

## Seltener Mediastinaltumor

# Diagnose und Therapie des Thymuskarzinoms

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

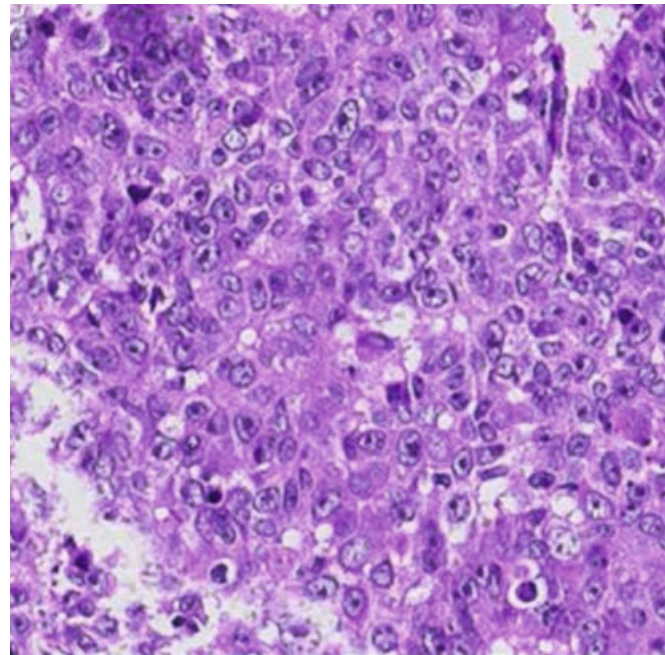
UniversitätsSpital Zürich

<sup>a</sup>Klinik für Thoraxchirurgie; <sup>b</sup>Institut für Klinische Pathologie; <sup>c</sup>Institut für Diagnostische Radiologie

Thymuskarzinome machen etwa ein Fünftel aller Thymustumoren aus. Im Gegensatz zu den Thymomen weisen sie keine organotypische Morphologie mehr auf, zeigen ein aggressiveres Verhalten und haben eine wesentlich schlechtere Prognose. Ein multidisziplinärer Behandlungsansatz ist angezeigt, wobei die primär chirurgische Tumorentfernung die wichtigste Rolle spielt.

## Einleitung

Thymuskarzinome sind seltene Tumoren des Mediastinums und treten mit einer Inzidenz von 0,15 Fällen pro 100 000 Menschen pro Jahr auf [1]. Sie machen 15–20% aller Thymustumoren aus. Aus historischer Sicht wurden Thymuskarzinome als ein Subtyp den Thymomen des Typs C zugeordnet. 2004 allerdings wurde das Thymuskarzinom von der *World Health Organization* (WHO) als eigenständige Entität klassifiziert. Auf der Basis einer Konsensuskonferenz im Jahr 2014 wurde vor allem mit Hilfe zellulärer Marker eine weitere Verfeinerung der Einteilung der Thymustumoren unter besonderer Berücksichtigung der Abgrenzung des Thymoms Typ B3 vom Thymuskarzinom vorgenommen [2]. Beim Thymuskarzinom ist im Gegensatz zum Thymom ein typischer Organaufbau des Thymus nicht mehr zu erkennen. Zudem weist es im Vergleich zum Thymom ein wesentlich aggressiveres Verhalten auf mit einer deutlich schlechteren Langzeitprognose. Für inoperable Thymuskarzinome beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate lediglich 17% [3].



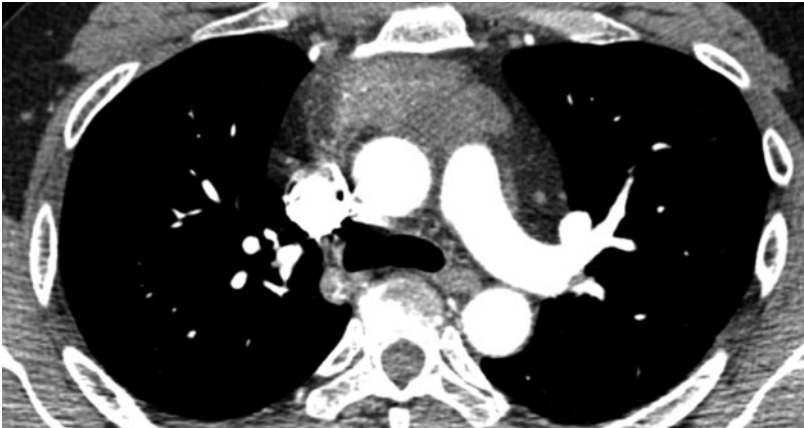
Wolfgang Jungraithmayr

## Klinisches Erscheinungsbild und Diagnose

Etwa 60% der an einem Thymuskarzinom erkrankten Patienten sind symptomatisch. Typische Symptome sind Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Husten oder eine obere Einflusstauung. Bei Diagnosestellung haben bereits 40% der Patienten Lymphknoten- sowie 10% der Patienten Fernmetastasen. Im Gegensatz zum Thymom sind beim Thymuskarzinom paraneoplastische

Syndrome, wie z.B. Polymyositis, Dermatomyositis oder eine Erythropoetin-Hypersekretion, selten [4]. Auch die Myasthenia gravis, die beim Thymom häufig als paraneoplastisches Syndrom vorkommt, tritt beim Thymuskarzinom nur selten (0–15%) auf [5].

Wie bei der Thymomdiagnostik ist die Bildgebung der Wahl die Computertomographie (CT). Hier zeigt sich in der Regel eine unscharf begrenzte mediastinale Raumforderung mit radiologischen Zeichen der Infiltration umgebender Organe beziehungsweise ohne klare Abgrenzung zu diesen (Abb. 1). Zuweilen wird dieser



**Abbildung 1:** Computertomographie eines Patienten mit einem Thymuskarzinom. Es findet sich ein unscharf begrenzter Tumor ohne klare Grenzen zum umgebenden Fett und den benachbarten Strukturen.

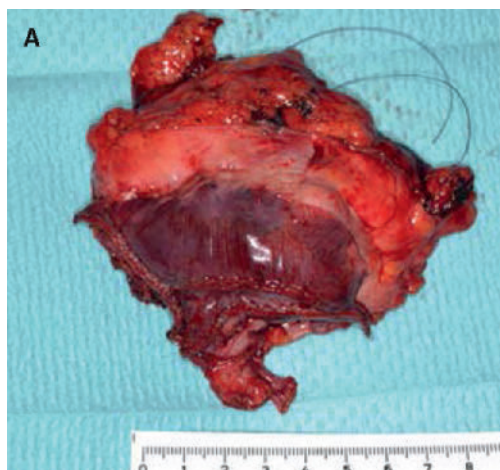


**Abbildung 2:** Computertomographie eines Patienten mit einem fortgeschrittenen Thymuskarzinom. Deutlich ist die Ummantelung und Infiltration der grossen Gefäße (Aorta und linke Arteria pulmonalis) sowie ein Perikarderguss und ein Pleuraerguss rechts als Zeichen für eine Infiltration zu sehen.

Befund von uni- oder bilateralem Pleuraerguss, Perikarderguss, pleuralen Verdichtungen im Sinne eines Tumorbefalls oder aber der Invasion in benachbarte Strukturen, z.B. in die Lunge, als Zeichen der Malignität begleitet (Abb. 2). Das makroskopische Bild bestätigt diese Befunde (Abb. 3). In solchen Fällen kann eine Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zusätzliche Informationen im Hinblick auf die Beziehung und potentielle Invasion in benachbarte Strukturen liefern. Ein PET-CT sollte bei Nachweis eines Thymuskarzinoms zum festen Bestandteil des Stagings gehören, um das Ausmass einer möglichen Metastasierung (pleurale, Lymphknoten- oder Fernmetastasierung) zu erfassen.

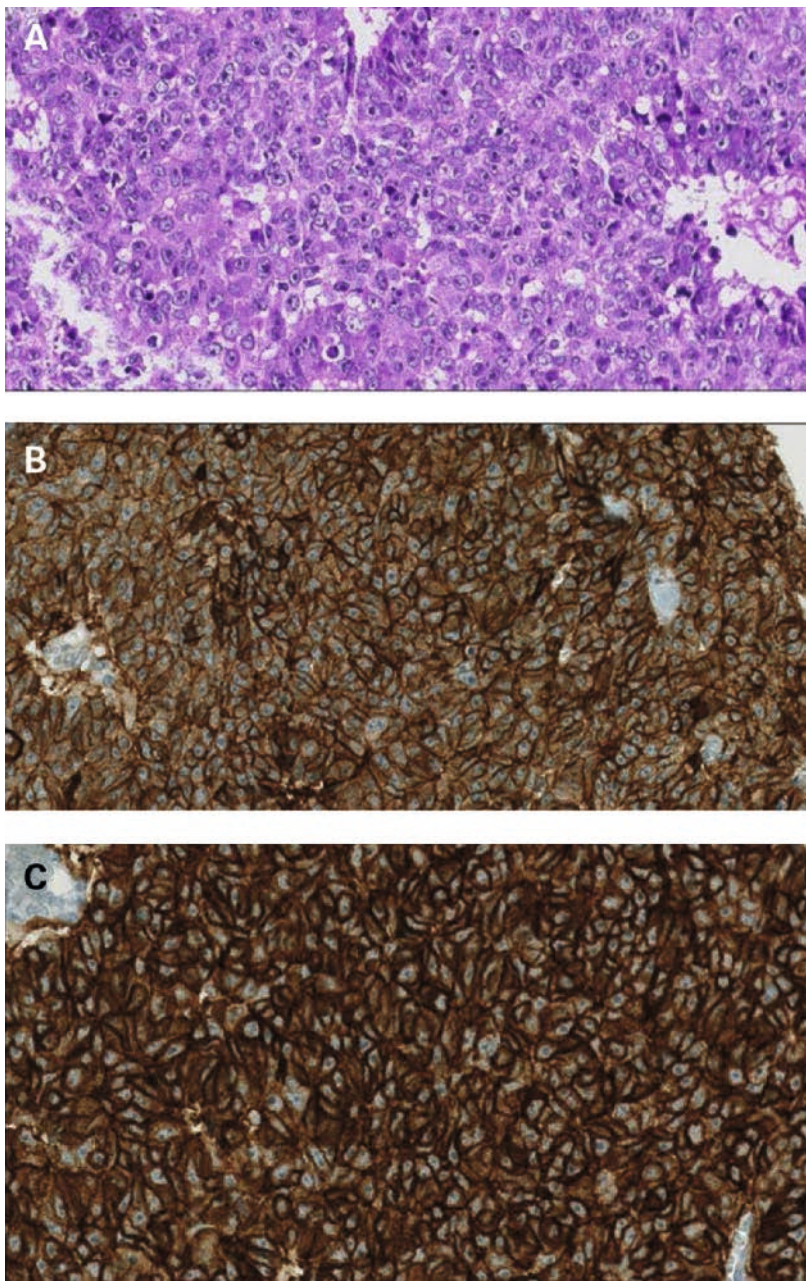
### Histologie

In der WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2004 wird eine klare Trennung zwischen Thymom und Thymuskarzinom vorgenommen. Dies geschieht vor dem Hintergrund der Rationale, dass im Gegensatz zum Thymuskarzinom Thymome eine organotypische Morphologie aufweisen mit einer charakteristischen Kombination aus Epithelzellen und reaktiven Lymphozyten. Die histologische Unterscheidung zwischen aggressiven Formen des Thymoms und des Thymuskarzinoms kann vereinzelt schwer fallen. Auch wurde eine grosse Interobserver-Variabilität in Bezug auf die Zuordnung zur einen oder anderen Thymusentität sowie die Inkonsistenz zwischen einigen Studien kritisiert, sodass 2014 in einer Konsensuskonferenz der *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) objektive Kriterien in Bezug auf Zellatypie, mitotische Aktivität sowie Vorkommen von Nekrosen und charakteristischem Rezeptormuster erarbeitet wurden [2]. Auf Basis dieser Konsensuskonferenz wurden als



**Abbildung 3:** Makroskopische Ansicht eines Thymuskarzinoms (Plattenepithelkarzinom) (A, B), mit Infiltration in die Lunge (erkennbar sind die Klammernreihen der Lungen-Wedge-Resektion) sowie in die Wand der Vena cava superior.

wesentliche Kriterien das infiltrative Wachstum, die Atypie bis zur Anaplasie der Epithelzellen, das Fehlen unreifer «terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)»-T-Zellen, die epitheliale Expression von CD5 und CD117 sowie GLUT1 und MUC1 sowie das Vorhandensein kleiner Tumornester in desmoplastischem Stroma definiert [2]. Abbildung 4 zeigt die histologischen Bilder eines Thymuskarzinoms (Plattenepithelkarzinom) mit typischer membrangebundener Färbung von CD5 und CD117.



**Abbildung 4:** Histologie und Immunhistochemie (Micro-array) eines Thymuskarzinoms (Plattenepithelkarzinom) mit typischer membranständiger Färbung von CD5 und CD117. (A) H&E, 40x-Vergrößerung, (B) CD5, 40x-Vergrößerung, (C) CD117, 40x-Vergrößerung.

Auf Basis der WHO-Klassifikation werden nun sieben Subtypen des Thymuskarzinoms unterschieden (Tabelle 1). Unter diesen Subtypen sind das Plattenepithelkarzinom (40%) und das sogenannte lymphoepitheliale Karzinom (15%) am häufigsten vertreten [6], wobei das Plattenepithelkarzinom von allen die beste Prognose aufweist [6]. Eine weitere, von einigen Autoren separat aufgeführte Untergruppe der Thymuskarzinome bildet die der neuroendokrinen Thymuskarzinome.

## Einteilung

Eine abschliessende Einteilung der Thymuskarzinome fehlt bis heute. Die ITMIG empfiehlt die Verwendung der Masaoka- und Masaoka-Koga-Einteilung, wie sie beim Thymom angewandt wird (siehe Artikel «Das Thymom – Diagnostik und Therapie», Swiss Medical Forum Heft 45). Aufgrund einer ungenügenden Überlebensstratifizierung auf der Basis der Masaoka-Einteilung wurde ein Zusammenführen der Masaoka-Stadien I und II sowie III und IV vorgeschlagen [7]. Wegen der hohen Prävalenz von Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung bezog man sich allerdings mehr auf eine klassische TNM-Einteilung wie von der WHO in 2004 vorgeschlagen. Derzeit arbeiten das «International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)»-Staging-Komitee wie auch die ITMIG an einer konsistenten Klassifizierung aller Thymustumoren, die in die 8. Auflage des TNM-Manuals thorakaler Tumoren inkorporiert werden wird. Bis dahin behält die Masaoka-Koga-Einteilung als Standardeinteilungssystem ihre Gültigkeit.

## Behandlung

Die Behandlungsstrategie soll im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt werden. Wichtigster prognostischer Faktor ist die komplette Resektion. Daher gilt die operative Entfernung des Thymuskarzinoms im Rahmen einer kompletten Thymektomie als Therapie der ersten Wahl. Empfohlen wird zudem die systematische Lymphadenektomie mit Resektion supraklavikulärer sowie zervikaler Lymphknoten, da beim Thymuskarzinom wie auch beim Thymuskarzinoid der Lymphknotenbefall 25% oder mehr beträgt [8, 9]. Scheint ein Thymuskarzinom primär nicht radikal resektabel, so sollte eine Induktionstherapie (Chemo- oder Radiochemotherapie) gefolgt von einer chirurgischen Resektion durchgeführt werden. Gemäss japanischen Daten sprechen Patienten mit einem fortgeschrittenen Thymuskarzinom auf eine Induktionspolychemotherapie bestehend aus Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin und Etoposid mit ei-

Tabelle 1: Subtypen des Thymuskarzinoms nach WHO.

Thymuskarzinom-Typ	Histologische Charakteristika
<b>Epithelzelliges (epidermoides) Karzinom</b>	Die keratinisierende Form dieses Karzinoms weist Plattenepithelverbände von scharfer Kontur auf, die mit interzellulären Brücken verbunden sind. Das basaloide Karzinom als ein Untertyp besteht aus kompakten Tumorzelläppchen. Diese sind pallisadenartig aufgebaut und färben sich typischerweise basophil an. Eine Keratinisierung fehlt.
<b>Lymphoepitheliales Karzinom</b>	Dieser Typ des Thymuskarzinoms ist vom primären lymphoepithelialen Karzinom der Lunge nicht zu unterscheiden. Die Differentialdiagnose zu Germzelltumoren, besonders dem Seminom, kann schwerfallen.
<b>Sarkomatoides Karzinom</b>	Teile oder die Gesamtheit dieses Karzinomtyps ähneln stark eine Weichgewebssarkom.
<b>Klarzelliges Karzinom</b>	Dieser Karzinomtyp besteht vorwiegend oder ausschliesslich aus Zellen, die ein klares Zytoplasma aufweisen.
<b>Mukoepidermoides Karzinom</b>	Typischerweise ähnelt dieser Karzinomtyp einem primären Speicheldrüsenkarzinom.
<b>Papilläres Adenokarzinom</b>	Dieser Karzinomtyp zeigt ein papilläres Erscheinungsbild. Begleitend können Psammomkörper vorhanden sein. Gemeinsam mit dem papillären Wachstumsmuster weist es Ähnlichkeiten zum papillären Schilddrüsenkarzinom auf.
<b>Undifferenziertes Karzinom</b>	Dieser seltene Subtyp des Thymuskarzinoms zeigt ein ausgeprägt undifferenziertes Wachstum ohne das Vorhandensein von sarkomatoiden (spindelzelligen oder pleomorphen) Anteilen.

nem verbesserten 5-Jahres-Überleben von 80% sowie einem rezidivfreien 5-Jahres-Überleben von 68,6% gut an [10]. Dagegen wird die prognostische Bedeutung einer Induktionschemotherapie auf der Basis jüngster Untersuchungen der «European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) Database» eher uneindeutig beurteilt [11].

Der Stellenwert der alleinigen Induktionsradiotherapie ist ebenfalls unklar. Es kann aufgrund des Einschlusses von nur wenigen Patienten nicht differenziert werden, ob eine adjuvante oder eine neoadjuvante Radiotherapie einen Einfluss auf das Überleben hat [12, 13]. Patienten aber, die beispielsweise eine Induktionsradiochemotherapie erhielten, wiesen bei einer chirurgischen Komplikationsrate von 36% eine erheblich verbesserte RO-Resektionsrate von 77% auf [14]. Allerdings muss bemerkt werden, dass die Grenzzonen des zu bestrahlenden Tumors vor einer chirurgischen Resektion einfacher zu definieren und dadurch wohl effektiver sind. Die mediane Sternotomie als Zugang bietet eine sehr gute Übersicht über das Mediastinum mit den oberen Anteilen der beidseitigen Pleurahöhlen. Je nach Tumorausdehnung sind aber erweiterte Zugänge wie Clamshell oder Hemiclamshell, insbesondere bei Befall des Pleuraumes, notwendig. Die Resektatgrenzen respektive nichtresektables Tumorgewebe sollten für eine mögliche postoperative Bestrahlung Clip-markiert werden. Aufgrund der oft ausgedehnten Tumordinfiltration in vitale Strukturen haben minimalinvasive Techniken bei der operativen Therapie von Thymuskarzinomen einen niedrigen Stellenwert. Sofern jedoch durch den Zugang kein Kompromiss in Bezug auf die Radikalität der Resektion gemacht wird, können auch minimalinvasive Techniken zur Anwendung kommen. Wir be-

vorzugen in dieser Situation die roboterassistierte Resektion, die aufgrund der überragenden dreidimensionalen Sicht und Manövrierbarkeit der feinen Instrumente, gepaart mit Präzision aufgrund der Vergrößerung und Bewegungsskalierung der konventionellen videoassistierten Technik klar überlegen ist.

Aufgrund der relativen Seltenheit von Thymuskarzinomen ist die Rolle einer adjuvanten Therapie, entweder in Form einer Chemotherapie oder einer Bestrahlung, nicht klar definiert. In einer grossen japanischen Studie an 92 Patienten mit komplett reseziertem Thymuskarzinom konnte allerdings gezeigt werden, dass das Überleben nach alleiniger adjuvanter Chemotherapie besser war als nach alleiniger postoperativer Radiotherapie, Chemo-Radiatio oder ohne jegliche adjuvante Therapie [15]. Allerdings konnte auch ein leichter Überlebensvorteil durch Radiotherapie bei Patienten mit komplett reseziertem Thymuskarzinom nachgewiesen werden [16]. Während andere Autoren diese Ergebnisse nicht bestätigten [17], zeigte eine retrospektive Studie der ESTS-Database, dass die adjuvante Radiotherapie nach operativ entferntem Thymuskarzinom gegenüber der alleinigen Operation einen signifikanten Überlebensvorteil erbringt [5]. Limitiert aber wird die Aussagekraft dieser Studien vor allem durch ihren retrospektiven Charakter. Dennoch kann auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen nach Resektion eines Thymuskarzinoms eine postoperative Chemoradiotherapie oder aber eine alleinige postoperative Radiotherapie empfohlen werden, sofern eine präoperative Chemotherapie durchgeführt wurde [18]. Diejenigen Patienten dagegen, die inoperabel sind, profitieren von einer Chemo- oder Radiotherapie mit einer verbesserten Überlebensrate von zwischen 20 und 60%.

Die Entdeckung der Überexpression molekularer Marker wie etwa KIT (in bis zu 79% der Fälle überexprimiert [19]) führte zu der Annahme, Thymuskarzinompatienten eine zunehmend massgeschneiderte Therapie anbieten zu können [20]. Leider stellte sich trotz der Überexpression von KIT heraus, dass nur ein kleiner Prozentteil dieser Patienten auch tatsächlich eine KIT-Mutation besass (9%). Klinische Phase-II-Studien mit KIT-Inhibitoren wie zum Beispiel Imatinib lieferten daher eher enttäuschende Resultate [18]. Als erfolgversprechender dagegen haben sich Tyrosinkinaseinhibitoren der neueren Generation erwiesen. Sunitinib beispielsweise zeigte in einer open-label Phase-II-Studie bei Patienten mit therapierefraktärem Tumor nach mindestens einem Zyklus Platin-basierter Chemotherapie ein partielles Ansprechen des Tumors von 26% [21]. Aber auch Inhibitoren der Histon-Deacetylase in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie (Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid) erreichte eine Ansprechrate von 21% [22]. Die Wirksamkeit anderer Therapeutika, wie zum Beispiel Cixutumumab, ein gegen «Insulin-like growth factor 1» gerichteter monoklonaler IgG1-Antikörper, konnte leider nicht nachgewiesen werden [23].

### Überleben und prognostische Faktoren

Die Prognose von Thymuskarzinomen ist deutlich schlechter als jene von Thymomen. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 30 bis zu 85% [17, 24], wobei die kom-

plette Resektion mit der besten Überlebensrate korreliert. Aber auch ein Tumorbulking bei primär inoperablen Thymuskarzinomen scheint einen Überlebensvorteil gegenüber keiner Therapie zu haben [5]. Unter den prognostischen Faktoren gilt in erster Linie neben der kompletten Resektion das Tumorstadium als wesentlicher Faktor für ein besseres Überleben. Dagegen spielen assoziierte paraneoplastische Syndrome oder histologische Subtypen eine prognostisch untergeordnete Rolle (Tab. 2). Allerdings existiert eine Arbeit mit 65 Thymuskarzinompatienten, die zeigt, dass Tumoren kleiner als 7 cm sowie ein negativer Lymphknotenstatus ein prognostischer Faktor für ein besseres Überleben ist, während hier das Masaoka-Stadium eine nur geringe Rolle spielt [7].

### Rezidiv des Thymuskarzinoms und dessen Behandlung

Die Rezidivrate des Thymuskarzinoms (systemisch) beträgt trotz kompletter Resektion zwischen 30 und 40%. Nach internationalen Guidelines wird zur Tumornachsorge postoperativ beziehungsweise nach Abschluss einer adjuvanten Behandlung innerhalb der ersten zwei Jahre alle sechs Monate eine CT empfohlen. Alternativ, gerade bei jüngeren Patienten, ist eine Verlaufskontrolle mittels MRT möglich, während ein PET-CT im Routine-Follow-up ohne spezielle Fragestellung keinen Stellenwert besitzt.

**Tabelle 2:** Vergleich von 5-Jahresüberleben und prognostische Faktoren beim Thymuskarzinom in verschiedenen Studien.

Autor (Jahr)	Anzahl Patienten	(%) Komplette Resektion (RO)	5-Jahres-Gesamtüberleben (%)	Prognostische Faktoren
Kondo et al. (2003) [8]	186	92 (71)	51	Komplette Resektion, adjuvante Therapie
Yano et al. (2008) [18]	30	7 (23)	48	Hämatogene Metastasierung, komplette Resektion
Lee et al. (2009) [10]	60	14 (35)	39	Masaoka-Stadium, Operation, komplette Resektion
Hosaka et al. (2010) [19]	21	14 (67)	61	Masaoka-Stadium, histologischer Grad
Okereke et al. (2012) [20]	16	14 (88)	65	NA
Weissferdt et al. (2012) [7]	65	21 (45)	66	Masaoka-Stadium, Tumorstadium, Lymphknotenstatus
Okuma et al. (2013) [3]	40	–	30	NA
Weksler et al. (2013) [13]	290	121 (89)	40	Geschlecht, Operation Masaoka-Stadium, histologischer Grad
De Montpreville et al. (2013) [21]	37	22 (60)	66 (3 Jahre)	Masaoka-Stadium, komplette Resektion
Ruffini et al. (2014) [5]	229	140 (71)	61	Masaoka-Stadium, komplette Resektion, adjuvante Radiotherapie
Hishida et al. (2015) [22]	294	180	61	Komplette Resektion, Masaoka-Stadium

Thymuskarzinome zeigen typischerweise eine höhere Rate an Fernmetastasen auf. Zudem tritt das Rezidiv früher als beim Thymom auf und ist mit einem geringeren progressionsfreien Überleben vergesellschaftet [25]. Eine erneute Biopsie wird hierbei nicht zwingend empfohlen. Bei Auftreten von Fernmetastasen ist eine Chemotherapie indiziert. Im Falle eines Lokalrezidivs ist die Indikation zur erneuten chirurgischen Resektion zu diskutieren und sollte interdisziplinär entschieden werden, da es im Gegensatz zur chirurgischen Rezidivbehandlung des Thymoms keine sicheren Daten für ein verbessertes Überleben gibt [26]. Die Behandlung des Thymuskarzinomrezidivs mit alleiniger Chemotherapie oder Radiochemotherapie weist eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25–50% auf [27, 28].

### Eigene Überlegungen zu Diagnostik und Therapie des Thymuskarzinoms

Aufgrund der sehr niedrigen Inzidenz (ca. 1,5/1 Million) und fehlender effizienter Screeninguntersuchungen wird das Thymuskarzinom in etwa 40% der Fälle als Zufallsbefund im Rahmen einer bildgebenden Untersuchung anderer Krankheitszustände gefunden. Die CT sowie je nach Fragestellung weitere bildgebende Verfahren wie MRT und PET sind die Grundpfeiler der Diagnostik. Die Frage, ob bei radiologisch begründetem Verdacht eine Biopsie (interventionell oder chirurgisch) erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert, da auch die Meinungen über die beste Form der Therapie, respektive die Abfolge, wann welche Behandlungsform eingesetzt werden soll, uneinheitlich sind.

In unserem Setting wird die Strategie interdisziplinär am Tumorboard festgelegt. Dabei sind die radiologische Beurteilung mit der Frage nach Infiltration sowie die chirurgische Einschätzung bezüglich Radikalität der Resektion entscheidend. Je wahrscheinlicher eine Infiltration des Tumors in andere Organe ist und je weniger eine Resektion sicher im Gesunden erwartet werden kann, desto eher wird eine neoadjuvante Therapie empfohlen. Ob die auf radiologischen Kriterien beruhende Verdachtsdiagnose mittels Biopsie erhärtet werden muss, ist nicht geklärt. Wir gehen dabei pragmatisch vor und sehen von einer neoadjuvanten Behandlung ab, wenn der Tumor ohne erhöhtes perioperative Risiko radikal entfernt werden kann.

Da eine klare Evidenz der Behandlungsabfolge bis anhin fehlt, ist neben den rein medizinischen Aspekten (Komorbiditäten) selbstverständlich die Präferenz des Patienten zu berücksichtigen. Bei Verdacht auf ein Thymuskarzinom sind wir mit der Indikationsstellung einer neoadjuvanten Chemotherapie grosszügiger, einerseits, um die Möglichkeit einer kompletten Re-

sektion zu erhöhen, und andererseits, um das Risiko der bei Thymuskarzinomen nicht seltenen Metastasierung zu vermindern. Eine adjuvante Radiotherapie mit Möglichkeit einer gezielten Bestrahlung der Risikozonen ist aus unserer Sicht auch nach R0-Resektion zu diskutieren, im Fall einer inkompletten Resektion hingegen unerlässlich. Insbesondere bei Inoperabilität ist dann aber die Radiotherapie in Kombination mit einer Chemotherapie Standard. Je nach Komorbiditäten kommen diese zwei Therapieoptionen aber erst in der Palliation zur Anwendung.

Auch für die Tumornachsorge existieren keine allgemeingültigen Empfehlungen. Da es sich beim Thymuskarzinom um einen malignen Tumor mit ähnlicher Aggressivität wie derjenigen des Bronchuskarzinoms handelt, empfehlen wir in Analogie eine halbjährliche Kontrolle für die ersten zwei Jahre nach Resektion mit Wechsel auf jährliche Kontrollen bis zum fünften postoperativen Jahr. Vor dem Entscheid zu einer Nachkontrolle müssen die Frage nach der therapeutischen Konsequenz und die möglichen Szenarien für die Therapieoptionen und das Vorgehen im Falle eines Tumorzidivs zusammen mit dem Patienten besprochen werden. Wie auch bei den Bronchuskarzinomen besteht die Tendenz, die Kontrollen darüber hinaus zu erweitern, beim Bronchuskarzinom mit der Frage nach einem Zweitumor und beim Thymuskarzinom wegen des längeren Rezidivintervalls. Da es bei dieser Pathologie in erster Linie zu einem lokalen Rezidiv oder zu Metastasierungen in der betroffenen Thoraxhöhle kommt, ist eine Bildgebung mittels CT wahrscheinlich ausreichend, es gibt keine Evidenz für ein PET-Fusionsverfahren. Allerdings besteht insbesondere im Falle einer bereits primär notwendigen erweiterten Resektion mit allfälliger Pleuraentfernung immer eine gewisse Unsicherheit bei der Unterscheidung zwischen Rezidiv und normalen postoperativen Veränderungen respektive Narben. In diesem Fall wäre eine PET-Untersuchung indiziert, vorausgesetzt, der Tumor zeigte bereits initial eine Aktivität.

### Schlussfolgerung

Die Evidenz zur Therapie des Thymuskarzinoms ist gering und fusst vor allem auf retrospektiven Daten. Aufgrund des im Vergleich zur heterogenen Gruppe der Thymome aggressiveren Verhaltens sollte die Behandlung regelmässig im multidisziplinären, individuellen Konzept erfolgen. Hauptbestandteil der Therapie ist die chirurgische Resektion. Falls eine Operation technisch nicht möglich ist, sollte ein neoadjuvantes Vorgehen entweder in Form einer Chemo- oder Strahlentherapie oder ein kombiniertes Verfahren erwogen

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

werden. Auch bereits in frühen Tumorstadien muss die Indikation zur postoperativen Radio- und/oder Chemotherapie individuell diskutiert werden. Eine Platinbasierte Polychemotherapie ist hier der Standard. In der Bestrahlung sollten sogenannte konformale Techniken angewendet werden, zum Beispiel die dreidimen-

sionale konformale Bestrahlung oder die intensitätsmodulierte Bestrahlung, welche die Applikation höherer Strahlendosen erlauben. Im Falle einer definitiven Bestrahlung sollte die adaptive, rezidierte Bestrahlung zur Minimierung unerwünschter Effekte auf normales Gewebe erwogen werden. Die postoperative Bestrahlung der Lymphknotenstationen hingegen wird nicht routinemässig empfohlen.

Im Falle von Fernmetastasen ist die Chemotherapie indiziert, bei einem Lokalrezidiv ist primär eine erneute chirurgische Resektion in Erwägung zu ziehen, bei Nichtresektabilität wäre eine Radio- oder in letzter Instanz auch eine Chemotherapie indiziert.

Für 2017 wird die neue Klassifikation für Thymustumoren respektive Thymuskarzinome erwartet, die aus einer gemeinsamen Arbeit aller bedeutenden Thymusorganisationen, der *Japanese Association for Research of the Thymus* (JART), der IASLC, der ITMIG und der ESTS hervorgehen wird.

#### Danksagung

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

#### Disclosure statement

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

#### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Das Wichtigste für die Praxis

- Thymuskarzinome sind seltene Tumoren des Mediastinums und werden in der WHO-Einteilung von 2004 als eigenständige Tumoren klassifiziert.
- Die Abgrenzung zwischen einem aggressiven Typ B-Thymom und einem Thymuskarzinom ist allerdings nicht immer klar. Hier können neuere histologische und immunhistochemische Kriterien Hilfestellung leisten.
- Die Behandlung sollte in einem multidisziplinären Ansatz erfolgen, wobei die primär operative Entfernung des Tumors die wichtigste Rolle spielt.
- Die Indikation zur Induktionstherapie sollte bei Invasion benachbarter Strukturen grosszügig erfolgen, um die Möglichkeit einer kompletten Resektion zu erhöhen.
- Die postoperative Radio- und/oder Chemotherapie sollte regelmässig interdisziplinär diskutiert und individuell geplant werden.
- Eine adjuvante Radiotherapie mit Möglichkeit einer gezielten Bestrahlung der Risikozonen ist aus unserer Sicht selbst nach R0-Resektion zu erwägen.
- Die Tumornachsorge sollte in Form einer halbjährlichen Kontrolle für die ersten zwei Jahre nach Resektion mit Wechsel auf jährliche Kontrollen bis zum fünften postoperativen Jahr erfolgen.
- Eine Bildgebung mittels Computertomographie erscheint ausreichend, eine PET-Untersuchung erscheint nur bei initial bestehender Aktivität indiziert.

## Literatur

- Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer*. 2003;105: 546-551.
- Marx A, Strobel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E, Travis WD. 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.
- Okuma Y, Hosomi Y, Takagi Y, Sasaki E, Hishima T, Maeda Y, Shibuya M, Okamura T. Clinical outcomes with chemotherapy for advanced thymic carcinoma. *Lung Cancer* 2013;80: 75-80.
- Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, Francioni F, Coloni GF. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37: 13-25.
- Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Guerrero F, Keshavjee S, Altorki N, Schutzner J, Arame A, Spaggiari L, Lim E, Toker A, Venuta F, European Society of Thoracic Surgeons Thymic Working G. Thymic carcinoma: a cohort study of patients from the European society of thoracic surgeons database. *J Thorac Oncol* 2014;9: 541-548.
- Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67: 1025-1032.
- Weissferdt A, Moran CA. Thymic carcinoma, part 1: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 65 cases. *Am J Clin Pathol* 2012;138: 103-114.
- Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2003;76: 1859-1864; discussion 1864-1855.
- Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, Wick M. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 2011;6: S1730-1738.
- Kawasaki H, Taira N, Ichi T, Yohena T, Kawabata T, Ishikawa K. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide followed by surgery for thymic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2014;40: 1151-1155.
- Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, Sperduti I, Detterbeck F, Weder W, Venuta F, Van Raemdonck D, Thomas P, Facciolo F, Group ETW. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151: 47-57 e41.
- Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, Huang J, Antonicelli A, Filosso PL, Ruffini E, Travis W, Jones DR, Zhan Y, Lucchi M, Rimner A. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149: 95-100, 101 e101-102.
- Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Mitsui T, Ogata T. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. *J Surg Oncol* 1996;63: 17-22.
- Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidas P, Liu G, Marx A, Wright C, Mock S, Rutledge JR, Keshavjee S. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147: 36-44, 46 e31.
- Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76: 878-884; discussion 884-875.
- Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Chen HC. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 801-805.
- Lee CY, Bae MK, Park IK, Kim DJ, Lee JG, Chung KY. Early Masaoka stage and complete resection is important for prognosis of thymic carcinoma: a 20-year experience at a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36: 159-162; discussion 163.
- Girard N. Thymic epithelial tumours: from basic principles to individualised treatment strategies. *Eur Respir Rev* 2013;22: 75-87.
- Nakagawa K, Matsuno Y, Kunitoh H, Maeshima A, Asamura H, Tsuchiya R. Immunohistochemical KIT (CD117) expression in thymic epithelial tumors. *Chest* 2005;128: 140-144.
- Girard N. Chemotherapy and targeted agents for thymic malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12: 685-695.
- Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ, Lee S, Ling A, Spittler AJ, Carter CA, Guha U, Wang Y, Szabo E, Meltzer P, Steinberg SM, Trepel JB, Loehrer PJ, Giaccone G. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16: 177-186.
- Thomas A, Rajan A, Szabo E, Tomita Y, Carter CA, Scepura B, Lopez-Chavez A, Lee MJ, Redon CE, Frosch A, Peer CJ, Chen Y, Piekarz R, Steinberg SM, Trepel JB, Figg WD, Schrupp DS, Giaccone G. A phase I/II trial of belinostat in combination with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in thymic epithelial tumors: a clinical and translational study. *Clin Cancer Res* 2014;20: 5392-5402.
- Rajan A, Carter CA, Berman A, Cao L, Kelly RJ, Thomas A, Khozin S, Chavez AL, Bergagnini I, Scepura B, Szabo E, Lee MJ, Trepel JB, Browne SK, Rosen LB, Yu Y, Steinberg SM, Chen HX, Riely GJ, Giaccone G. Cixutumumab for patients with recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumours: a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 191-200.
- Weksler B, Dhupar R, Parikh V, Nason KS, Pennathur A, Ferson PF. Thymic carcinoma: a multivariate analysis of factors predictive of survival in 290 patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95: 299-303.
- Huang J, Rizk NP, Travis WD, Riely GJ, Park BJ, Bains MS, Dycoco J, Flores RM, Downey RJ, Rusch VW. Comparison of patterns of relapse in thymic carcinoma and thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138: 26-31.
- 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: 247-254; discussion 254.
- Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77: 1860-1869.
- Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A. The role of surgery in recurrent thymic tumors. *Thorac Surg Clin* 2009;19: 121-131.