2280-9.
- Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. Blood 2000; 96: 3872-9.
- Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. Ann Neurol 2001; 50: 64-72.
- Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, Cunningham-Rundles C, Lucey DR. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2001; 80: 123-33.
- Montella L, Masci AM, Merkabaoui G, Perna F, Vitiello L, Racioppi L, Palmieri G. B-cell lymphopenia and hypogammaglobulinemia in thymoma patients. Ann Hematol 2003; 82: 343-7.
- Cucchiara BL, Formans MS, Mc Garvey ML, et al. Fatal subacute cytomegalovirus encephalitis associated with hypogammaglobulinemia and thymoma. Mayo Clin Proc 2003; 78: 223-7.
- Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML. Tumors of the thymus. J Thorac Imaging 1999; 14: 152-71.
- Ramlau R, Bryl M, Dyszkiewicz W. Postępowanie w zaawansowanych inwazyjnych grasiczakach. Wspólcz Onkol 2004; 3: 148-52.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2485-92.
- Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. J Clin Oncol 1994; 12: 1484-90.
- Mornex F, Resbeut M, Richaud P, et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 651-9.
- Park HS, Shin DM, Lee JS, Komaki R, Pollack A, Putnam JB, Cox JD, Hong WK. Thymoma. A retrospective study of 87 cases. Cancer 1994; 73: 2491-8.
- Highley MS, Underhill CR, Parnis FX. Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. J Clin Oncol 1999; 17: 2737-44.
- Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignant thymoma. Cancer 1999; 85: 1871-84.
- Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, Blum R. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994; 12: 1164-8.
- Fornasiero A, Danielle O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabro F, Rea F, Fiorentino MV. Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. Cancer 1991; 68: 30-3.
- Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S, Aisner J, Green M, Thomas CR Jr, Livingston R, Johnson DH. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer 2001; 91: 2010-5.
- Giaccone G, Ardizzone A, Kirkpatrick A, Clerico M, Sahnoud T, van Zandwijk N. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996; 14: 814-20.
- Rea F, Satori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O, Altavilla G. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 543-9.
- Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, Johnson D. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. J Clin Oncol 1997; 15: 3093-9.

#### Adres do korespondencji

dr n. med. **Rodryg Ramlau**  
 Oddział Onkologii  
 Wielkopolskie Centrum Chorób Płuc  
 ul. Szamarzewskiego 62  
 60-569 Poznań  
 tel. +48 61 665 42 42  
 faks + 48 61 663 10 86  
 e-mail: rramlau@wchp.poznań.pl