

Czy budowa mikroskopowa grasiczaka ma znaczenie kliniczne?

Is the microscopic morphology of thymoma of clinical significance?

Małgorzata Szólkowska¹, Renata Langfort¹, Kazimierz Roszkowski-Śliz²

¹ Zakład Patomorfologii, IGiChP, p. o. kier.: dr n med. R. Langfort

² III Klinika Chorób Płuc, IGiChP, kier.: prof. dr hab. med. K. Roszkowski-Śliz

Summary: Thymomas are rare mediastinal tumors that have heterogeneous microscopic morphology and uncertain outcome. AIM: The aim of the study was to evaluate the practical usefulness of WHO classification by correlation of histological subtype of thymoma with staging, symptoms and epidemiology. MATERIAL AND METHODS: 87 cases of thymomas was reclassified according to the WHO Histologic classification and Masaoka staging system. Clinical symptoms, age and sex of the patient were taken into consideration in each case. RESULTS: The histological subtypes was diagnosed in order of frequency: AB (n = 21; 24%), B2 (n = 19; 22%), B1 (n = 14; 16%), A (n = 6; 7%), C (n = 4; 5%), B3 (n = 3; 3%). Combined types was observed in 17 (20%) cases. Tendency to invasion increased as follows: A < AB < B1 < B2 < B3 < C. The median value of patients' age was: type A – 67,5 years, type AB – 62 yrs., type B1 – 48 yrs., type B2 – 52 yrs., type B3 – 32 yrs. and type C (thymic carcinoma) – 49,5 yrs. No correlation was found between histological type and sex of patient. The most often clinical symptom – myasthenia, accompanied predominantly B2 thymomas. CONCLUSIONS: The WHO classification is useful in routine pathologic examination of thymomas, because it enables to distinguish histological subtypes with different clinical representation.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2005, 73, 153:159

Key words: thymoma, thymic carcinoma, the WHO histological classification;

Wstęp

Grasiczaki to heterogenna grupa nowotworów nabłonkowych grasicy o różnorodnej budowie mikroskopowej i niejednakowym przebiegu klinicznym. Należą do najczęstszych nowotworów śródpiersia przedniego, chociaż w populacji ogólnej występują stosunkowo rzadko. Dotyczą zwykle pacjentów w piątej dekadzie życia, równie często kobiet i mężczyzn [2, 18, 20].

Objawy kliniczne grasiczaków, które występują w dwóch trzecich przypadków, można podzielić na dwie grupy: związane z guzem oraz paranowotworowe. Objawy pierwszej grupy to zwykle kaszel, bóle w klatce piersiowej lub, w bardziej zaawansowanych przypadkach, zespół żyły głównej górnej. Najczęstszym objawem paranowotworowym jest nużliwość mięśni rzekomoporażna, czyli miastenia (myasthenia gravis), rzadziej występuje hipogammaglobulinemia (tzw. zespół Good'a) lub niedokrwistość czysto czerwonokrwinkowa. W przebiegu grasiczaków opisywano również pancytopenię, zespół Cushinga, zespół DiGeorga, zespół Lamberta-Eatona, zespół rakowiaka, pęcherzycę, twardzinę, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie wielomięśniowe i wielonerwowe, neuromiotonię, zespół Sjögrena i chorobę Addisona [2, 18].

U kilkunastu procent pacjentów z grasiczakiem pojawia się kolejny nowotwór, zwykle złośliwy.

Może on rozwinąć się w jakiś czas po grasiczaku, razem z nim lub przed nim. Przyczyny tego zjawiska upatruje się w upośledzeniu odporności organizmu związanym z uszkodzeniem grasicy przez rozrastającego się grasiczaka [14].

Rokowanie w grasiczakach jest niepewne. Na ogół choroba ma przebieg dość łagodny – zabieg operacyjny z następową radioterapią lub bez niej powoduje wyleczenie. Jednak w niektórych przypadkach nowotwór ma charakter jednoznacznie złośliwy – rozległe nacieka, narząd daje wznowy lub przerzuty. Rozróżnienie postaci lepiej i gorzej rokujących jest od lat najtrudniejszym zagadnieniem w diagnostyce patomorfologicznej grasiczaków.

Najistotniejszym czynnikiem rokowniczym choroby jest stopień zaawansowania nowotworu. Do tej oceny stosuje się system według Masaoka i wsp. uwzględniający rozległość nacieku nowotworowego oraz występowanie ewentualnych przerzutów [9]. Jednak dysponując małymi wycinkami biopsyjnymi pobranymi bez torebki można wykorzystać jedynie morfologię guza. Próby takiej oceny są czynione od dawna, a ich wykładnikiem jest powstawanie ciągle nowych klasyfikacji histopatologicznych grasiczaków. Do niedawna najczęściej w Polsce stosowaną była klasyfikacja według Müllera-Hermelinka [17]. W 1999 r. WHO ustaliła nową klasyfikację, w znacznym stopniu opartą na założeniach Müllera-Hermelinka i wsp., lecz wzbogaconą o sprostze-

żenia również innych autorów [19]. Klasyfikacja według WHO ma wielu zwolenników, ale jednak nie zamknęła tematu – w piśmiennictwie pojawiają się propozycje kolejnych klasyfikacji [6].

Cel pracy

Celem pracy była ocena przydatności klasyfikacji wg WHO w diagnostyce histopatologicznej grasiczaków. Postanowiono odpowiedzieć na pytania, czy podtypy histologiczne wyodrębnione w tej klasyfikacji wykazują różnice w skłonności do agresywnego wzrostu, w objawach klinicznych lub epidemiologii.

Materiał i metoda

Badaniem objęto 87 grasiczaków diagnozowanych w Zakładzie Patomorfologii IGiChP w Warszawie w latach 1990 – 2003. Materiał pochodził od 85 pacjentów, w tym 41 mężczyzn i 44 kobiet w wieku od 20 do 78 lat. Podtyp histologiczny ustalono zgodnie z założeniami klasyfikacji wg WHO (Tab. I).

W każdym przypadku odnotowywano liczbę wycinków pobranych z guza.

Określano stopień zaawansowania choroby, tj. rozległość nacieku zgodnie z założeniami systemu według Masaoka i wsp. przyjętego dla omawianej grupy nowotworów (Tab. II). Następnie stopnie

Tabela I. Podtypy histologiczne grasiczaków w klasyfikacji wg WHO z 1999 r.

Table I. Typing of thymomas according to the WHO histological classification (1999).

Podtyp grasiczaka	Opis mikroskopowy
A	komórki nabłonkowe wrzecionowate, jądra komórkowe bez wyraźnych jąderek, brak atypii komórkowej, nieliczne limfocyty;
AB	obszary o obrazie grasiczaka typu A wymieszane z obszarami bogatymi w limfocyty – proporcje poszczególnych komponentów mogą być różne;
B1	guz przypomina prawidłową grasicę: bardzo liczne limfocyty, komórki nabłonkowe słabo widoczne z wyraźnymi jąderkami, mogą pojawić się nieliczne przestrzenie okołonaczyniowe;
B2	komórki nabłonkowe duże i liczne z wyraźnymi jąderkami, poszerzone przestrzenie okołonaczyniowe, liczne limfocyty;
B3	pląty komórek nabłonkowych z atypią różnego stopnia, wyraźne przestrzenie okołonaczyniowe, nieliczne limfocyty;
C (rak grasicy)	zdecydowana atypia komórkowa, nowotwór nie przypomina grasicy, odpowiada typom histologicznym raków innych narządów (najczęściej rak płaskonabłonkowy).

Tabela II. Ocena stopni zaawansowania grasiczaków wg Masaoka i wsp.(9).

Table II. Masaoka staging system of thymomas (9).

St. zaaw.	Rozległość nacieku
I	guz całkowicie otorebkowany, mikroskopowo bez nacieku torebki
II	mikroskopowy lub makroskopowy naciek torebki, otaczającej tkanki tłuszczowej lub opłucnej śródpiersiowej
III	naciekanie otaczających narządów (osierdzie, płuco, wielkie naczynia)
IV	a) wszczepy w opłucną lub osierdzie b) przerzuty krwipochodne lub limfopochodne

zaawansowania traktowano w sposób liczbowy i wyliczano średni stopień zaawansowania będący średnią arytmetyczną dla wszystkich guzów jednego typu histologicznego.

Ponadto oceniano pozostały mięsz grasicy, poszukując zmiany nienowotworowej o charakterze tzw. rozrostu grudkowego, która często występuje u chorych na miastenię niezależnie od współistniejącego grasiczaka.

Spośród danych klinicznych zwracano uwagę głównie na towarzyszące objawy oraz płeć i wiek pacjentów.

Analizę statystyczną dla większości parametrów przeprowadzono przy użyciu testów Pearsona chi-kwadrat (Pchi) i największego prawdopodobieństwa chi-kwadrat (MLchi) dla tablic wielopolowych. Jedynie dla porównania wieku pacjentów w różnych podtypach histologicznych zastosowano test ANOVA Kruskala-Wallisa.

Wyniki

Wśród przebadanych 87 grasiczaków najczęściej występował typ AB (21 przypadków, tj. 24%), następnie B2 (19, tj. 22%), B1 (14, tj. 16%), A (6, tj. 7%), C (4, tj. 5%) i B3 (3, tj. 3%). W 17 przypadkach guzów (20%) stwierdzono budowę mikroskopową złożoną z kilku podtypów histologicznych: AB3 (1, tj. 1%), AB1B2 (2 tj. 2%), B1B2B3 (2, tj. 2%), B2B3 (11, tj. 13%), B2B3C (1, tj. 1%). W 3 guzach ze względu na nasilone zmiany zwyrodnieniowe nie udało się ustalić podtypu histologicznego.(Tab. III)

Średnia (geometryczna) liczba wycinków pobranych z guzów monomorficznych (o jednorodnej budowie mikroskopowej) wyniosła 5,7 zaś z guzów złożonych 5,4 – różnice te są nieistotne statystycznie (p = 0,836).

We wszystkich podtypach histologicznych stwierdzono postacie inwazyjne i, z wyjątkiem raków (grasiczaków typu C), nieinwazyjne. Zwraca uwagę, że średnia skłonność do inwazji wzrastała

Tabela III. Liczba przypadków, wiek chorych, stopnie zaawansowania choroby oraz średnia arytmetyczna ze stopni zaawansowania w zależności od podtypu histologicznego grasiczaka.

Table III. Number of cases, age of patients, stage and mean value of stages in subtypes of thymomas.

Podtypy histologiczne grasiczaków / Typing of thymoma	Wiek chorych / Age	Razem Liczba chorych / Number of pts	Stopień zaawansowania / Stage				
			1	2	3	4	średnia / mean v.
A	67,5	6	2	4	0	0	1,7
AB	62	21	3	18	0	0	1,9
B1	48	14	0	14	0	0	2,0
B2	52	19	0	15	4	0	2,2
B3	32	3	0	2	1	0	2,3
C	49,5	4	0	0	1	3	3,8
AB3		1	0	0	1	0	3,0
AB1B2		2	0	1	1	0	2,5
B1B2B3		2	0	1	1	0	2,5
B2B3		11	0	5	3	3	2,8
B2B3C		1	0	0	1	0	3,0
niesklasyfikowane / non classified		3	0	2	1	0	2,3
RAZEM	87	5	62	14		6	

w następującej kolejności: A < AB < B1 < B2 < B3 < C (różnice istotne statystycznie, $p < 0,0001$).

Mediana wieku pacjentów w poszczególnych podtypach histologicznych grasiczaków przedstawiała się następująco: typ A – 67,5 lat, typ AB – 62 lata, typ B1 – 48 lat, typ B2 – 52 lata, typ B3 – 32 lata i typ C (raki grasicy) – 49,5 lat. Analiza statystyczna wykazała zależność pomiędzy podtypem histologicznym a wiekiem chorych ($p = 0,023$). Natomiast nie stwierdzono takiej zależności pomiędzy morfologią guza a płcią pacjentów ($p = 0,545$).

W 26 przypadkach rozpoznano rozrost grudkowy grasicy. Najczęściej towarzyszył on grasiczakom reprezentowanym w całości lub przynajmniej częściowo przez podtyp B2, rzadziej B1 ($p = 0,002$). U 62% pacjentów, u których stwierdzono rozrost grudkowy występowały objawy miastonii. Z kolei, spośród wszystkich pacjentów z miastenią rozrost grudkowy rozpoznano u 47% chorych.

Objawy kliniczne w różnych podtypach grasiczaków przedstawiono w Tabeli IV. Uwzględniono w niej jedynie przypadki guzów pierwotnych.

Do dalszej analizy statystycznej włączono jedynie guzy przebiegające bezobjawowo oraz z towarzyszącą miastenią. Pozostałe objawy, ze względu na niewielką liczbę przypadków, wyłączono z analizy. Stwierdzono zależność istotną statystycznie pomiędzy występowaniem miastonii a podtypem

Tabela IV. Objawy kliniczne w zależności od podtypu histologicznego grasiczaka.

Table IV. Clinical symptoms in different subtypes of thymomas.

Typ histologiczny	Objawy kliniczne / Symptoms					
	brak / absent	SVCS	miastenia	niedokrw.*	hipogammagmagl.	SLE
A	5		1			
AB	16		2	1	2 ^a	
B1	9		5			
B2	1		15 ^b	2 ^c	1 ^c	1 ^c
B3	3					
C	3	1				
AB3			1			
AB1B2	2					
B1B2B3	1 ^b					
B2B3	2 ^b		7			
B2B3C		1				
grasiczaki niesklasyf.			2 ^b			

^{a)} niedokrwistość / anaemia

^a guzy wykryte przypadkowo, hipogammaglobulinemię rozpoznano w trakcie diagnostyki / tumors disclosed accidentally, hypogammaglobulinaemia diagnosed later;

^b pojedyncze przypadki guzów (B2, B1B2 B3 i niesklasyfikowane) oraz 2 guzy B2B3 będące wznową rozpoznanych grasiczków nie są uwzględnione w tabeli / single cases of tumors (B2, B1B2B3 and not classified) and 2 tumors B2B3 diagnosed as relapse are not included in the table;

^c jeden przypadek niedokrwistości współistniał z hipogammaglobulinemią, drugi z SLE / in one case anemia coexisted with hypogammaglobulinemia in another with SLE.

B2 grasiczaka ($p < 0,0001$). Pozostałe podtypy histologiczne najczęściej były wykrywane przypadkowo.

Ponieważ rozrost grudkowy grasicy również towarzyszył głównie grasiczakom o typie B2, przeprowadzono szczegółową analizę statystyczną, która ze zmian morfologicznych, typ grasiczaka czy rozrost, odgrywa większą rolę w etiopatogenezie miastenii (Tab. V). Wykazano, że wystąpienie objawów miastenii było częściej związane z podtypem B2 grasiczaka niż z rozrostem grudkowym grasicy.

Spośród przebadanych 87 grasiczaków, 82 były nowotworami pierwotnymi, zaś pozostałe – wznowami procesu nowotworowego; u jednej pacjentki wznowa wystąpiła dwukrotnie. Guzy wtórne (wznowy) były zwykle wykrywane przypadkowo w rutynowych badaniach kontrolnych, tylko w jednym przypadku u pacjenta pojawiły się objawy zespołu żyły głównej górnej. W obrazie mikroskopowym guzy wtórne określono jako grasiczaki typu B2, B1B2B3 i B2B3 (2 przypadki) oraz jeden guz niesklasyfikowany (rozpoznany wcześniej poza naszym Zakładem i poddany chemioterapii).

W przebadanym materiale nie stwierdzono współistnienia grasiczaków z innymi nowotworami złośliwymi. U jednego pacjenta w badaniu USG jamy brzusznej znaleziono guzek nadnercza i wysunięto podejrzenie gruczolaka, lecz zmiany tej nie zweryfikowano histologicznie.

Tabela V. Zależność występowania objawów miastenii od rozrostu grudkowego i/lub komponentu B2 grasiczaka.
Table V. Correlation between symptoms of myasthenia gravis, follicular hyperplasia of the thymus and B2 component of thymoma.

Liczba wszystkich przypadków miastenii /All cases of myasthenia	33	100%
miastenia + hiperplazja + B2	11	33%
miastenia + hiperplazja – B2	5	15%
miastenia – hiperplazja+ B2	12	36%
miastenia – hiperplazja – B2	6	18%

Dyskusja

Klasyfikacje histologiczne grasiczaków i ich znaczenie prognostyczne od lat są źródłem wielu kontrowersji.

Do niedawna najpopularniejszą klasyfikacją w Europie była klasyfikacja wg Marino i Müllera-Hermelinka oraz wsp. oceniająca morfologię grasiczaków niezależnie od stopnia inwazji. Autorzy wyszli z założenia, że różnorodna budowa tych nowotworów wynika z ich różnej histogenezy – niektóre grasiczaki powstają z komórek nabłonkowych kory inne rdzenia grasicy. W związku z tym podzielili je na rdzeniaste, mieszane, organoidne, kortykalne, dobrze zróżnicowane raki grasicy oraz raki nisko zróżnicowane.

W 1999 r. WHO przyjęła klasyfikację, która łączy najważniejsze zasady poprzednio istniejących. Podział na podtypy odpowiada opisom zawartym w klasyfikacji Müllera-Hermelinka wzbogaconym o spostrzeżenia innych autorów. Nazewnictwo stosowane w klasyfikacji Müllera-Hermelinka zastąpiono neutralnymi oznaczeniami złożonymi z liter i cyfr. W przypadku nowotworów złożonych z kilku podtypów histologicznych WHO zaleca wymienić wszystkie komponenty niezależnie od proporcji, jakie stanowią w guzie. Podtyp histologiczny grasiczaka wg klasyfikacji WHO został przez wielu autorów uznany za niezależny czynnik prognostyczny choroby, chociaż mniej istotny niż stopień jej zaawansowania [4, 11, 13]. Przeważa opinia, że wszystkie podtypy powinno się traktować jako nowotwory potencjalnie złośliwe [11]. Pojawiły się jednak prace, w których autorzy uznają grasiczaki A i AB za nowotwory łagodne o znakomitym rokowaniu, podobnie jak miało to miejsce kilka lat wcześniej w odniesieniu do grasiczaków rdzeniastych i mieszanych w klasyfikacji Müllera-Hermelinka [5, 16].

W niniejszym opracowaniu zastosowano najnowszą klasyfikację histologiczną grasiczaków, czyli wg WHO. Jej założenia, chociaż jasno sformułowane, w praktyce sprawiały dość dużo trudności – w grasiczakach często obserwowano współistnienie cech charakterystycznych dla kilku podtypów i ostateczne rozpoznanie wymagało weryfikacji dwóch niezależnych patologów.

Zastrzeżenia wzbudza jedynie zaproponowana przez WHO nomenklatura. Nazywanie raków grasicy „grasiczakami” wydaje się wprowadzać w błąd i może być przyczyną nieporozumień. Stosowanemu przed laty określeniu „dobrze zróżnicowany rak grasicy” słusznie zarzucano niepotrzebne obciążanie pacjenta rozpoznaniem raka, obecnie w przy-

padku grasiczaków C – odwrotnie, brakuje tego tak wiele mówiącego określenia – raki grasicy, mimo podobnej histogenezy co grasiczaki [23], stanowią grupę nowotworów o nieporównywalnie gorszym przebiegu klinicznym.

Liczba pobranych wycinków a rozpoznanie podtypu grasiczaka

Moran i Suster [10] zwracają uwagę, że za różne wyniki w ocenie przydatności klasyfikacji histologicznych grasiczaków otrzymywane przez różnych autorów może być odpowiedzialna złożona budowa tych nowotworów i nieadekwatnie mała liczba pobieranych wycinków.

W niniejszej pracy pobierano od 2 do 22 wycinków. Średnie (geometryczne) liczby wycinków w guzach monomorficznych i złożonych były niemal jednakowe, co pozwala sądzić, że przebadano reprezentatywną ilość materiału.

Stopnie zaawansowania choroby

Najpopularniejszym sposobem oceny stopnia zaawansowania grasiczaków jest system opracowany przez Masaoka i wsp. [9]. Ocena wg Masaoka, w swoich założeniach, nie dotyczy raków grasicy (grasiczaki C wg WHO) a jedynie grasiczaków A i B [4, 9]. Wielu autorów jednak tego nie uwzględniło i stosuje ją w swoich opracowaniach dotyczących również raków grasicy [12]. W stosunku do raków zaleca się ocenę stopnia zaawansowania w systemie TNM [24, 25], który precyzyjniej określa przerzuty do węzłów chłonnych i innych narządów, co umożliwia podjęcie właściwych decyzji leczniczych i może mieć wpływ na rokowanie. Dla grasiczaków system TNM się nie przyjął, ponieważ przerzuty, zwłaszcza do węzłów chłonnych (cecha N), zdarzają się rzadko [21]. W opracowywanym materiale było 5 raków grasicy, w tym jeden złożony-B2B3C. Ponieważ nie zajmowano się ani czasem przeżycia pacjentów, ani zastosowanym leczeniem, lecz korelacją między podtypem histologicznym a stopniem inwazji, objawami klinicznymi i epidemiologią, we wszystkich badanych przypadkach zastosowano ocenę stopnia zaawansowania według jednolitego systemu Masaoka.

Wykazano istotną statycznie zależność pomiędzy stopniem zaawansowania choroby a podtypem histologicznym grasiczaka w klasyfikacji wg WHO. Porównując średnie arytmetyczne wyliczone z e stopni zaawansowania (wzorem innych autorów [12]) dla poszczególnych podtypów histologicznych stwierdzono, że tendencją do naciekania wzrastała w następującej kolejności: A < AB < B1 < B2 < B3 < C.

Należy podkreślić, że we wszystkich podtypach histologicznych grasiczaków stwierdzono występowanie postaci inwazyjnych. Przerzuty zaobserwowano jedynie w 3 przypadkach raków grasicy i 3 grasiczakach złożonych B2B3, ale w piśmiennictwie opisywano je w każdym podtypie. Otrzymane wyniki wraz z danymi z literatury skłaniają do opinii, że wszystkie grasiczaki powinny być traktowane jako nowotwory złośliwe.

Rozrost grudkowy grasicy

W omawianym materiale zwrócono uwagę na współistnienie rozrostu grudkowego z grasiczakami w celu porównania zależności między obrazem mikroskopowym a objawami paranowotworowymi. Ponad 2/3 guzów z rozrostem grudkowym objawiało się miastenią, ale mniej niż połowa przypadków miastenii (47%) wykazała obecność rozrostu grudkowego. Pozostała 1/3 grasiczaków z towarzyszącym rozrostem nie dawała żadnych objawów i została wykryta przypadkowo. Rozrost najczęściej towarzyszył grasiczakom z komponentem typu B2, podobnie jak miastenia. Zagadnienie to omówiono szerzej w dalszej części pracy przy temacie dotyczącym miastenii.

Epidemiologia i objawy kliniczne

Wśród przebadanych 85 dorosłych pacjentów z nowotworami nabłonkowymi grasicy nie stwierdzono dominacji którejkolwiek z płci. W piśmiennictwie przeważają podobne spostrzeżenia, chociaż w niektórych pracach, grasiczaki obserwowano częściej u kobiet [2, 7, 16,]. W aktualnie badanej grupie stwierdzono, że u kobiet występował najczęściej podtyp AB lub B2 grasiczaka (u mężczyzn nie stwierdzono dominacji żadnego z podtypów), ale opracowania statystyczne nie wykazały, aby istniała istotna zależność między płcią pacjenta a podtypem histologicznym grasiczaka.

Analiza wieku pacjentów wykazała, że grasiczaki A i AB występowały wyraźnie częściej u najstarszych pacjentów (mediana wieku odpowiednio: 67,5 i 62 lata), grasiczaki B1 i B2 oraz C, czyli raki grasicy, pojawiały się najczęściej około 50 r. ż., natomiast grupa pacjentów z grasiczakiem B3 były to osoby zdecydowanie najmłodsze – mediana wieku przypadła na początek czwartej dekady życia (32 lata). Spostrzeżenia te są zgodne z literaturą. Również inni autorzy zwracają uwagę na to, że podtypy grasiczaków charakteryzujące się często lepszym rokowaniem, tj. A i AB występują zwykle u ludzi starszych, natomiast u młodszych chorych częściej obserwowano postaci bardziej agresywne [13, 16]. Grasiczaki w niniejszym materiale najczęściej nie

wywoływały żadnych objawów klinicznych i były wykrywane przypadkowo podczas rentgenowskich badań klatki piersiowej wykonywanych jako rutynowe badanie kontrolne lub z powodu objawów ostrej infekcji układu oddechowego. U blisko 40% pacjentów (w piśmiennictwie 35 – 50%) pierwszym i najważniejszym objawem choroby była miastenia.

Zarówno miastenia jak i nienowotworowy rozrost grudkowy grasicy występowały najczęściej w podtypie B2 grasiczaka. Analiza statystyczna wykazała większą zależność objawów miastenii od podtypu grasiczaka niż od współistnienia rozrostu.

Znaczenie prognostyczne wystąpienia objawów miastenii w grasiczaku jest kontrowersyjne. Według niektórych autorów miastenia wpływa korzystnie na rokowanie, ponieważ wystąpienie jej objawów przyspiesza diagnostykę i pozwala wykryć grasiczaka na wcześniejszym etapie rozwoju [3]. Inni podkreślają zagrożenie przełomem miastenicznym szczególnie w okresie około- i pooperacyjnym na jakie narażeni są pacjenci z miastenią (dwa przypadki w przedstawianym materiale). Jednak większość autorów przyznaje, że w analizach długoterminowych miastenia nie ma wpływu na czas przeżycia pacjentów [4, 18].

Piśmiennictwo

1. Blumberg D., Burt M. E., Bains M. S. i wsp.: Thymic Carcinoma: Current Staging Does Not Predict Prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 303-9.
2. Chahinian A.P.: Thymomas. w: *Cancer Medicine* ed. J. F. Holland et al. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993; 1355-1361.
3. Chalabreysse L., Roy P., Cordier J.-F. i wsp.: Correlation of the WHO Schema for the Classification of thymic Epithelial Neoplasms with Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1605-11.
4. Chen G., Marx A., Wen-Hu Ch. i wsp.: New WHO Histologic Classification Predicts Prognosis of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer* 2002; 95: 420-9.
5. Kondo K., Yoshizawa K., Tsuyuguchi M. i wsp.: WHO Histologic Classification is a Prognostic Indicator in Thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1183-8.
6. Kuo T.-T.: Classification of thymic epithelial neoplasms: a controversial issue coming to an end? *J Cell Mol Med* 2001; 5: 442-8.
7. Lewis J. E., Wick M. R., Scheithauer B. W., Bernatz P. E., Taylor W. F.: Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987, 60: 2727-2743.
8. Marx A., Müller-Hermelink H. K., Ströbel P.: The Role of Thymomas in the Development of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 223-36.

Pozostałe objawy kliniczne, jakie towarzyszyły grasiczacom w przedstawianym badaniu to zespół żyły głównej górnej (SVCS, 3% przypadków) oraz hipogammaglobulinemia (3%), niedokrwistość czysto czerwonekwinowa (3%) i toczeń rumieniowaty układowy (1%). SVCS, podobnie jak w literaturze, najczęściej związany był z rakiem grasicy. Odsetek przypadków niedokrwistości był zbliżony do podawanego w piśmiennictwie, natomiast stwierdzono zdecydowanie mniej przypadków hipogammaglobulinemii. Różnica ta nie wydaje się wynikać z odmienności badanego materiału, lecz, najprawdopodobniej, w wielu przypadkach, po prostu, nie widziano wskazań do wykonania proteinogramu.

Wnioski

Klasyfikacja WHO jest przydatna w rutynowej diagnostyce grasiczaków, ponieważ wyodrębnione przez nią podtypy histologiczne różnicują rokowanie. Poszczególne podtypy występują u chorych w różnych grupach wiekowych: u starszych pacjentów na ogół spotyka się postacie mniej inwazyjne. Najczęstszy objaw kliniczny – miastenia, towarzyszy zwykle średnio agresywnemu podtypowi grasiczaka, tj. B2.

9. 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.
10. Moran C. A., Suster S.: On the Histologic Heterogeneity of Thymic Epithelial Neoplasms: Impact of Sampling in Subtyping and Classification of Thymomas. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 760-6.
11. Nakagawa K., Asamura H., Matsuno Y. i wsp.: Thymoma: A clinicopathologic study based on the New World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1134-40.
12. Okumura M., Miyoshi S., Fujii Y., i wsp.: Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 103-110.
13. Okumura M., Ohta M., Tateyama H., i wsp.: The World Health Organization Histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. *Cancer* 2002; 94: 624-32.
14. Pan C.-C., Chen P. C., Wang L. S., i wsp.: Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer* 2001; 92: 2406-11.
15. Pan C.-C., Chen W. Y.-K., Chiang H.: Spindle cell and mixed spindle/lymphocytic thymomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 111-20.
16. Papla B., Rudnicka L., Dubiel-Bigaj M., Malinowski E.: Thymomas and thymic carcinomas. Evaluation of the Müller-Hermelink classification. *Pol J Pathol* 1998. 49: 251-265.

17. Quintanilla-Martinez L., Wilkins E. W., Ferry J. A., Harris N. L.: Thymoma - morfologic subclassification correlates with invasiveness and immunohistologic features: a study of 122 cases. *Hum Pathol* 1993; 24: 958-969.
18. Rosai J.: Thymoma; w: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby 2004; 466-80.
19. Rosai J., Sobin L. H.: Histological typing of tumor of the thymus. w: World Health Organization International Histological Classification of Tumors. New York, Springer Co; 1999: 9.
20. Shimosato Y., Mukai K.: Tumors of the mediastinum; w: Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology 1997; 23-238.
21. Suster S., Moran C. A.: Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasm. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 826-833.
22. Suster S., Moran C. A.: Primary thymic epithelial neoplasms: spectrum of differentiation and histological features. *Sem Diag Pathol* 1999; 16 (1): 2-17.
23. Suster S., Moran C. A.: Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of Tthymoma and thymic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-80.
24. Tsuchiya R., Koga K., Matsuno Y., i wsp.: Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging. *Pathol Int* 1994; 44: 505-12.
25. Yamakawa Y., Masaoka A., Hashimoto T., i wsp.: A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991; 68: 1984-7.

Wpłynęła: 27.07.2005

Adres: Zakład Patomorfologii IGiChP, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa