

Clinical Care Optimization for Patients with a Thymic Tumor



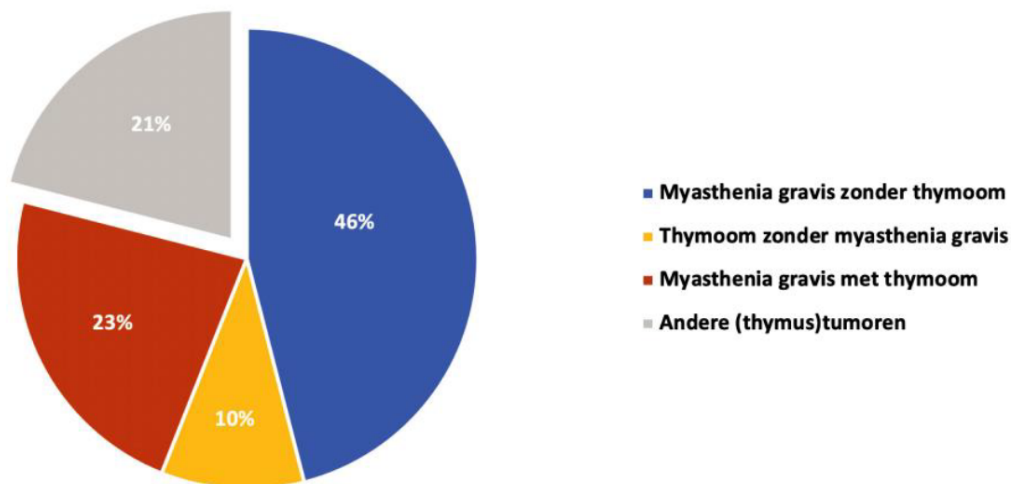
Florit Doménique Marcuse

Samenvatting

De thymus (zwezerik) is een orgaan tussen het hart en het borstbeen, en van belang voor de ontwikkeling van het afweersysteem.¹ Na de puberteit is de 'opvoed-taak' van de thymus voltooid en verschrompelt de thymus tot een klein hoopje vet. Bij veel volwassenen is er nog maar weinig terug te vinden van de thymus.² Als de thymus in grootte is toegenomen kan er sprake zijn van een thymus tumor. Tumoren van de thymus zijn zeldzaam en meestal is een behandeling noodzakelijk. De meest voorkomende, maar toch zeldzame, thymus tumor is een thymoom. Ook kan er thymuskanker (thymus carcinoom) ontstaan in de thymus. Naast deze 'echte tumoren' kan er ook een vergroting van de thymus ontstaan in patiënten met bijvoorbeeld de spierziekte myasthenia gravis.³ Onderzoeken hebben aangetoond dat bijna alle patiënten met een thymustumor en patiënten met myasthenia gravis baat hebben bij het laten verwijderen van de thymus met een operatie (thymectomie), om de ziekte onder controle te krijgen.^{4,5} Het stellen van de goede diagnose en de juiste behandeling is soms een uitdaging voor het artsenteam, zeker omdat het zeldzame aandoeningen betreffen. Dit proefschrift bestaat uit een aantal studies die als doel hebben om geleverde zorg te evalueren en er lering uit te trekken, zowel voor ons eigen medisch team- als voor andere teams over de hele wereld. De resultaten van dit proefschrift hebben namelijk invloed op de dagelijkse zorg en behandelingen voor patiënten met thymustumoren.

Het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) is een ziekenhuis met veel ervaring en kennis op het gebied van thymustumoren en is daarom een expertisecentrum. Sinds 2004 worden bijna alle patiënten met een thymustumor aan de thymus geopereerd met behulp van een robot-systeem (robot-thymectomie), waarbij de gehele thymus wordt verwijderd. In **Hoofdstuk 2** zijn de lange-termijn resultaten besproken van 130 patiënten met een thymoom die een thymectomie hebben ondergaan in het MUMC. Er is gekeken naar algemene uitkomsten, zoals bijvoorbeeld de gemiddelde leeftijd, het aantal dagen dat patiënten opgenomen zijn, complicaties etc. Daarnaast zijn de oncologische resultaten onderzocht, bijvoorbeeld: hoe vaak nabehandeling met bijvoorbeeld radiotherapie noodzakelijk was, hoe vaak het thymoom terugkwam (recidief), hoeveel patiënten er aan het thymoom overleden zijn etc. Het onderzoek kwam tot de conclusie dat de operatie veilig en goed uitvoerbaar was in bijna alle patiënten. Vijf jaar na de operatie was 3.4% van de patiënten met een thymoom overleden als gevolg van de ziekte. Het thymoom bleek terug te zijn gekomen in 7.8%. Dit geeft weer dat de meeste thymomen goed te behandelen zijn en niet vaak leiden tot overlijden, in tegenstelling tot bijvoorbeeld longkanker.

Figuur 1: overzicht van de patiëntgroepen die een robot thymectomie ondergingen in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)



Overige (thymus)tumoren (grijs) is een groep patiënten die niet zijn meegenomen in de onderzoeken die in dit proefschrift aan bod komen.

Een groot deel van de patiënten met een thymoom heeft ook myasthenia gravis. In de patiënten met myasthenia gravis is gekeken naar hoe vaak de spierklachten verbeterde na de operatie. Deze uitkomsten zijn, in **Hoofdstuk 6**, vergeleken met patiënten die myasthenia gravis zonder thymoom hebben. In totaal zijn er 263 patiënten met myasthenia gravis geopereerd en van deze patiënten was 29.7% ook gediagnosticeerd met een thymoom. Het onderzoek toonde aan dat de meeste patiënten een goed resultaat ervoeren na de operatie. Gemiddeld duurde het twee jaar voordat er sprake was van minder spierzwakte.

Complicaties door de operatie kwamen vaker voor bij patiënten met een thymoom, vergeleken met patiënten zonder een thymoom. Dit verschil is waarschijnlijk veroorzaakt doordat de operaties van patiënten met thymomen vaak uitgebreider zijn, bijvoorbeeld als er ook omliggend weefsel (stukje long, hartzakje) is verwijderd. Patiënten die waren gediagnosticeerd met een thymoom én myasthenia gravis, lieten geen betere- of slechtere neurologische resultaten (spierzwakte) zien in de follow-up, dan myasthenie-patiënten zonder thymoom.

Na de operatie was soms radiotherapie noodzakelijk (28% van de patiënten met een thymoom). Bij deze patiënten was een thymectomie niet voldoende om de kans op terugkeer van de tumor te voorkomen (bijvoorbeeld doordat niet al het tumorweefsel kon worden verwijderd, of dat er een verdenking was dat er tumorcellen achter zijn gebleven). Radiotherapie maakt de kans op een terugkomst van de tumor kleiner en kan ook de totale overlevingskans vergroten. De nadelen van radiotherapie zijn met name dat de straling ook andere weefsels kan schaden, bijvoorbeeld het hart.^{6,7} Om te bepalen waar- en hoeveel bestraling noodzakelijk is, maakt de radiotherapeut een zogenoemde 'stralings-plattegrond'. Het kan moeilijk zijn om de exacte stralings-plattegrond te maken, aangezien er gebruik wordt gemaakt van scans en verslagen maar er geen 'directe informatie' beschikbaar is. In **Hoofdstuk 3** is besproken of het zinvol is om de chirurg te laten samenwerken met de radiotherapeut. De chirurg heeft immers met de tumor in 'levende lijve' gewerkt en kan mogelijk een beter inzicht geven in bijvoorbeeld de gebieden die een risico zijn op mogelijk achtergebleven

tumorcellen. De studie is in vijf Europese ziekenhuizen uitgevoerd, waarbij de stralings-plattegronden van een radiotherapeut vergeleken zijn met plattegronden van de chirurgen. De chirurg was geblindeerd voor de uitkomsten van de radiotherapeut, en tot slot maakten de beide specialisten gezamenlijk een plattegrond. De uitkomsten lieten zien dat radiotherapeuten een grotere stralings-plattegrond, met meer volumes, tekenden dan de chirurgen. Ook was er maar matige overlap in de plattegrond in de gebieden die de radiotherapeut 'verdacht' vond, en die de chirurg 'verdacht' vond. Wanneer de chirurg samenwerkte met de radiotherapeut, werd de stralings-plattegrond kleiner qua volumes en lag de uitkomst dichterbij de getekende plattegrond van de chirurg. Ondanks dat we niet weten of de visie van de chirurg 'de gouden standaard is', denken we wel dat de visie van de chirurg belangrijk is om mee te nemen bij het opstellen van de stralings-plattegrond. Het is van belang om in toekomstige studies te analyseren of de verschillen tussen radiotherapeut en chirurg ook leiden tot 'overbestraling' en 'onderbestraling' van patiënten. Deze studie is nooit eerder uitgevoerd en meer onderzoek is noodzakelijk.

Zoals besproken in **Hoofdstuk 5**, is myasthenia gravis een veelvoorkomende aandoening bij patiënten met een vergrote thymus. Myasthenia gravis is een auto-immuun spierziekte waarbij antistoffen zijn gevormd, meestal tegen de acetylcholine receptor. De antistoffen zorgen dat het signaal van de zenuw naar de spier niet goed verloopt, waardoor spierzwakte optreedt. De diagnose myasthenia gravis wordt meestal gesteld door het aantonen van antistoffen in het bloed van de patiënt. In **Hoofdstuk 7** is besproken dat het meten van deze antistoffen niet alleen nuttig kan zijn bij het stellen van de diagnose, maar ook in de follow-up van de ziekte. Er is namelijk een associatie gevonden tussen ernst van de ziekte en afname van de antistoffen. Dus als de antistoffen tegen de acetylcholinereceptor van een patiënt dalen, gaat dit vaak gepaard met een afname van de klachten van de myasthenia gravis (gemeten met een bestaand classificatie systeem). De hoeveelheid antistoffen zijn objectief meetbaar, terwijl klachten van een patiënt subjectiever zijn. Ondanks dat artsen graag patiënten helpen, en niet persé cijfers behandelen, zou het inzetten van een objectieve meettechniek wel kunnen helpen om een behandeling te verbeteren. Het meten van antistoffen is mogelijk een uitkomst bij het meten van resultaten als er bepaalde (immuunsysteem onderdrukkende) medicijnen worden gestart. Vervolgonderzoek is noodzakelijk om te onderzoeken hoe de antistoffen in de praktijk voor de follow-up van patiënten met myasthenia gravis in te zetten zijn.

Patiënten met een thymoom én myasthenia gravis, hebben eigenlijk altijd antistoffen tegen de acetylcholinereceptor.⁸ Het is belangrijk om voor de thymectomie te weten of er sprake is van deze antistoffen (en dus myasthenia gravis), omdat patiënten met myasthenia gravis complicaties van de spierziekte kunnen krijgen. Om deze complicaties te beperken, zijn deze patiënten zo goed mogelijk ingesteld op medicatie door de neuroloog, houdt de anesthesist rekening met de medicatie- en beademing tijdens de operatie, en zijn er extra controles voor deze patiënten na de operatie op de uitslaapkamer- en verpleegafdeling.

Er zijn ook patiënten met een thymoom die niet zijn gediagnosticeerd met myasthenia gravis, maar waarbij wel antistoffen zijn aangetroffen. In **Hoofdstuk 4** zijn deze patiënten met zogenoemde 'subklinische myasthenia gravis', feitelijk een 'sluimerende' myasthenia gravis, besproken. Er was niet veel bekend over hoe vaak dit voorkomt onder patiënten met een thymoom- en wat deze diagnose op de lange termijn betekent. De studie concludeerde dat de volgende diagnoses zijn gesteld bij de patiënten: 57% myasthenia gravis, 11% subklinische myasthenia gravis en 32% geen myasthenia gravis. De meeste patiënten met subklinische myasthenia gravis (91%) ontwikkelden alsnog myasthenia gravis

klachten in de jaren na de thymectomie. De conclusies is dan ook dat het van belang is dat antistoffen tegen de acetylcholinereceptor bepaald zijn bij patiënten met een verdenking op een thymoom. Indien de test deze antistoffen aantoont, dan is er specifieke (neurologische) zorg noodzakelijk voor de patiënt.

In **Hoofdstuk 8** is een zeldzame tumor beschreven, die weliswaar niets met de thymus van doen heeft, maar wel een voorbeeld is dat er nog heel veel meer soorten tumoren in de borstkas voorkomen. Voor een arts kan het soms moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen allerlei soorten tumoren in de borstkas. De voorgeschiedenis, andere bijkomende aandoeningen, radiologische beeldvorming (longfoto, scans) en stoffen in het bloed kunnen hierbij helpen. Voor alle tumoren geldt dat een multidisciplinaire aanpak gewenst is, om als team tot een goed behandelplan te komen die vervolgens samen met de patiënt kan worden afgestemd.