

Richtlijn: Mediastinum tumoren

Het mediastinum kent een grote verscheidenheid aan ruimte-innemende processen met variabele prognose. De ligging van de afwijking vormt vaak de eerste diagnostische oriëntatie (Tabel 1). In deze richtlijn wordt vooral op de diagnostiek de nadruk gelegd. Twee entiteiten worden in meer detail behandeld: thymus tumoren en het diagnostisch beleid bij kiemceltumoren.

Onderzoeken

Grondige anamnese naar symptomen (95% van de asymptomatische tumoren zijn benigne, 50% van de symptomatische zijn maligne)

- Hoest, thoracale pijn, dyspnee,
- Zwakte, vermagering, anorexie,
- Specifieke compressie: vena cava superior, trachea, slokdarm,...
- Paraneoplastisch auto-immuun: myasthenia gravis, hypogammaglobulinemie, cytopenie, polymyositis, lupus, sjögren, colitis ulcerosa,
- Paraneoplastisch hormonaal: cushing, hyperthyroïdie, hypoglycemie, SIADH, gynecomastie.

Beeldvorming

- Thoraxfoto: hulp in differentiële diagnose volgens ligging (cf. tabel). Verkalking kan worden gevonden bij goiter of thymoom perifere ringverkalking in cystische massa's van een thymus of matuur teratoom (25% van de gevallen),
- CT-thorax (soms NMR thorax),
- Nucleaire geneeskunde: technetium of jood scan (schildklier), MIBG scan (neuro-endocrien weefsel bijv. feochromocytoom, carcinoïd), PET-scan,
- Onderzoeken op afstand: echo testes, CT totaal abdomen.

Tumormerkers

- CEA: metastatische lymfeknopen,
- NSE, soms ACTH: neuro-endocriene tumoren,
- Antistoffen (spier, Ach-receptor): myasthenia gravis,
- Insuline: neurogene tumoren,
- Parathormoon: ectopisch parathyroïd adenoom,
- Calcitonine: schildkliercarcinoom,
- T- en B-celantigenen: lymfoom,
- Kiemcel:

	α -FP	β -HCG	placentair AF	LDH
Matuur teratoom	-	-	-	-
Seminoom	-	+/-	+	+
Endodermale sinus tumor	+	-	-	+
Choriocarcinoom	-	+	-	+
Embryonaal celcarcinoom	+	+	-	+

Endoscopie

- Bronchoscopie (compressie? endoluminele letsels?),
- Oesofagoscopie (compressie? endoluminele letsels?),
- Transoesofagale echografie (EUS): biopsie tumor achterste mediastinum,
- Transbronchiale echografie (EBUS): biopsie tumor voorste/middelste mediastinum.

Weefselonderzoek

Algemeen principe: pre-resectie anatomopathologie is enkel nodig wanneer deze het beleid zal beïnvloeden:

- Zelden voor massa's in het achterste of middelste mediastinum, gezien bij deze ofwel geen apo nodig is (bijv. hernia), ofwel hoe dan ook best heelkundig worden behandeld (bijv. neurogene tumor),
- Naaldpunctie (transbronchiaal of transcutaan) *kan* nuttig zijn voor stadiëring (metastatische lymfeknopen) of voor aantonen van cytologisch negatief vocht wanneer op CT-scan een pleuro- of pericardcyste vermoed wordt (“spring water cyst”),
- Biopsie van massa's in het voorste mediastinum via **anterieure** of **thoroscopische** mediastinotomie, in het middelste mediastinum via **cervicale** mediastinoscopie, of in het achterste mediastinum via **thoroscopische** mediastinotomie
 - Algemeen principe: deze anatomopathologie is complex en zelden definitief te beoordelen op vriescoupe. Wanneer men verwacht dat biopsiname de therapeutische houding niet zal beïnvloeden, doet men bij voorkeur een directe resectie. Ook bij goed afgekapselde, solitaire, asymptomatische massa's in het voorste mediastinum (zeer suspect voor thymoom) gebeurt best direct resectie zonder voorafgaande biopsie. Wanneer men daarentegen verwacht dat biopsiname de therapeutische houding wel kan beïnvloeden, doet men de diagnostische chirurgische procedure in een eerste geïsoleerde tijd (bijv. kiemceltumor, lymfoma).

Thymus tumoren

Epidemiologie

- 20% van alle mediastinale massa's,
- 47% van alle massa's in voorste mediastinum,
- 5^{de} / 6^{de} decade, zeldzaam bij kinderen, geen voorkeur geslacht, ras, geografie
- 90% in voorste / bovenste mediastinum

Symptomen

- 50 tot 60% asymptomatisch,
- Vage thoracale pijn of druk / dyspnoe / hoest,
- Gewichtsverlies / nachtelijk zweten / koorts,
- Door ingroei (vena cava superior, nervus phrenicus, nervus recurrens),
- Door vochtuitstorting (pleura, pericard),
- Door bloeding (met of zonder kapseldoorbraak).

Geassocieerde syndromen (30% van de gevallen)

- Neuromusculair: myasthenia gravis, Lambert-Eaton, myositis, ...
- Hematologisch: RBC aplasie, pancytopenie, ...
- Immunologisch: hypogammaglobulinemie, T-cel dysfunctie, ...
- Autoimmuun: systeem lupus, Sjögren, polymyositis, sclerodermie, reuma, ...
- Dermatologisch: pemfigus, mucocutane candidiasis, ...
- Endocrien: hyperparathyroïdie, Hashimoto thyroiditis, Addison, ...
- Renaal: nefrotisch syndroom,
- Osteoogeen: hypertrofische osteoarthropathie,
- Neoplastisch: lymfoma, carcinoma, sarcoma.

Indeling

- Volgens cellijn
 - Thymus epitheel: thymoom, thymuscarcinoom,
 - Neuroendocrien: carcinoïd tumor, neuroendocrien carcinoom,
 - Kiemcel: seminoom, teratoom,
 - Lymfoïd weefsel: lymfoom, lymfocytair thymoom,
 - Adipeus: thymolipoom,
 - Metastase.
- Volgens gedrag
 - Niet-invasief (omkapseld) thymoom (cytologisch+morfologisch benigne),

- Invasief (maligne) thymoom (cytologisch benigne, morfologisch maligne),
- Thymuscarcinoom (ook cyto-/ histologisch maligne).
- Volgens histologie: WHO classificatie 1999 (aangepast 2004):
 - Type A: spindel cel,
 - Type B: epitheloid (B1 – B2 – B3),
 - Type AB: gemengd,
 - Type C: thymuscarcinoom.
- Volgens oorsprong: corticaal of medullair.

Stadiëring

Gebeurt volgens de klassering gewijzigd naar Masaoka et al. 1981:

- Stadium I: macroscopisch volledig omkapseld, microscopisch geen kapseldoorbraak,
- Stadium IIa: microscopisch kapseldoorbraak,
- Stadium IIb: macroscopisch kapseldoorbraak,
- Stadium III: macroscopische invasie mediastinale organen,
- Stadium IVa: pleurale of pericardiale uitzaaiingen (droplet metastasen),
- Stadium IVb: hematogene of lymfogene metastasen.

Diagnose

Cf. ook hierboven. Specifiek voor het thymoom is biopsie van een afgekapselde tumor tegenaangewezen wegens het risico op kapseldoorbraak en/of droplet metastasen. Bij een niet-resecabel of infiltratief letsel kan biopsie via anterieure mediastinomie of thoracoscopie.

Behandeling

- Heelkundige resectie
 - Stadia I - II - III: totale (soms uitgebreide) thymectomie via sternotomie of via thoracotomie (bij paracardiale ligging). Complete resectie nastreven, indien nodig met resectie van omgevende vitale structuren.
 - Eerste keuze therapie bij lokaal recidief.
- Radiotherapie
 - Adjuvant in stadium II en stadium III. Aangewezen, maar nut effect niet strikt bewezen in gecontroleerde studies.
- Chemotherapie
 - Stadium IV: cisplatin gebaseerde schema's zijn aangewezen. Bij stadium IVa bestaan er open studies die inductiechemotherapie met het ADOC schema aanbevelen.

Prognose

Deze hangt af van:

- Stadium: 10-jaars overleving is stadium: I: 80%; II: 78%; III: 47%; IV: 30%.
- Histologie: epitheliaal < gemengd < lymfocytair < spindel cel,
- Oorsprong: corticaal < medullair,
- Volledigheid van de resectie (incomplete resectie verbetert de prognose niet),
- Myasthenia gravis heeft geen invloed op overleving.

Laattijdig recidief is mogelijk -> langdurige follow-up aangewezen (>10 jaar).

Mediastinale kiemceltumoren

Epidemiologie

- 1% van de kankers bij de man. Mediastinaal is de frequentste extragonadale lokalisatie.
- Meestal gaat het om een primair mediastinale kiemceltumor, doch een onderliggende primaire testislokalisatie moet steeds uitgesloten worden. Tumor ontstaat uit in het mediastinum achtergebleven kiemcellen, of uit somatische cellen die opnieuw kiemcelcapaciteit krijgen.
- Indeling
 - Matuur teratoom: meest frequent, man=vrouw, mediaan 28 jaar, geen merkers.
 - Seminoom: man, mediaan 34 jaar.
 - Non-seminoom kiemceltumor: man, mediaan 28 jaar.

Kliniek

- 80% symptomatisch, behalve bij matuur teratoom (50%).

Diagnose

- Cf. supra.

Pathologie

- Matuur teratoom
 - Tumor met de 3 kiemcel lijnen in mature vorm.
 - Soms associatie met adenocarcinoom of sarcoom.
 - De immature vorm bevat nog embryonale elementen.
- Seminoom
 - DD met lymfoom (merkers).
 - Soms non-seminoom component (atypical seminoma: transitie naar non-seminoma?)
- NSGCT
 - Endodermale sinus (puur of gemengd) is meest frequent.
 - Puur embryonaal cel of choriocarcinoom zelden.
 - Abnormaliteit korte arm chromosoom 12 (kan helpen in DD totaal ongedifferentieerde tumoren).

Prognose

- Puur seminoom = gunstig.
- Mediastinaal gelokaliseerd non-seminoom kiemceltumor = ongunstig
 - Na chemo met normaliseren merkers, vaak resectie van viabel carcinoom of residueel teratoom aangewezen.
- Prognostische factoren
 - uitgebreidheid van ziekte (aantal plaatsen, massa),
 - Hoog LDH,
 - β -HCG > 1000,
 - α -FP > 1000,
 - trage daling merkers na behandeling ($t_{1/2}$ > 7d voor α -FP, > 3d voor β -HCG).

Behandeling

Behalve voor het matuur teratoom (resectie), is de behandeling is steeds multidisciplinair en in samenwerking met algemene medische oncologie.

Literatuur

Bosl GJ, Murray Law T. Mediastinal germ cell tumors. In: *Comprehensive textbook of thoracic oncology*, edited by Aisner J, Arriagada R, Green MR, et al. MC Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 668-680.

Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1484-1490.

Curran WJ, Kornstein M, Brooks J et al. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988; 6:1722-1727.

Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1860-1869.

Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? *Ann Surg* 1996; 224: 219-224.

Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492.

Marx A, Strobel P, Zettl A, et al. Thymomas. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editors. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, thymus and heart. Vol. 7. Lyon: IARC Press 2004; 152-153.

Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 543-549.

Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 376-384.

Ströbel P, Marx A, Zettl A, et al. Thymoma and thymic carcinoma: an update of the WHO classification 2004. *Surg Today* 2005; 35: 805-811.

Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1497-1503.

Wilkins EW, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 888-892.

Tabel 1 : Differentiële diagnose van mediastinale massa's volgens ligging

VOORSTE COMPARTIMENT	MIDDELSTE COMPARTIMENT	ACHTERSTE COMPARTIMENT
Thymus hyperplasie thymuscyste thymoom (omkapseld of invasief) thymuscarcinoom thymuscarcinoïd	Vasculaire anomalieën aneurysma arcus aortae zeldzame vaat anomalieën	Vasculaire anomalieën aneurysma aorta descendens
(Bij-)schildklier retrosternale goiter ectopische schildklier parathyroïd adenoom	Cardiale anomalieën (pleuro-) pericardcyste ventrikulaneurysma cardiomegalie	Slokdarm gastro-enterische cyste* leiomyoom slokdarmdivertikel
Diafragma hernia van Morgagni		Diafragma hiatus of Bochdalek hernia
	Lymfeknopen* lymfoom* metastat. lymfeknopen* Castleman hyperplasie* benigne (tbc, sarcoidose,...)*	Trachea-hoofdbronchus bronchogene cyste*
Kiemceltumoren matuur teratoom ^o seminoom non-seminoom groep -endodermale sinus tumor, -choriocarcinoom, -embryonaal celcarcinoom -mengvormen mixed seminoom/non-seminoom		Neurogene tumoren perifeer o.a. neurofibroom, (maligne) schwannoom, autonoom o.a. ganglio neuroom, paraganglioom o.a. feochromocytoom* meningocoele
Diverse tumoren -lipoma, lymfangioma,... -liposarcoom*, fibrosarcoom*,	Diversen -mesotheelcyste -neuro-enterische cyste -cyste ductus thoracicus	
Diffuse afwijkingen mediastinale lipomatose maligne fibr. histiocytoom	Diffuse afwijkingen mediastinale lipomatose maligne fibr. histiocytoom	Diffuse afwijkingen mediastinale lipomatose maligne fibr. histiocytoom mediastinale fibrose

* deze vormen kunnen voorkomen in meerdere compartimenten

^o vroeger ten onrechte als benigne aanzien, en dermoid cyste genoemd

Synthese tabel: Mediastinum tumoren

Grote verscheidenheid aan ruimte-innemende processen met variabele prognose en therapeutische aanpak. De ligging van de afwijking op de RX-thorax vormt vaak de eerste diagnostische oriëntatie.

De klinische differentiële diagnose is moeilijk, en vaak berust de definitieve klassering op weefselonderzoek.

Thymoom

- Stadiëring gebeurt volgens de klassering gewijzigd naar Masaoka et al.
- Biopsie van een omkapseld thymoom is tegenaangewezen wegens het risico op kapseldoorbraak en/of droplet-metastasen.
- Heelkundige resectie (radicaal) aangewezen bij stadia I - II – III.
- Adjuverende radiotherapie aangewezen bij gerecedeerd stadium II en III.
- Cisplatin gebaseerde chemotherapie bij stadium IV, o.a. preoperatief bij stadium IVa (ADOC chemotherapie).
- Prognose hangt af van stadium, gaande van 80% (stadium I) tot 30% (stadium IV) 10-jaarsoverleving.

(Mediastinale) kiemceltumor

- Drie categorieën: matuur teratoom, seminoom, non-seminoom kiemceltumor.
- Voor het matuur teratoom is resectie de behandeling, voor de andere vormen is steeds multidisciplinaire samenwerking met algemene medische oncologie aangewezen.