

Eine seltene, jedoch wichtige Differentialdiagnose

Ungutes aus dem Mediastinum

Sieghart Filippi, Esther Bächli, Georg Tscherry, Christian Alfaré

Medizinische Klinik, Spital Uster

Fallvorstellung

Anamnese

Eine zuvor gesunde 40-jährige, aus Thailand stammende Patientin wurde bei ihrem Hausarzt vorstellig. Sie beklagte seit zwei Monaten einen unproduktiven Husten. Eine Behandlung mit Clarithromycin brachte keine wesentliche Besserung. Die Patientin meldete sich deshalb erneut beim Hausarzt. Die darauffolgende radiologische konventionelle Bildgebung zeigte eine Transparenzminderung rechts thorakal. Zu diesem Zeitpunkt berichtete die Patientin darüber hinaus über eine geringgradige Belastungsdyspnoe sowie zunehmende Rückenschmerzen, Müdigkeit und schwere, kraftlose Beine. Es erfolgte die Zuweisung auf unsere Notfallstation.

Status

Im Status wurden eine leicht erhöhte Kerntemperatur sowie eine Sinustachykardie von 110/min festgestellt. Die Herz- und Lungenauskultation waren wie die Un-

tersuchung der Wirbelsäule und der Neurostatus unauffällig. Eine Organomegalie und eine Lymphadenopathie waren nicht tastbar.

Untersuchungen

Die Laboruntersuchungen zeigten ein normales Differentialblutbild und auch sonst keinen Hinweis auf einen Entzündungszustand. Im Serum wurden leicht erhöhte Transaminasen sowie eine ebenfalls leicht erhöhte LDH (Lactatdehydrogenase) festgestellt. Ein HIV-Test war negativ und das TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) normal. Die Hepatitis-Serologie zeigte eine stattgehabte Infektion mit Hepatitis B und eine negative Hepatitis-C-Serologie.

Im Thoraxröntgenbild fand sich eine kugelig verbreiterte mediastinale Kontur rechts und es bestand der Verdacht auf einen Pleuraerguss rechts (Abb. 1). Die daraufhin durchgeführte Computertomographie (CT) des Thorax ergab multiple pleurale Tumoren mit grossem Pleuraerguss rechts. Eine Lymphadenopathie oder pulmonale Rundherde fanden sich nicht. Differentialdiagnostisch wurden pleurale Metastasen eines unbekanntes Primärtumors oder ein malignes Mesotheliom erwogen. Die Untersuchung des Pleuraergusses ergab keinen Nachweis von malignen Zellen, jedoch ein lymphozytenreiches Exsudat ohne Nachweis von säurefesten Stäbchen. Die Kultur des Punktates blieb negativ.

Es erfolgte eine CT-gesteuerte Biopsie der paramediastinalen Tumormasse, die eine Infiltration durch einen epithelialen Tumor mit reichlich Stroma von lymphoiden Zellen mit Vorläufer-T-Zell-Immunphänotyp ergab. Der Befund sprach für ein Thymom, am ehesten Typ B2 nach WHO-Klassifikation. Differentialdiagnostisch konnte zu diesem Zeitpunkt ein Lymphom nicht gänzlich ausgeschlossen werden, woraufhin eine Knochenmarkpunktion erfolgte, die wenig reaktive Veränderungen ohne weitere Auffälligkeiten aufwies. Zum Staging bei Verdacht auf ein Thymom erfolgte eine PET-CT, die metabolisch aktive Raumforderungen mediastinal und pleural rechts ohne weitere anreichernde Herde darstellte (Abb. 2).

Aufgrund der erwähnten Befunde konnte von einem Thymom ausgegangen werden. Es wurde interdisziplinär beschlossen, der Patientin 4 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie (Cyclophosphamid, Cisplatin und Doxorubicin), gefolgt von einer eventuellen Resektion



Abbildung 1: Thorax-Röntgen bei Erstkonsultation mit grossem Pleuraerguss und kugeliger Verbreiterung der mediastinalen Kontur rechts.

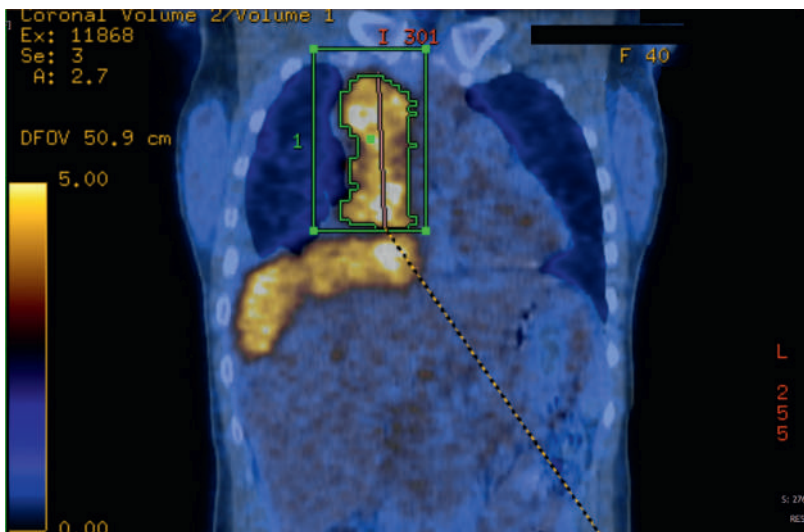


Abbildung 2: PET-CT zum Staging: Darstellung grosser Tumormassen paramediastinal und supradiaphragmal rechts.



Abbildung 3: CT-Befund, unbehandelt, 18 Monate nach Diagnosestellung mit weit fortgeschrittener, knotiger Tumorausdehnung pleural.

und Radiotherapie zu empfehlen. Dieses Vorgehen lehnte die Patientin jedoch auch nach mehreren Gesprächen ab. Sie entzog sich vorderhand ärztlichen Kontrollen.

Verlauf

18 Monate später stellte sich die Patientin erneut vor. Seit einem Monat beklagte sie Schluck- und Sprechstörungen mit tagesabhängigen Schwankungen sowie seit zehn Tagen bestehende Atemnot. Der Neurologe hielt angesichts der Symptome eine Myasthenia gravis in milder Form für möglich. Eine Behandlung mit Pyridostigmin (Mestinon®) wurde diskutiert, jedoch auf Wunsch der Patientin zu diesem Zeitpunkt noch nicht begonnen.

Kurz darauf kam es zu einer notfallmässigen Ambulanzzuweisung. Der Ehemann der Patientin berichtete, dass sie plötzlich nicht mehr atmete, worauf er sie Mund-zu-Mund beatmete. Der Rettungsdienst dokumentierte eine somnolente Patientin mit einer peripheren Sauerstoffsättigung von 85% bei stabilen Kreislaufparametern. Die Blutgasanalyse ergab eine schwere respiratorische Globalinsuffizienz ($p\text{CO}_2$ 10,1 kPa). Im CT-Thorax lag eine Progredienz des Thymoms vor (Abb. 3). Als Ursache für die respiratorische Insuffizienz gingen wir von einer neuromuskulären Schwäche im Rahmen einer paraneoplastischen Myasthenia gravis aus.

Wir verabreichten Neostigmin 0,5 mg intravenös bereits auf der Notfallstation mit daraufhin deutlicher Verbesserung der Atmung (Normalisierung der Hyperkapnie) sowie der Sprech- und Schluckbeschwerden. Im Anschluss wurde die Therapie auf Pyridostigmin 3×60 mg und ab Tag 2 auf 4×60 mg pro Tag umgestellt. Zudem wurden über fünf Tage intravenös Immunglobuline verabreicht. Im weiteren Verlauf wurde die Behandlung mit Prednisolon ausgebaut. Unter dieser Behandlung verschwanden die neuromuskulären Beschwerden.

Nach dieser dramatischen Situation willigte die Patientin nun in die bereits eineinhalb Jahre zuvor empfohlene Behandlung ein. Es wurden 4 Zyklen adjuvante Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Cisplatin und Doxorubicin verabreicht, woraufhin sich eine eindruckliche Grössenregredienz der Tumormanifestation feststellen liess. Es bestanden jedoch weiterhin ausgedehnte Tumormassen. Daraufhin erfolgte eine umfangreiche Tumoroperation mit totaler parietaler Pleurektomie, partieller Dekortikation mit Perikard- und Zwerchfellresektion rechts, Thymektomie, Wedgeresektion des rechten Oberlappens mit einer Zwerchfell- und Perikard-Rekonstruktion. Es konnte jedoch keine Resektion des Tumors im Gesunden (RO-Resek-

tion) erzielt werden; makroskopisch wurde der Tumor entfernt, in der Histopathologie waren jedoch kleinere Tumorteile im Resektionsrand nachweisbar (R1-Resektion). Die Histologie bestätigte das Thymom (WHO B3, Masaoka-Stadium IVa).

Die Patientin erholte sich zuerst erstaunlich gut. Bis auf einen leichten Husten gab sie keine weiteren respiratorischen Beschwerden an. Von Seiten der Myasthenie war sie trotz Reduktion der Mestinon®-Dosis beschwerdefrei. Etwa vier Monate danach erfolgte eine CT-Verlaufskontrolle, die vor allem eine grössere Luftansammlung mit Kompression der Restlunge rechts und eine Kontrastmittel-angereicherte Flüssigkeitsansammlung im vorderen Mediastinum ergab, die als Empyem eingeordnet werden musste. Es kam in der Folge zu mehrfachen Re-Thorakotomien bei Pleuraempyem rechts, weshalb auch keine Bestrahlung erfolgte. Bei erneuter Tumorprogression mediastinal rechts ein weiteres halbes Jahr später erfolgte eine palliative Chemotherapie mit 6 Zyklen Carboplatin und Paclitaxel mit Erreichen einer Partialremission. Bereits wenige Wochen später musste jedoch eine erneute Progression in der PET-CT konstatiert werden, weshalb man sich zur erweiterten Restpneumonektomie entschloss. Der weitere Verlauf war dann primär geprägt durch wiederholte myasthene Krisen, kompliziert durch eine Critical-illness-Myopathie. Nach Behandlung mit Steroiden, intravenösen Immunglobulinen und zwei Gaben Rituximab sowie nach längeren Aufhalten auf der Intensivstation gelang schliesslich die Einstellung auf ein Heimventilationsgerät, das die Patientin aktuell nur noch nachts einsetzen muss. Unter konsequenter Einnahme von Pyridostigmin ist es in der Folge zu keinen weiteren myasthenen Krisen gekommen bei einer Belastbarkeit, die es sogar ermöglichte, den Haushalt zu erledigen. Hinweise für eine erneute Tumorprogression – nun vier Jahre nach Diagnosestellung – bestanden bis dato nicht.

Diskussion

Hintergrund

Thymustumoren stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar. Die epithelialen Tumoren (Thymome, Thymuskarzinome) sind die häufigsten Subtypen. Weitere, wesentlich seltenere Thymustumoren sind Lymphome, andere hämatopoietische Neoplasien, Keimzelltumoren, Karzinoide und mesenchymale Tumoren [1]. Thymome sind mit 50% die häufigsten Tumoren des vorderen Mediastinums und somit die häufigste mediastinale Neoplasie beim Erwachsenen [2]. Etwa ein Drittel sind maligne [3]. Maligne Thymome sind seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von 1,5 Fällen pro Million pro Jahr. Thymome treten in jedem Lebensalter auf. Das Durchschnittsalter liegt bei 56 Jahren. Insgesamt steigt die Inzidenz bis zum 77. Lebensjahr an und fällt anschliessend ab. Männer und dunkelhäutige Menschen sowie Asiaten sind etwas häufiger betroffen. Die Inzidenz für Zweitmalignome ist, bezogen auf B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, gastrointestinale Tumoren sowie Weichteilsarkome, leicht erhöht [4].

Symptome

Etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patienten sind symptomatisch [2]. Die meisten Symptome sind aufgrund von Kompression oder durch Invasion in die umgebenden Strukturen bedingt, die sich als Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Husten und Vena-cava-superior-Syndrom äussern. Der Thymus spielt in der Entstehung der Autoimmunpathogenese eine wichtige Rolle. Somit sind Thymome häufig mit paraneoplastischen Symptomen assoziiert. 30–64% der Patienten entwickeln eine Myasthenia gravis. Weitaus seltener sind andere paraneoplastische Syndrome. In 2–5% der Fälle treten hämatologische Erkrankungen wie aplastische Anämie (1,3%), hämolytische Anämie oder Agranulozytose auf. Im

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Masaoka mit Prognose [6, 7].

Stadium	Beschreibung	Häufigkeit	5-Jahres-Überleben	10-Jahres-Überleben	Rezidivrate
I	Makroskopisch durch Kapsel begrenzt, mikroskopisch keine Kapselinfiltration	48%	100%	91%	<0,9%
II	Makroskopisch Tumordinfiltration des mediastinalen Fettgewebes oder der Pleura, mikroskopisch Kapselinfiltration	23%	98%	88%	4,1%
III	Makroskopisch Infiltration der angrenzenden Organe	19%	89%	47%	28,4%
IVa	Pleurale und/oder perikardiale Tumordissemination	7%	71%	11%	34,3%
IVb	Lymphogene und/oder hämatogene Metastasierung	3%	53%		

Falle einer paraneoplastischen Hypogammaglobulinämie spricht man vom «Good-Syndrom». Zudem sind weitere seltene autoimmune Erkrankungen beschrieben [2, 3, 5].

Klassifikation

Im klinischen Alltag haben sich die histologische Tumorklassifikation der *World Health Organization* (WHO), die mit der Prognose korreliert, sowie die Stadieneinteilung nach Masaoka durchgesetzt. Erstere, die erstmals 1999 veröffentlicht und 2004 aktualisiert wurde, basiert auf histologischen Kriterien und unterteilt die Thymome in 6 Subtypen. Typ A und AB zeigen ein benignes, Typ B1 und B2 ein intermediäres und Typ B3 und Typ C ein malignes Verhalten [1]. Das Staging nach Masaoka [6] bezieht sich auf die Invasivität und Ausbreitung der Thymome und Thymuskarzinome und korreliert gut mit dem Überleben (Tab. 1) [7].

Diagnostik

Mittel der Wahl zur primären Abklärung einer mediastinalen Raumforderung ist eine thorakale Computertomographie. Die PET-CT stellt aktuell noch nicht den Standard bei Abklärungen eines möglichen Thymoms dar, wird jedoch bereits breit angewendet. Untersuchungen zeigen, dass mittels PET-CT Low-risk-Thymome (WHO A, AB, B1) von High-risk-Thymomen (WHO B2, B3, C) unterschieden werden können [8]. Die PET-CT dient zurzeit aber vor allem zur Detektion von Lymphknoten- oder Fernmetastasen bzw. Rezidiven.

Therapie

Es existieren bisweilen keine randomisierten klinischen Studien zur Behandlung von Thymomen und Thymuskarzinomen. Guidelines empfehlen den Einsatz von Chirurgie, neoadjuvanter bzw. adjuvanter Cisplatin-basierter Chemotherapie und Strahlentherapie in Abhängigkeit des Stagings und der Resektabilität des Tumors.

Anhand der Bildgebung muss eingeschätzt werden, ob eine RO-Resektion potentiell möglich ist. Die histologische Diagnosestellung sollte zur Vermeidung einer Tumorverbreitung durch die Biopsie, bei hochgradigem Verdacht auf ein Thymom und potentieller RO-Resektabilität, erst im Rahmen der Operation erfolgen.

Thymome bzw. Thymuskarzinome im Stadium I nach Masaoka bedürfen bei erfolgreicher RO-Resektion keiner weiteren Chemotherapie bzw. Radiotherapie. Es wird eine 5-jährige Nachkontrolle bei Thymom und eine 10-jährige Nachkontrolle beim Thymuskarzinom empfohlen. Bei initial fehlender Aussicht auf eine RO-Resektion muss eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschliessender erneuter Evaluation einer RO-Resektabilität erwogen werden. Eine Strahlentherapie wird nach einer R1- und R2-Resektion bzw. nach einer neoadjuvanten Chemotherapie ohne Möglichkeit einer anschliessenden RO-Resektion empfohlen [9].

Prognose

Die Prognose ist vor allem abhängig von der RO-Resektabilität, dem Staging nach Masaoka sowie der histologischen WHO-Klassifikation. Eine Tumorgrosse von über 8 cm ist ein unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv (Tab. 1) [6, 10].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- Müller-Hermelink HK, Ströbel P, Zettl A, Marx A, Chan JKC, Harris NL, et al. Combined thymic epithelial tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC editor. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO classification of tumours series. Lyon, France: IARC Press. 2004;145–97.
- Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:1860–9.
- Rosenow EC, Hurley BT. Dysorders of the thymus. *Arch Intern Med*. 1984;144:767–70.
- Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States; demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*. 2003;105:546–51.
- Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, Levasseur P. Prognostic factors and long term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:376–84.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485–92.
- Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Präuer HW. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:46.
- Terzi A, Bertolaccini L, Rizzardì G, Luzzi L, Bianchi A, Campione A, et al. Usefulness of 18-F FDG PET/CT in the pre-treatment evaluation of thymic epithelial neoplasms. *Lung Cancer*. 2011;4:239–43.
- National Comprehensive Cancer Network guidelines http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (zugegriffen am 09.01.2014).
- Ströbel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, et al. Tumor Recurrence and Survival in Patients Treated for Thymomas and Thymic Squamous Cell Carcinomas: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22:1501.

Korrespondenz:
Dr. med. Sieghart Filippi
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Uster
sfilippi[at]gmx.net

Schlussfolgerungen für die Praxis

Thymome/Thymuskarzinome sind insgesamt seltene, jedoch wichtige Differentialdiagnosen von Tumoren im Mediastinum. Beim Auftreten von paraneoplastischen Syndromen muss die Differentialdiagnose eines Thymoms/Thymuskarzinoms berücksichtigt werden. In dem beschriebenen Fall kam es nach Ablehnung der empfohlenen Therapie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu einem ausgedehnten intrathorakalen Tumorbefall und zum Auftreten einer Myasthenia gravis, die den Verlauf der Erkrankung und die Morbidität wesentlich beeinflusste.