

Diagnostik und Therapie

Das Thymom

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Jungraithmayr^a, Dr. med. Didier Schneider^a, Prof. Dr. med. Alex Soltermann^b, Prof. Dr. med. Thomas Frauenfelder^c, Prof. Dr. med. Walter Weder^a

UniversitätsSpital Zürich

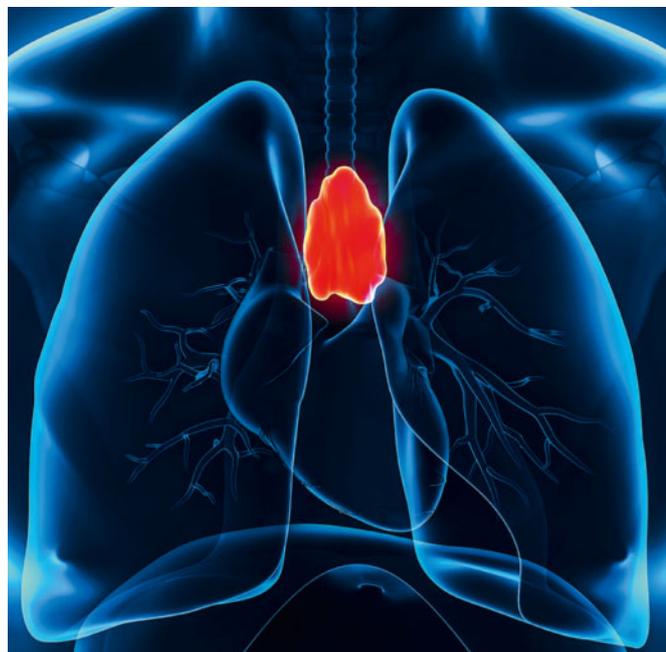
^a Klinik für Thoraxchirurgie, ^b Institut für Klinische Pathologie, ^c Institut für Diagnostische Radiologie

Die Diagnostik und Therapie von Thymomen konnten in den letzten Jahren – trotz der Seltenheit dieser Tumoren – durch aktuelle Studien sowie die Zusammenarbeit zwischen qualifizierten Zentren stetig verbessert werden.

Einleitung

Thymustumoren gehören zu den häufigsten Tumoren des vorderen Mediastinums. Unter dem Begriff der Thymustumoren lassen sich drei Arten von Pathologien unterscheiden: Thymome, Thymuskarzinome sowie neuroendokrine Thymustumoren. In den letzten Jahren hat sich eine Vielzahl von Arbeitsgruppen zunehmend mit der Optimierung und Standardisierung von Diagnostik und Therapie der Thymustumoren beschäftigt [1–5]. Allerdings existieren aufgrund der relativen Seltenheit dieser Tumoren noch immer keine allgemein gültigen Regeln zur einheitlichen Behandlung. Dies betrifft vor allem das Thymuskarzinom, aber auch die Behandlung von B3-Tumoren unterscheidet sich massgeblich von der aller anderen Thymomtypen (eine Übersicht über die morphologiebasierten Subtypen nach Einteilung der *World Health Organization* [WHO] gibt Tab. 1) [3, 6].

Der vorliegende Artikel beschäftigt sich daher zunächst mit der Erkennung und Behandlung des Thymoms, während ein zweiter, separater Beitrag¹ dem Thymuskarzinom gewidmet werden wird.



ziert (siehe später). Die Geschlechterverteilung ist gleich [10]. 30% aller Patienten mit einem Thymom sind asymptomatisch, sodass die Raumforderung zufällig in einer radiologischen Untersuchung entdeckt wird. Unter den Patienten mit klinischer Symptomatik beklagen 40% lokale Beschwerden wie Druck oder Schmerzen, aber auch Husten oder Atemnot. Erreicht das Thymom eine kritische Grösse, so kann die Verdrängung zum Beispiel vaskulärer Strukturen zu einer oberen Einflusstauung führen. Paresen des Nervus phrenicus oder des Nervus recurrens deuten eher auf eine Infiltration durch einen malignen Thymustumor hin. 30% der symptomatischen Patienten dagegen zeigen generalisierte Beschwerden, die übrigen Patienten leiden an einem MG-assoziierten klinischen Erscheinungsbild.

Vorkommen und klinisches Erscheinungsbild

Thymome entstehen aus den Epithelzellen der Thymusdrüse. Dabei können das histologische Muster wie auch das klinische Erscheinungsbild stark variieren. Gemäss Daten des US-amerikanischen Krebsregisters beträgt die Inzidenz von Thymomen 0,13 pro 100 000 Personen pro Jahr [7]. Thymome sind die häufigsten Raumforderungen des vorderen Mediastinums und machen 50% aller Tumoren des vorderen Mediastinums aus. Obwohl alle Altersgruppen betroffen sein können, gipfelt die Häufigkeit zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [8, 9]. Thymome in dieser Altersgruppe sind dann häufig mit dem Krankheitsbild der Myasthenia gravis (MG) asso-

¹ «Diagnose und Therapie des Thymuskarzinoms» erscheint in Heft 47 des Swiss Medical Forum.



Wolfgang Jungraithmayr

Tabelle 1: Einteilung der Thymome sowie deren Haupt- und Nebenkriterien gemäss World Health Organisation WHO (nach [3]).

Thymomtyp	Histologie	Hauptkriterien	Nebenkriterien
A	Medulläres Thymom	<ul style="list-style-type: none"> – Spindelige oder ovale Zellen ohne nukleäre Atypien – Fehlen von TdT-positiven Thymozyten 	<ul style="list-style-type: none"> – Rosetten und/oder subkapsuläre Zysten, Drüsenformationen – Hohe Kapillardichte – Fehlen von Hassall-Körperchen – (Sub-)Totale Abkapselung – CD20-positiv
AB	Gemischtes Thymom	<ul style="list-style-type: none"> – Biphasisches Wachstumsmuster mit variabler Lymphozytenzahl – Überwiegend Epithelzellen – Spindelige oder ovale Zellen – TdT-positiv Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> – Groblobuläres Wachstum – CD20-positiv – Beta5t-, PRSS16-, cathepsinpositiv
B1	Vorwiegend kortikales Thymom	<ul style="list-style-type: none"> – Thymusartiger Organaufbau – Medulläre Anteile (+/- Hassall-Körperchen) 	<ul style="list-style-type: none"> – Groblobuläres Wachstum – Perivaskuläre Spalträume – Keratinpositiv (wie Thymom)
B2	Kortikales Thymom	<ul style="list-style-type: none"> – Wenig medulläre Anteile (+/- Hassall-Körperchen) – Konfluierende Epithelzellverbände 	<ul style="list-style-type: none"> – Feinlobuläres Wachstum – Perivaskuläre Spalträume – Hohe Dichte an keratinpositiven Zellen

TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase

Thymomassozierte, systemische Erkrankungen

Bei 40% der an einem Thymom leidenden Patienten treten systemische Beschwerden oder Krankheitsbilder auf [11]: MG ist bei Weitem das häufigste mit einem Thymom assoziierte Krankheitsbild. Während sich bei 10% aller MG-Patienten ein Thymom findet, entwickeln 30–50% aller Thymompatienten auch eine MG. Besonders B2-Thymome sind in bis zu 50% der Fälle mit einer MG assoziiert [6, 12], hingegen ist das Thymuskarzinom nur selten mit einer MG vergesellschaftet.

Eine weitere thymomassozierte Erkrankung stellt die sogenannte Neuromyotonie dar [13]. Dieses Krankheitsbild ist durch ein Zucken und generalisierte Krämpfe gekennzeichnet, vereinbar mit einer Hyperexzitabilität peripherer motorischer Nerven. Seltener können Thymome mit einer akuten lymphatischen Leukämie oder Hypogammaglobulinämie vergesellschaftet sein [14, 15]. Diese können in bis zu 5% der Fälle auftreten, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer. Aber auch andere Malignome treten koinzidentell mit einem Thymom auf [16]. Der Grund hierfür könnte in einer generell beeinträchtigten Immunabwehr liegen.

Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebung spielt bei Diagnose und Staging von Thymomen eine zentrale Rolle. Die Entscheidung, ob primär ein operatives Vorgehen gewählt oder ob und auf welche Weise zunächst die Diagnose histologisch gesichert wird, muss primär anhand einer Computertomographie (CT), in Einzelfällen auch anhand einer Magnetresonanztomographie (MRT) getroffen werden. Dabei werden Grösse des Thymoms und die Abgrenzung

zu seinen Nachbarstrukturen beurteilt. Unter anderem muss hier zwischen einer unspezifischen Vergrösserung des Thymus und einem echten Thymom differenziert werden. Insbesondere bei Kindern kann der Thymus wie ein Thymom aussehen. Typischerweise erscheint die Thymushyperplasie im CT als ein diffuser und symmetrisch vergrösserter Thymus mit weichen Grenzen und Erhaltung der natürlichen Thymusform (Abb. 1) [17]. Sie kann sogar diskret positiv sein in der Positronenemissionstomographie (PET) [18]. Eine spezielle MRT-Aufnahmetechnik, die sogenannte «chemical-shift»-MRT kann durch die Identifikation von Fettgewebe zwischen beiden Entitäten unterscheiden [19].

Der diagnostische Standard ist das CT mit Kontrastmittel. Thymome erscheinen hier typischerweise als eine Raumforderung mit sphärischer oder ovaler Form (Abb. 2). Die Grösse der Thymome reicht von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern. In der Regel sind sie homogen mit zum Teil lobulierter Randbegrenzung (Abb. 3). Sie können aber auch zystisch imponieren, sofern Einblutungen oder Nekrosen vorhanden sind. Auch Kalzifikationen kommen vor. Das Vorhandensein von Nekrosen kann auf ein malignes Verhalten des Thymoms hindeuten und ist suggestiv auf ein fortgeschrittenes Stadium (Abb. 4) oder sogar ein Thymuskarzinom [17]. Zur Unterscheidung zwischen beispielsweise kongenitalen Zysten und dem Thymom leistet die MRT insofern einen wichtigen Beitrag, als das Thymom im Gegensatz zu Zysten fibröse Septen aufweist. Nuklearmedizinische Untersuchungen hingegen spielen in der Thymomdiagnostik eine eher untergeordnete Rolle. Bei der Indium-111-Octreotid-Untersuchung zeigt das Thymom eine nur diskrete Aufnahme. Diese Methode ist allerdings für Patienten mit einem fortgeschrittenen Thymuskarzinom relevant, die auf

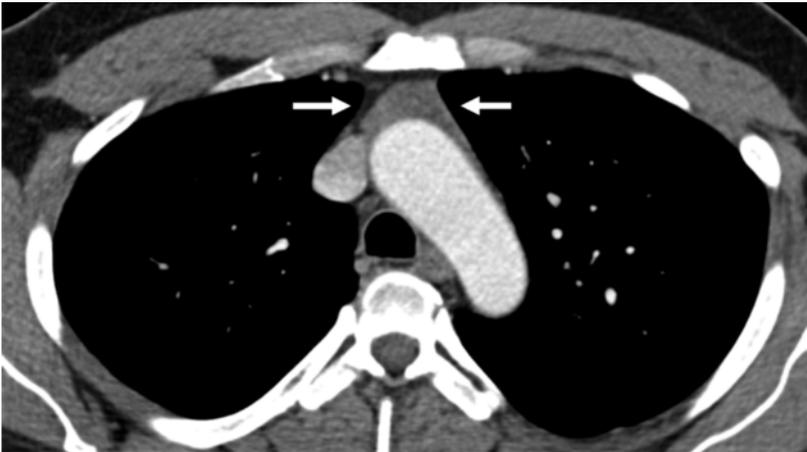


Abbildung 1: Computertomographie eines Patienten mit Thymushyperplasie. Es findet sich eine homogene Textur des Thymusgewebes ohne Lobulierung oder Raumforderung des Organs.

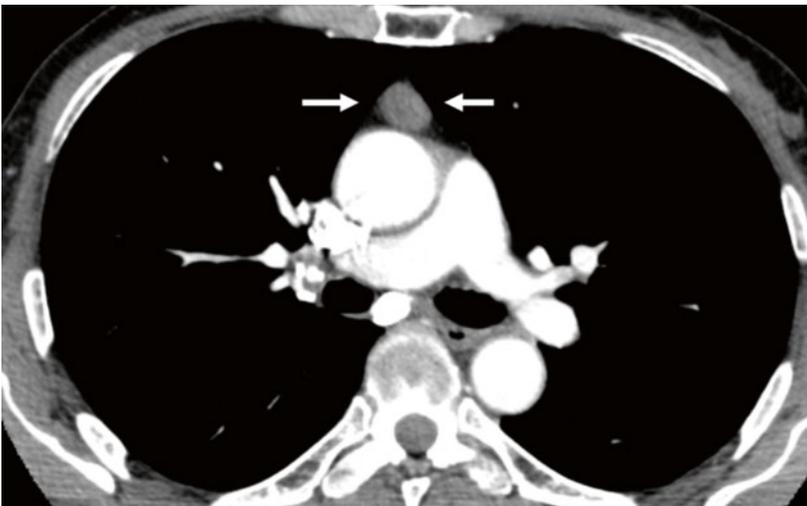


Abbildung 2: Computertomographie eines Patienten mit Thymus Typ A in typisch ovaler Form.

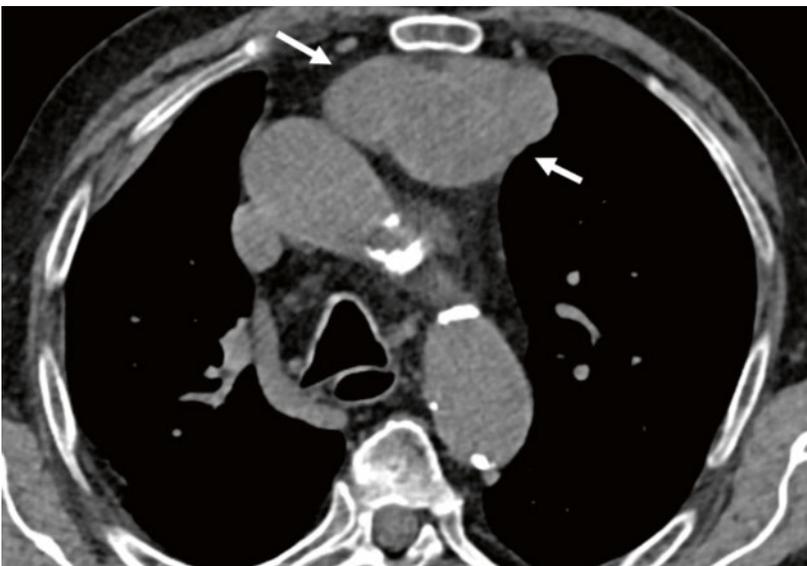


Abbildung 3: Computertomographie eines Patienten mit Thymom Typ A mit lobulierter Randbegrenzung.

eine Zweit- oder Drittlinienchemotherapie nicht angesprochen haben und potentiell von einer Octreotidtherapie profitieren. Die Fluorodeoxyglukose(FDG)-PET hat in der Thymomdiagnostik ebenfalls einen geringeren Stellenwert. So findet sich auch in normalen oder hyperplastischen Thymomen eine erhöhte PET-Aktivität, dies besonders bei Kindern oder Erwachsenen unter 40 Jahren. In Bezug auf das von Thymomen vermehrt exprimierte Molekül Glukosetransporter 1 (GLUT 1) hat sich gezeigt, dass die FDG-Aufnahme eher von der Tumorgrosse als von der (Über-) Expression des GLUT 1 abhängig ist [20]. GLUT 1 wird vor allem aber von Thymuskarzinomen exprimiert und kann damit diagnostisch zur Abgrenzung von B3-Thymomen dienen, die typischerweise signifikant weniger GLUT 1 exprimieren [21, 22].

Diagnosestellung

In der Vergangenheit wurde mehrheitlich jeder Tumor des vorderen Mediastinums biopsiert, bevor eine therapeutische Entscheidung getroffen wurde. Durch die stetige Verfeinerung der Bildgebung und die damit verbesserte Diagnostik sank allerdings die Rate der Biopsien. In einer Umfrage der Mitglieder der *European Society of Thoracic Surgery (ESTS)* gaben über 90% der Befragten an, auf eine Routinebiopsie bei Verdacht auf ein Thymom zu verzichten [23], ausser es bestand der Verdacht auf ein Malignom wie zum Beispiel ein Lymphom oder ein invasives Thymuskarzinom. Soll dennoch eine Histologie gesichert werden, stehen nicht chirurgische wie auch chirurgische Biopsieverfahren zu Verfügung: zu den nicht chirurgischen Verfahren gehören die Feinnadelaspiration, die Nadel- sowie die Stanzbiopsie. Die Feinnadelaspiration kann lediglich mit einer Spezifität von 94% und einer Sensitivität von 71% in 69% der Fälle die Diagnose sichern und kann nicht mehr als diagnostisches Verfahren empfohlen werden [24]. Mittels Stanzbiopsie kann hingegen mit einer Sensitivität von 92% in 89% der Fälle die Diagnose gesichert werden [25]. Letztere Methode ist daher zur sicheren Differenzierung zwischen einem Thymom, einer Thymushyperplasie und einem Thymuskarzinom oder auch anderen Raumforderungen des vorderen Mediastinums, wie etwa Lymphom, Morbus Castleman oder Keimzelltumor, die Methode der Wahl. Diesen gemeinsam sind die minimale Invasivität, eine hohe Sicherheit, die ambulante Durchführbarkeit und der relativ geringe Kostenaufwand. Nachteilig sind die geringe Genauigkeit und eine höhere Morbidität bei sehr kleinen Läsionen, aber auch das Auftreten zum Beispiel eines Pneumothorax (5–30% der Fälle). Der nicht chirurgischen Biopsie steht die offene, chirurgische Biopsie gegenüber. Hierzu gehören

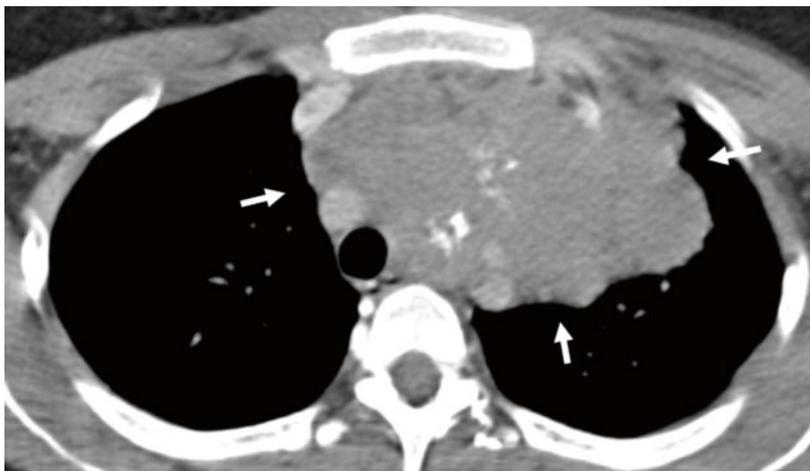


Abbildung 4: Computertomographie eines Patienten mit Thymom Typ A in fortgeschrittenem Stadium mit teilweisen Verkalkungen.

die anteriore Mediastinotomie («Chamberlain procedure»), die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) und auch die Minithorakotomie. Im Vergleich zu den nicht chirurgischen Biopsieverfahren verfügt die offene Biopsie über eine Sensitivität von über 98%. Mit der VATS erhält man eine sehr gute intrathorakale Übersicht, bei der die Verhältnisse zu Nachbarstrukturen mit eventueller pleuraler Aussaat gut beurteilt werden können und die Biopsie repräsentativ gewonnen werden kann. Erscheint ein Tumor aufgrund der Bildgebung radikal resektabel, ist eine vorgängige Biopsie nicht zwingend indiziert oder sollte zumindest diskutiert werden, da hierdurch nur im Fall einer Änderung der Therapieplanung (z.B. Induktionstherapie) ein Nutzen für den Patienten entsteht.

Stadieneinteilung

Die Einteilung von Thymomen schliesst alle Thymustumoren ein, inklusive jener, die ein Übergangsverhalten zum Malignom sowie ein reines Malignomverhalten

zeigen. Während es in den 1970er Jahren eine 3-Stadien-Einteilungen auf der Basis kleinerer Patientenkollektive gab, so haben Masaoka et al. 1981 erstmals an 93 Patienten beschrieben, dass der klinische Verlauf massgeblich von der lokalen Ausbreitung, der Infiltration in benachbarte Strukturen sowie der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung abhängt [26]. Diese Kriterien wurden in jeweils vier Stadien eingeteilt (Tab. 2). 1994 verfeinerten Koga et al. diese Klassifikation anhand eines Patientenkollektivs von 79 Patienten (Tab. 2) [27]. Diese neue Einteilung wurde durch eine grosse Patientenserie validiert [28] und im Jahre 2011 von der *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) offiziell empfohlen [29].

Unabhängig von dieser Einteilung wurden in letzter Zeit eine Reihe von Einteilungen, basierend auf dem TNM-System, vorgeschlagen. So haben Yamakawa und Masaoka die Masaoka-Einteilung in ein TNM-System umgewandelt [30]. T ist hier identisch mit dem Masaoka-System, Lymphknoten um den Thymus wurden als N1 klassifiziert. M0 und M1 entsprachen dem Fehlen oder Vorhandensein von Metastasen. Im Jahr 2004 wurde dann von der WHO eine offizielle TNM-Stadieneinteilung vorgeschlagen (Tab. 3). Eine nächste Revision des TNM-Systems ist für das Jahr 2017 vorgesehen, basierend auf der kollaborativen Arbeit der ITMIG sowie der *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).

Histologie

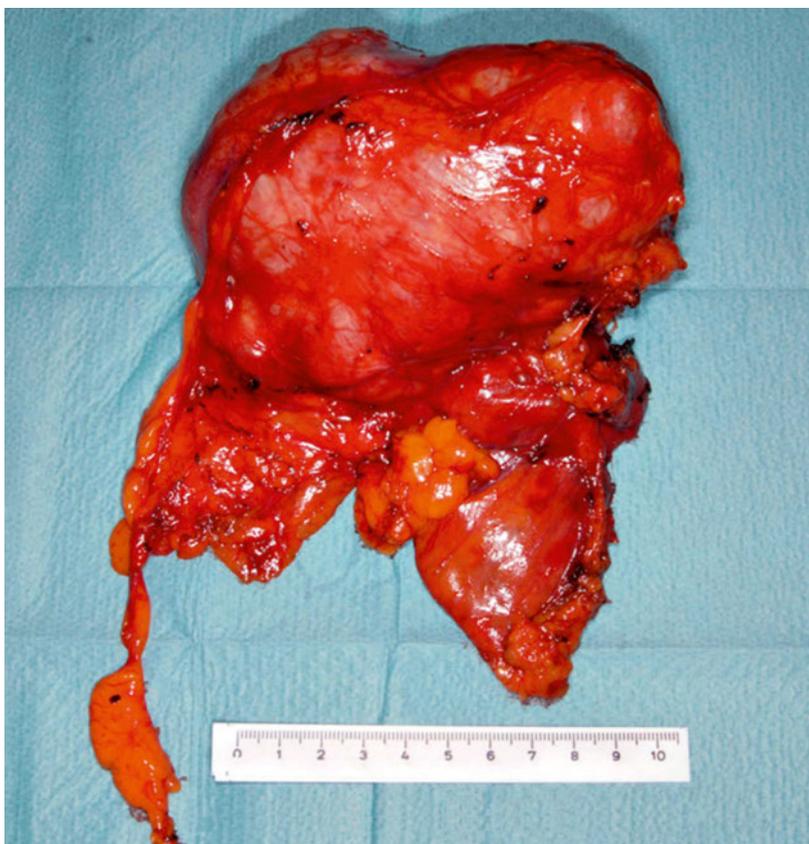
Thymome sind epitheliale Tumoren, die von reaktiven Lymphozyten durchsetzt sind und deren Feinstruktur durch Desmosomen und Tonofilamente charakterisiert ist. Sie besitzen eine solide Konsistenz, sind lobuliert und von gelblich-grauer Farbe (Abb. 5). Bis zu 80% aller Thymome besitzen eine Kapsel, 20% dagegen zeigen ein infiltratives Wachstum. Tabelle 1 gibt eine Über-

Tabelle 2: Einteilung der Thymome nach Masaoka [26] und nach Masaoka-Koga [27].

	Masaoka	Masaoka-Koga
Stadium	Beschreibung	Beschreibung
I	Makroskopisch abgekapselter Tumor ohne Invasion der Kapsel	Makro- und mikroskopisch komplett abgekapselter Tumor
IIa	Makroskopische Invasion in umgebendes Fettgewebe oder in mediastinale Pleura	Mikroskopisch transkapsuläre Invasion
IIb	Mikroskopische Invasion der Kapsel	Makroskopische Invasion in Thymus oder umgebendes Fettgewebe, oder anhaftend an mediastinale Pleura oder Perikardium, aber nicht infiltrierend
III	Makroskopische Infiltration benachbarter Organe (z.B. Perikard, grosse Gefässe oder Lunge)	Makroskopische Infiltration benachbarter Organe (z.B. Perikard, grosse Gefässe oder Lunge)
IVa	Pleurale oder perikardiale Tumormanifestation	Pleurale oder perikardiale Tumormanifestation
IVb	Lymphogene oder hämatogene Metastasierung	Lymphogene oder hämatogene Metastasierung

Tabelle 3: TNM-Einteilung nach der World Health Organization.

T	Beschreibung		
T1	Makroskopisch komplett abgekapselt, mikroskopisch keine Kapselinvasion		
T2	Tumor infiltriert das perikapsuläre Bindegewebe		
T3	Infiltration von benachbarten Organen (Perikard, grosse Gefässe, Lunge, Pleura)		
T4	Pleurale oder perikardiale Metastasierung		
N			
N0	Keine Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastasen in Lymphknoten des vorderen Mediastinums		
N2	Metastasen in intrathorakalen Lymphknoten, ausser im vorderen Mediastinum		
N3	Metastasen in Lymphknoten des Musculus scalenus oder supraklavikulär		
M			
M0	Keine hämatogenen Metastasen		
M1	Hämatogene Metastasen		
Stage Grouping			
Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0–N1	M0
IV	T4	jedes N1	M0
	jedes T	N2–N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

**Abbildung 5:** Makroskopische Ansicht eines Thymoms Typ A/B nach Resektion. Dieses ist lobuliert und von solider Konsistenz mit umgebendem Fettgewebe.

sicht über die Einteilung in Haupt- und Nebenkriterien der Thymome.

Lattes und Bernatz schlugen erstmals eine histologische Einteilung nach vier prädominanten Morphologien vor: lymphozytär, epithelial, gemischt sowie spindelzellförmig [31]. 1978 wurde eine grundsätzliche Aufteilung in benigne, nicht invasive sowie in maligne, invasive Thymome vorgeschlagen. Im Jahre 1999 führte die WHO, basierend auf der Morphologie sowie des Epithelzell/Lymphozyten-Quotienten, sechs Subtypen ein: Typ A (spindelzellig, medullär), Typ AB (gemischt), Typ B1 (organoid), Typ B2 (kortikal), Typ B3 (gut differenziertes Karzinom) und Typ C (Thymuskarzinom). Auf die beiden letzteren Thymusentitäten als Malignome soll in einem separaten Artikel (Heft 47 des Swiss Medical Forum) näher eingegangen werden.

Typ A-Thymome bestehen aus Zellen mit spindel- bis ovalförmigen Zellkernen und einem homogenen Zytoplasma, das an den atrophischen Thymus eines Erwachsenen erinnert (Abb. 6A). Hier können auch rosetten- und drüsenartige Formationen mit allerdings nur wenigen interkalierten Lymphozyten gesehen werden. In fast allen Fällen ist der Marker Cytokeratin (CK) 19 positiv und in 50% der Fälle der B-Lymphozytenmarker CD20. Zum Nachweis von T-Zellen eignet sich die Immunhistochemie von CD1a sowie CD3.

Typ B-Thymome verfügen über eher runde oder polygonale Epithelzellen. Diese Thymome werden weiter unterteilt in B1–B3 bezüglich ihres Verhältnisses von Epithelzellen zu reaktiven Lymphozyten sowie dem Grad der Zellatypie. Bei Typ B1 sind mehr Lymphozyten als Epithelzellen vorhanden, erstere sind positiv für CK19. CD1a-positive T-Zellen sind fast immer physiologisch im Bereich des Thymuskortex vorhanden, sodass die Unterscheidung zwischen normalem Thymus, Thymom und lymphoblastischem Lymphom schwer fallen kann (Abb. 6B). Immunhistochemisch kann der Rezeptor Notch zur Differenzierung zwischen einem lymphozytenreichen Thymom und einem T-lymphoblastischen Lymphom herangezogen werden: Jegalian und Kollegen konnten nachweisen, dass Notch in nur einer geringen Anzahl von Thymozyten innerhalb des Thymoms positiv sind, während alle T-lymphoblastischen Lymphome eine Positivität für Notch zeigen [32]. Eine differenzierte flusszytometrische Messung von typischen «cluster of differentiation»-Markern, die zur Differenzierung zwischen gutartigen Thymozyten und malignen T-Lymphoblasten durchgeführt wurde, zeigt, dass insbesondere die Rezeptoren CD10 und CD34 auf T-Zellen des lymphoblastischen Lymphoms abnormal respektive inkonsistent exprimiert werden, was eine weitere Hilfestellung in der Unterscheidung beider Entitäten leisten kann [33].

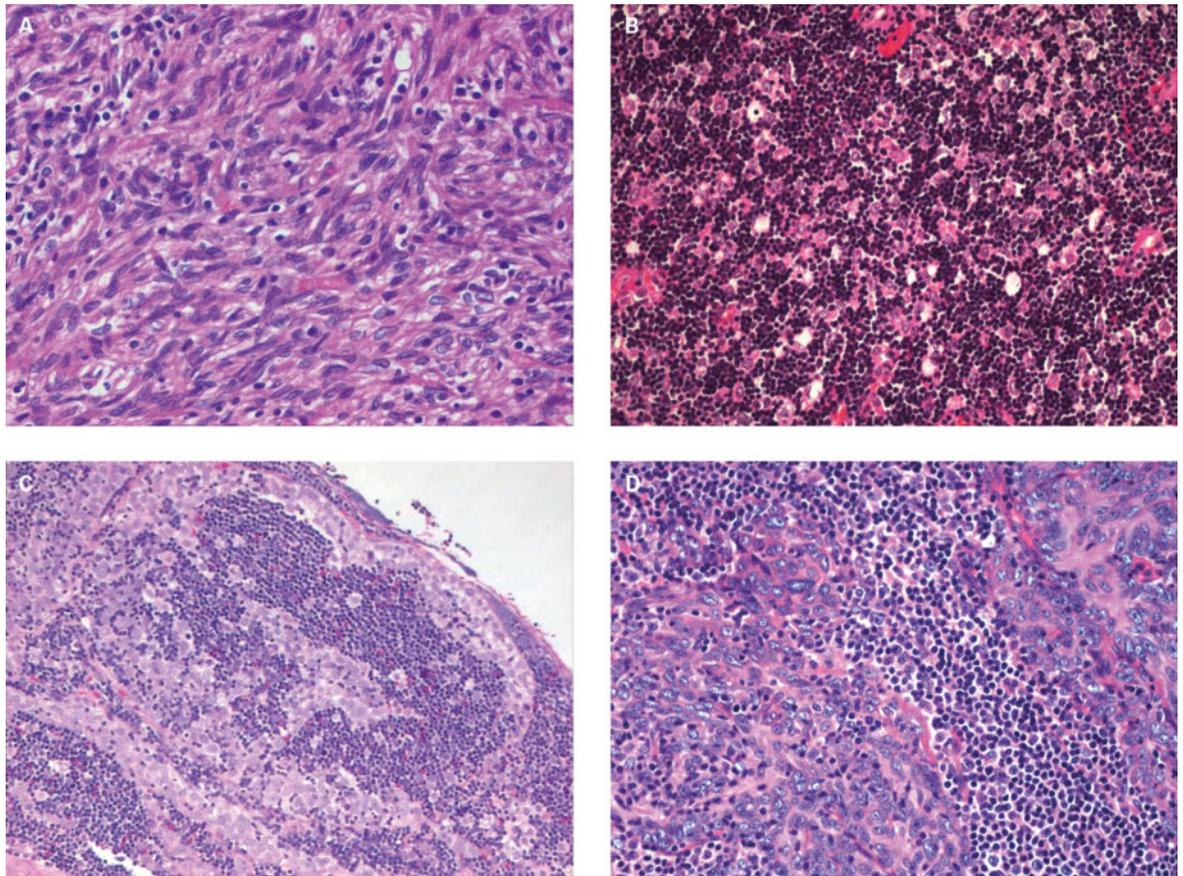


Abbildung 6: Die verschiedenen histologischen Typen des Thymoms nach Einteilung der WHO: Typ A (A), Typ B1 (B), Typ B2 (C), Typ A/B (D). A: 40x; B: 20x; C: 10x; D: 20x; alle H&E.

Bei Typ B2 sind gleichermaßen Epithelzellen wie Lymphozyten vorhanden, erstere Zellen haben vesikuläre Kerne mit darin enthaltenen prominenten Nucleoli (Abb. 6C). Die Lymphozyten sind pallisadenartig um die Gefässe angeordnet. Als charakteristischer Marker wurde erst kürzlich Podoplanin (D2-40) vorgeschlagen [34].

Bei Typ B3 übersteigt die Zahl der Epithelzellen die der Lymphozyten, CK19-positive Epithelzellen erscheinen vermehrt proliferativ und unreife Lymphozyten sind positiv für die «terminal deoxynucleotidyl transferase» (TdT) [35].

Sofern sich das histologische Bild eines Thymoms Typ A und B vermischt, so spricht man von einem Typ A/B. Dieses kann sowohl lymphozytenreich wie auch lymphozytenarm sein (Abb. 6D). Seltene Formen in diesem Kontext sind das metaplastische und das sklerosierende Thymom sowie das Lipofibroadenom.

Prognostische Faktoren

Eine Reihe von Studien, die Bezug auf die Prognose von Thymomen nehmen, wurde in den letzten Jahrzehnten

veröffentlicht [36]. Prognostische Faktoren für das Überleben waren gleichzeitig auch Faktoren für Rezidive. Validierte Faktoren für Überleben und Auftreten eines Rezidivs sind das Stadium sowie die Radikalität der Resektion. Anhand eines Patientenkollektivs von 200 Patienten mit Thymustumor einschliesslich Thymuskarzinom konnte bestätigt werden, dass das Tumorstadium der wichtigste Faktor für das Überleben war, wobei der histologische WHO-Subtyp ein unabhängiger prognostischer Faktor für Stadium-I- und -II-Thymome war. Geschlecht oder MG gehörten nicht zu den signifikanten prognostischen Faktoren. Umstritten in Bezug auf Überleben und Rezidivhäufigkeit sind das Alter des Patienten und die Grösse des Thymoms.

Behandlung

Die Behandlung der Wahl von Thymomen ist die chirurgische Resektion. Diese besitzt eine Mortalität von 2 und eine Morbidität von 20% [37]. In der Regel haben frühe Stadien des Thymoms, sofern komplett reseziert, eine exzellente Früh- und Langzeitprognose, allerdings hängen die Ergebnisse wie beschrieben von der Grösse /

dem Stadium des Thymoms sowie von der Radikalität der Resektion ab. Gemäss den ITMIG-Richtlinien sollte immer eine «en-bloc»-Resektion erfolgen, diese beinhaltet die Thymektomie mit Resektion des umgebenden Fettgewebes. Gemäss neueren Daten betragen die 10-Jahres-Überlebensraten 80, 78, 75 und 42% für Stadium I, II, III und IVa [1]. Das rezidivfreie Überleben nach zehn Jahren beträgt 94, 88, 56 respektive 33% für die Stadien I, II, III respektive IVa, wobei die komplette Resektion einen signifikanten prognostischen Faktor für ein längeres Überleben darstellt [10].

Während noch vor zehn Jahren die Sternotomie als Standardzugang beschrieben wurde [38], so sind es heute die minimalinvasiven Techniken wie VATS und die «robotic-assisted thoracoscopic surgery» (RATS), die zunehmend Anwendung finden [39–41]. Besonders RATS ermöglicht eine sehr gute Exposition und Präzision bei der Resektion des Thymoms (Abb. 7). In einer Serie von 20 Thymompatienten aus unserer Klinik betrug der mediane Thymomdurchmesser 4 cm, das mediane Follow-up war 26 Monate ohne lokale, allerdings mit zwei pleuralen Rezidiven [39]. Da wie erwähnt das Überleben von der Radikalität der Resektion abhängt, wird für alle Thymome im Stadium III und IV, die umgebende Strukturen infiltrieren (Perikard, grosse Gefässe, Lungenparenchym oder die Brustwand) die offene Resektion empfohlen. Der Zugang muss in diesen Fällen über eine mediane Sternotomie oder eine Clamshell- beziehungsweise Hemiclamshell-Inzision erfolgen. Diese Zugänge bieten eine gute Übersicht über die brachiozephalen Gefässe sowie auch den Nervus phrenicus. Sofern der Verdacht auf eine Infiltration respektive ein tumorpositiver pathologischer Schnellschnittbefund vorliegt, sollten benachbarte Strukturen, wann immer technisch möglich, reseziert werden. Infiltriertes Lungengewebe muss in Sinne der

Radikalität entsprechend des Ausmasses und angepasst an die lungenfunktionellen Reserven des Patienten bis hin zur Pneumonektomie entfernt werden.

Hinsichtlich einer adjuvanten Therapie bei Thymom gibt es keine klare Evidenz, zum einen aufgrund der relativen Seltenheit der Tumoren, zum anderen wegen des Fehlens prospektiver, randomisierter Studien. Die Evidenz fusst zumeist auf historischen Einzelzentrums- oder retrospektiven Studien. Die Entscheidung der korrekten adjuvanten Therapie sollte individuell fallen und sich nach der Vollständigkeit der Resektion, der WHO-Histologie sowie der Tumorgrosse richten. Ab Stadium IIb sowie III nach Masaoka besteht eine Invasion benachbarter Strukturen, sodass in diesen Stadien die Entscheidung für eine adjuvante Therapie grundsätzlich erwogen werden muss. Während die Bestrahlung bei Thymomen Masaoka Stadium I keine Rolle spielt, so sind die Aussagen im Stadium II bezüglich eines Überlebensvorteils durch eine zusätzliche Bestrahlung uneinheitlich und sollten daher individuell im interdisziplinären Konsens entschieden werden [28, 42]. Bei WHO Typ B2 und B3, Stadium II, wird allerdings ein Überlebensvorteil beschrieben [43]. Bei Stadium-III- und -IV-Thymomen ist die Evidenz der Bestrahlung dagegen wieder schwach, es besteht hier lediglich ein Trend hin zu einem besseren Überleben, es kann aber kein klarer Überlebensvorteil durch eine zusätzliche Bestrahlungsbehandlung bei komplett reseziertem Thymom festgestellt werden [42].

Die Chemotherapie muss ähnlich wie bei der Indikationsstellung zur Bestrahlung ab Stadium III im neoadjuvanten Konzept erwogen werden. Thymome sind generell chemotherapiesensibel und die Ansprechrate des Thymoms nach Induktionstherapie liegt bei 71% [44]. Diese besteht in der Regel aus Cisplatin, einem Anthracyclin, Etoposid und Cyclophosphamid.

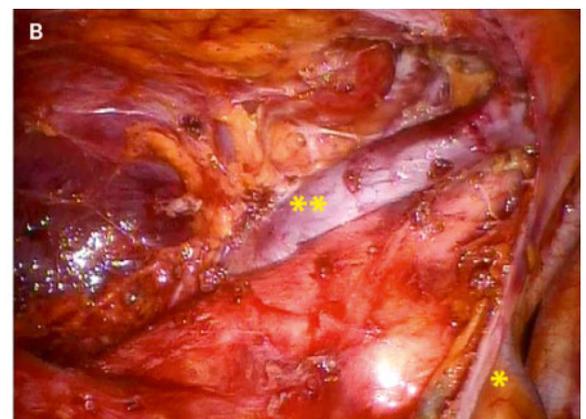
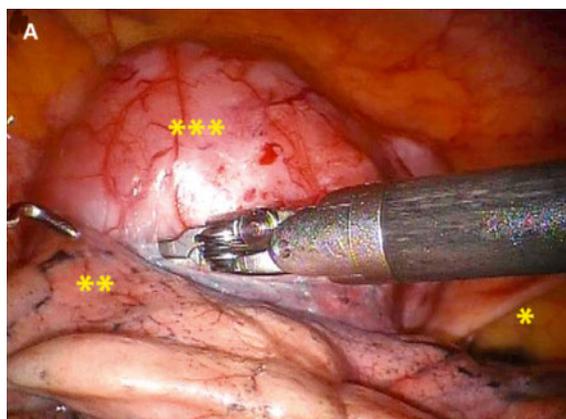


Abbildung 7: Intraoperativer Blick auf ein Thymom Typ A/B bei Beginn der Präparation entlang des Nervus phrenicus: * Nervus phrenicus, ** Lunge, *** Thymom A/B (A). Nach erfolgter Resektion des Thymoms: * Nervus phrenicus, ** Vena innominata sinistra (B).

Korrespondenz:
Wolfgang Jungraithmayr,
MD PhD
Division of Thoracic Surgery
University Hospital Zurich
Raemistrasse 100
CH-8091 Zurich
wolfgang.jungraithmayr[at]
usz.ch

Rezidiv des Thymoms

Die Rezidivrate des Thymoms in Stadium I beträgt weniger als 4%, für Stadium II 20% und für Stadium IVa 50% [45]. In Bezug auf die Histologie beträgt die Rezidivrate beim Thymom Typ A 5% und beim Typ B3 15%. Auf der Basis einer älteren Übersichtsarbeit wird ein lebenslanges Follow-up für alle Thymustumoren gefordert [46]. Autoren neuerer Daten empfehlen, die ersten fünf Jahre postoperativ jährlich ein CT, bis zum 11. Jahr alternierend jährlich ein CT und ein Röntgenübersichtsbild und danach jährlich ein Röntgenübersichtsbild durchzuführen [47]. Für Thymome mit erhöhtem Rezi-

divrisiko, zum Beispiel bei inkompletter Resektion, wird ein CT alle sechs Monate postoperativ empfohlen. Bei jüngeren Patienten sollte als eine Follow-up-Methode ein MRT erwogen werden. Ein PET-CT sollte hingegen nur bei spezieller Fragestellung angewandt werden. Im Hinblick auf die Behandlung bei Vorliegen eines Rezidivs ist die Datenlage unklar. Sie hängt vom Ausmass des Befundes ab. Ist ein Rezidiv resektabel, so sollte es reseziert werden. In nicht resektablen Fällen wird eine Chemo-Radiatio empfohlen [48], allenfalls auch im neoadjuvanten Konzept. Sofern erneut eine komplette Resektion erreicht werden kann, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 50–70% [49] und gleicht damit der Überlebensrate nach initialer Operation oder weist sogar noch ein verbessertes Überleben auf [50]. Neuere Daten einer Metaanalyse deuten allerdings darauf hin, dass die Überlebensrate bei Rezidiv besser ist, wenn nochmals eine operative Therapie zum Einsatz kommt [51]. Eine alleinige Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei einem Rezidiv besitzt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25 respektive 50% [52].

Verdankung

Wir danken Prof. Enrico Ruffini (Professore Associato, Università Torino) und Prof. Pier Luigi Filosso (Professore Associato, Università Torino) für ihre wertvolle Mitwirkung an diesem Artikel.

Disclosure statement

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

Bildnachweis

Bild S. 961: © Nerthuz | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

In den letzten Jahren konnten in der Diagnostik und Therapie von Thymomen beständig Fortschritte erzielt werden. Folgende Empfehlungen lassen sich formulieren, wobei für alle Stadien die interdisziplinäre Besprechung am Tumorboard gilt:

- Für Stadium-I-Thymome wird uneingeschränkt eine ausschliesslich operative Behandlung empfohlen.
- Stadium-II-Thymome sollten ebenfalls primär chirurgisch entfernt werden.
- Sofern bei Stadium-II-Thymomen keine komplette Tumorentfernung möglich ist, sowie auch bei B2- und B3-Thymomen, wird eine postoperative Bestrahlung empfohlen.
- Bei Thymomen im Stadium III und IV sollte ein individuelles, multimodales Behandlungskonzept mit Erwägen einer neoadjuvanten Therapie in Form einer Radiochemotherapie erstellt werden.
- Thymomrezidive sollten aufgrund vergleichbar guter Ergebnisse wie Primärtumoren nach Möglichkeit operativ behandelt werden.

Literatur

- 1 Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016.
- 2 Ried M, Marx A, Gotz A, Hamer O, Schalke B, Hofmann HS. State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015.
- 3 Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014;9:596–611.
- 4 Detterbeck F, Korst R. The International Thymic Malignancy Interest Group thymic initiative: a state-of-the-art study of thymic malignancies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;26:317–22.
- 5 Polo V, Girard N, Besse B. Thymic tumours: an update. *Presse Med*. 2013;42:311–6.
- 6 Kumar R. Myasthenia gravis and thymic neoplasms: A brief review. *World J Clin Cases*. 2015;3:980–3.
- 7 Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010;5:260–5.
- 8 Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Pichler M, Anegg U, Maier A, Smolle J, Smolle-Juettner FM. Stage-based treatment for thymoma in due consideration of thymectomy: a single-center experience and comparison with the literature. *World J Surg Oncol*. 2015;13:303.
- 9 Lo Nigro C, Geraci G, Sciuto A, Li Volsi F, Cupido F, Modica G. Surgical treatment of thymoma: personal experience. *G Chir*. 2012;33:318–23.
- 10 Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF, Lévassieur P. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:376–84.
- 11 Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:2186–91.
- 12 Nakajima J, Okumura M, Yano M, Date H, Onuki T, Haniuda M, Sano Y. Japanese Association for Research of T. Myasthenia gravis with thymic epithelial tumour: a retrospective analysis of a Japanese database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015.
- 13 Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. -Morvan -syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13:214–27.
- 14 Chang H, Chen TJ, Chuang WY, Lin TL. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia after thymoma and myasthenia gravis: report of a case and review of the literature. *Tumori*. 2011;97:126–9.
- 15 Chen J, Yang Y, Zhu D, Chen G, Wei S, Qiu X, Zhou Q. Thymoma with pure red cell aplasia and Good's syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1620–2.
- 16 Filosso PL, Galassi C, Ruffini E, Margaritora S, Bertolaccini L, Casadio C, et al. Thymoma and the increased risk of developing extrathymic malignancies: a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:219–24; discussion 224.
- 17 Benveniste MF, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, Moran CA, Swisher SG, Marom EM. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. *Radiographics*. 2011;31:1847–61; discussion 1861–1843.
- 18 Marom EM. Imaging thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5:296–303.
- 19 Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, Yamada T, Shuke N, Okizaki A, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology*. 2007;243:869–76.
- 20 Toba H, Kondo K, Sadohara Y, Otsuka H, Morimoto M, Kajiuira K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and the relationship between fluorodeoxyglucose uptake and the expression of hypoxia-inducible factor-1 α , glucose transporter-1 and vascular endothelial growth factor in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:105–12.
- 21 Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, et al. Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol*. 2009;22:1341–50.
- 22 Thomas de Montpreville V, Ghigna MR, Lacroix L, Besse B, Broet P, Dartevielle P, et al. Thymic carcinomas: clinicopathologic study of 37 cases from a single institution. *Virchows Arch*. 2013;462:307–13.
- 23 Ruffini E, Van Raemdonck D, Detterbeck F, Rocco G, Thomas P, Venuta F. European Society of Thoracic Surgeons Thymic Questionnaire Working Group. Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol*. 2011;6:614–23.
- 24 Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, Crane MD. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax*. 1993;48:632–7.
- 25 Greif J, Staroselsky AN, Gernjac M, Schwarz Y, Marmur S, Perlsman M, Yellin A. Percutaneous core needle biopsy in the diagnosis of mediastinal tumors. *Lung Cancer*. 1999;25:169–73.
- 26 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.
- 27 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, Shimosato Y. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int*. 1994;44:359–67.
- 28 Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:878–84; discussion 884–75.
- 29 Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1710–6.
- 30 Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, Niwa H, Mizuno T, Fujii Y, Nakahara K. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer*. 1991;68:1984–7.
- 31 Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1961;42:424–44.
- 32 Jegalian AG, Bodo J, Hsi ED. NOTCH1 intracellular domain immunohistochemistry as a diagnostic tool to distinguish T-lymphoblastic lymphoma from thymoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:565–72.
- 33 Li S, Juco J, Mann KP, Holden JT. Flow cytometry in the differential diagnosis of lymphocyte-rich thymoma from precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;121:268–74.
- 34 Szolkowska M, Langfort R, Winiarski S, Rudzinski P, Giedronowicz D, Szczepulska-Wojcik E, et al. D2-40 Antibody is a Specific Marker for B2 Thymomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016.
- 35 Su XY, Wang WY, Li JN, Liao DY, Wu WL, Li GD. Immunohistochemical differentiation between type B3 thymomas and thymic squamous cell carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:5354–62.
- 36 Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1698–704.
- 37 Detterbeck FC, Parsons AM. Management of stage I and II thymoma. *Thorac Surg Clin*. 2011;21:59–67, vi-vii.
- 38 Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res*. 2000;19:3–5.
- 39 Schneiter D, Tomaszek S, Kestenholz P, Hillinger S, Opitz I, Inci I, Weder W. Minimally invasive resection of thymomas with the da Vinci(R) Surgical System.

- Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:288–92.
- 40 Takeo S, Tsukamoto S, Kawano D, Katsura M. Outcome of an original video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:2000–5.
- 41 Ruckert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:673–7.
- 42 Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Wilson LD, Rengan R, Metz JM. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1454–60.
- 43 Kundel Y, Yellin A, Popovtzer A, Pfeffer R, Symon Z, Simansky DA, et al. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumor: treatment results and prognostic factors. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:389–94.
- 44 Wei ML, Kang D, Gu L, Qiu M, Zhengyin L, Mu Y. Chemotherapy for thymic carcinoma and advanced thymoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD008588.
- 45 Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A. The role of surgery in recurrent thymic tumors. *Thorac Surg Clin.* 2009;19:121–31.
- 46 Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg.* 1991;51:152–6.
- 47 Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ, Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2011;6:1691–7.
- 48 Bott MJ, Wang H, Travis W, Riely GJ, Bains M, Downey R, et al. Management and outcomes of relapse after treatment for thymoma and thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1984–91; discussion 1991–1982.
- 49 Haniuda M, Kondo R, Numanami H, Makiuchi A, Machida E, Amano J. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, re-operation, and outcome. *J Surg Oncol.* 2001;78:183–8.
- 50 Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, 3rd, Wigle DA, Deschamps C, Shen KR. The role of surgical management in recurrent thymic tumors. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:247–54; discussion 254.
- 51 Hamaji M, Ali SO, Burt BM. A meta-analysis of surgical versus nonsurgical management of recurrent thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:748–55.
- 52 Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1860–9.