Aus der Klinik für Strahlentherapie
der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

Thymustumoren

Die Rolle der Chirurgie im multimodalen Therapiekonzept -

Prognosefaktoren anhand des Krankengutes der Charité zwischen 1983-1998 und einer systmatischen Literaturanalyse

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Herrn Harun R Badakhshi
aus Kabul

Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Joachim. M. Müller

2. Prof. Dr. med. Hans K. Müller-Hermelink

3. Prof. Dr. med. Dirk Kaiser

Datum der Promotion: 13.07.2001

1	Einleitung	5
1.1	Historische Übersicht	8
1.2	Der Thymus	9
1.3	Thymome	9
1.4	Thymom-assoziierte Autoimmunerkrankungen	10
1.4.1	Die paraneoplastische Myasthenia gravis (MG)	10
1.4.2	Thymom-assoziierte aplastische Anämie	11
1.5	Diagnostik	12
1.5.1	Konventionelle Röntgen-Thoraxuntersuchung	12
1.5.2	Magnetresonanztomographie (MRT)	12
1.5.3	Positronenemissionstomographie (PET)	12
1.5.4	Chemisch-immunologische, molekularbiologische Untersuchung	12
1.5.5	Molekularbiologische Tests	13
2	Aufgabenstellung	14
3	Material und Methoden	15
3.1	Eigene Patientendaten	15
3.1.1	Studiendesign, Statistik, Software	15
3.2	Systematische Literaturanalyse (systematic review)	16
3.2.1	Methode	16
4	Ergebnisse	18
4.1	Eigene Daten	18
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten	18
4.1.2	Symptomatik der Thymustumoren	19
4.1.3	Myasthenia gravis (MG) und andere autoimmune Begleiterkrankungen	20
4.1.4	Diagnostik	24
4.1.5	Chirurgie des Thymus	26
4.1.6	Radiotherapie (RT)	35
4.1.7	Chemotherapie (ChT)	35
4.1.8	Langzeitverlauf (Follow up)	36
4.1.9	Letalität	36
4.2	Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse	46
4.2.1	Aktueller Stand der Stagingsysteme und Klassifikationen der Thymome	47
4.2.2	Thymuszysten	56
4.2.3	Chirurgie	57
4.2.4	Radiotherapie (RT)	58
4.2.5	Chemotherapie (ChT)	59

5	Diskussion	61
5.1	Demografische Daten	61
5.2	Begleiterkrankungen	61
5.3	Diagnostik	62
5.4	Multimodale Therapie	64
5.5	Prädiktivfaktoren für Verlauf und Überleben bei Thymomen	69
5.5.1	Invasivität, Staging	69
5.5.2	Radikale Resektion	69
5.5.3	Die Histologie (Müller-Hermelink-Klassifikation)	69
5.5.4	Myasthenia gravis	70
5.5.5	Das Alter	71
6	Schlussfolgerung, Empfehlung eines Therapiekonzeptes	72
7	Zusammenfassung	75
8	Bibliographie	76

1 Einleitung

Thymustumoren sind die häufigsten Neubildungen des vorderen Mediastinums. In dieser Gruppe stellen die Thymome den größten Anteil dar. Insgesamt sind aber diese Tumoren selten. Etwa 10–20 % der mediastinalen Tumoren und 20–30 % der Tumoren des vorderen Mediastinums stammen vom Thymusepithel ab (Wilkins 1999, Otto 1998).

Thymome und Thymuskarzinome stammen histogenetisch aus dem epithelialen Anteil des Thymus. Diese epitheliale Komponente stellt das charakteristische histologische Element dieser Neubildungen dar.

Die Thymome können mit diversen paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein. Die Myasthenia gravis (MG) ist die häufigste paraneoplastische Erkrankung. Häufigkeitsangaben über diese Koinzidenz schwanken zwischen 15–75 % (Otto 1998, Givel 1995). Andererseits findet man bei Patienten mit einer Myasthenia gravis Thymome in 8,5–15 % der Fälle (Wilkins et al. 1999, Loehrer 1999, Thomas 1999, Otto 1998). Andere begleitende Erkrankungen sind die aplastische Anämie (5 %), Lupus erythematodes (1,7 %), idiopathische Thrombozytopenie, Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis und Polymyositis (zusammen < 1 %) (Kornstein 1985, Souadjian et al. 1974).

Die kausalen Zusammenhänge der Genese der Thymome sind derzeit nicht geklärt. Eine erhöhte Inzidenz von Thymomen und Thymuskarzinomen bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epstein-Barr-Infektion oder vorausgehender Strahlenexposition wurde beobachtet (Otto 1998, Loehrer 1993).

Die Bedeutung der potentiellen Prädiktivfaktoren wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Der Grund dafür ist die niedrige Inzidenz der Thymome und damit der Fälle in den Studien, das Fehlen von einheitlich angewandten Klassifikationen und in manchen Fällen die inadäquate statistische Bearbeitung der Daten.

Viele Studien haben in den vergangenem drei Dekaden gezeigt, dass die initiale Tumorinvasion und das Ausmaß chirurgischer Resektion von zentraler Bedeutung bei der lokalen Tumorkontrolle sowie zur Prädiktion des Rezidivrisikos und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Thymektomie sind. Über die prädiktive Bedeutung der histologischen Klassifikationen, die Myasthenia gravis und das Alter herrscht Dissens. Deshalb ist die Ermittlung und die Bewertung der Prädiktivfaktoren bei Thymomen ein relevanter Untersuchungsgegenstand (Marx, Müller-Hermelink 1999, Thomas et al. 1999, Loehrer 1999, Wilkins et al. 1999).

Wir wollen in dieser Studie anhand der Auswertung der Daten der Patienten, die im Zeitraum 1983–1998 in der Chirurgischen Klinik der Charité in Berlin einer Thymektomie unterzogen wurden und anhand eines systematischen Rückblickes ("systematic review") auf die Literatur der vergangenen drei Dekaden einen Beitrag zur weiteren Klärung der wichtigen Eckdaten und der Ausarbeitung eines standardisierten multimodalen Therapiekonzeptes der Thymome leisten.

Klinisch weisen die Thymome ein heterogenes biologisches Verhalten auf. Histopathologisch nicht-invasive Thymome können gleich hohe Mitoseraten oder Anaplasiegrade haben wie invasive Thymome. Histologisch benigne Thymome können aber ins umgebende Gewebe infiltrieren und metastasieren. Eine rein histologisch-zytochemische Klassifikation erlaubt keinen Bezug auf das biologische Verhalten der Thymome (Verley, Hoffmann 1985, Rosai, Levine 1976, Salyer, Eggleston 1976).

Zum Staging der Thymome wird die Klassifikation nach Masaoka einheitlich verwendet. Der Invasionsgrad ist ein unabhängiger Prädiktivfaktor für Rezidive und das Überleben (Blumberg et al. 1995, Quintanilla-Martinez et al. 1994, Pescarmona et al. 1990). Die Beurteilung des Invasionsstadiums impliziert eine intraoperative makroskopische Beurteilung.und eine postoperative mikroskopische Beschreibung der Tumorgrenzen. Von einem makro- sowie mikroskopisch komplett gekapselten Befund (Stadium I) ausgehend, wird der schrittweise wachsende Invasionsgrad beschrieben. Stadium IV entspricht der thorakalen Dissemination und Fernmetastasierung.

Eine seltener gebrauchte Klassifikation ist das GETT-Staging der French Study Group on Thymic Tumours (1991). In diesem System wird die Radikalität der Resektion zur Histologie in Beziehung gesetzt. Eine vergleichende Arbeit ergab eine Konkordanz von 88 % zwischen den beiden Klassifikationen (Cowen et al. 1995).

Es wird allgemein zwischen den nicht-invasiven Thymomen (Stadium I nach Masaoka und GETT) und invasiven Thymomen (Stadium II–IV b) unterschieden. Nur durch diese Differenzierung ist eine adäquate Planung der Therapie und eine effektive Bearbeitung der gewonnenen Ergebnisse sowie das Verständnis des biologischen Verhaltens der Thymome möglich (Thomas et al. 1999, Loehrer 1999, Wilkins et al. 1999, Cowen et al. 1998, Komaki et al. 1997, Regnard et al. 1996, Copper 1993, Pollack et al. 1992, Gamondés 1991, Wilkins et al. 1991, Wick 1990).

Rosai, Levine et al. (1976, 1978) und Rosai, Suster et al. (1991) teilten die Thymustumoren in eine benigne, nicht-invasive Gruppe und in eine maligne, invasive Gruppe ein. Sie teilten die Thymome in eine Kategorie I (maligne Thymome) und Kategorie II (Karzinome) ein.

Die histologische Nomenklatur und die Subklassifikation der Thymome ist kontrovers diskutiert. Anfänglich wurden die Thymome bezüglich der Prädominanz von Lymphozyten oder epithelialen Komponenten und der zellulären Differenzierung eingeteilt (Lewis et al. 1987, Verley, Hollman 1985, Salyer, Eggleston 1976, Bernartz et al. 1973). In den beiden ersten Systemen hatte die epitheliale Komponente eine größere Tendenz zur Invasion und zur schlechteren Prognose. Die Ergebnisse der histochemischen und immunologischen Studien zeigten, dass Thymome und Thymuskarzinome rein epithelialer Herkunft sind (Loehrer 1993, Marino, Müller-Hermelink 1985, Laurioloa et al. 1981).

Unabhängig vom Ausgangspunkt der verschiedenen Klassifikationen herrscht darüber Einigkeit, dass epitheliale Thymuszellen die maligne Komponente oder der Ursprung der Thymome und der Thymuskarzinome sind (Müller-Hermelink, Marx 1999, Marx, Müller-Hermelink 1999). Die Lymphozyten werden als benigne Komponente betrachtet. Wenn auch einige histologische Subtypen größeres malignes Potential besitzen, ist doch die Invasivität der Tumoren entscheidend für die Prognose (Salyer, Eggleston 1976, Batata et al. 1974, Bernartz et al.1973).

Ein Wechsel der Perspektive in der histologischen Klassifikation kam mit den Arbeiten der Arbeitsgruppe um Müller-Hermelink aus Würzburg. Die histogenetisch begründete Klassifikation teilt die Tumoren nach der Dominanz der epithelialen Untergruppen ein: medullär, kortikomedullär, prädominant kortikal, kortikal sowie in gut differenzierte Karzinome und Karzinome verschiedener Genese (Marino, Müller-Hermelink et al. 1985, Kirschner, Müller-Hermelink 1989, Marx, Müller-Hermelink 1999). Unter den vorgeschlagenen Subgruppen der Thymome zeigen die kortikalen Thymome eine größere Invasivität (Loehrer 1993, Kornstein 1988). Einige Arbeitsgruppen berichteten, dass diese Klassifikation ein unabhängiger Prädiktivfaktor des Überlebens bei Thymomen ist (Schneider et al. 1997, Quintanilla-Martinez et al. 1994 u. 1993, Ho et al. 1994, Kuo et al. 1993, Pescarmona et al. 1990). Eine neuere Studie der Harvard Universität (MGH) konnte dies nicht bestätigen (Wilkins et al. 1999). Die Frage der Praktikabilität und der Differenzierung zwischen den beiden Typen kortikal und medullär wird in den nordamerikanischen Publikationen diskutiert (Daw-son et al. 1994, Wick 1990).

Im Jahr 1999 hat die WHO-Kommission für die Klassifikation der Thymustumoren unter der Leitung von Juan Rosai eine neue Klassifikation vorgeschlagen, die eine Synthese der bisherigen Klassifikationen unter der Berücksichtigung prognostischer Relevanz der Subtypen darstellt (Rosai, Sobin: in press, Marx, Müller-Hermelink 1999). Der Schwerpunkt der Arbeit der WHO-Kommission liegt im Besonderen auf der Klärung der Position und der Bedeutung der benignen Thymome und der malignen Thymome der Kategorie I nach Rosai, Levine. Es werden zwei große Gruppen der Thymome unterschieden, abhängig davon, ob die epithelialen Tumorzellen oval/ spindelförmig (Gruppe A) oder dentristisch/ epitheloid (Gruppe B) sind. Die Mischtumoren werden als Gruppe AB bezeichnet. Die Gruppe B wird weiterhin in 3 Subgruppen B1, B2 und B3 unterteilt, abhängig vom steigenden Anteil der Lymphozyten und der Atypie. Die nicht-organotypischen Karzinome bilden die Gruppe C.

In Bezug auf die primäre Therapie herrscht die einheitliche Meinung, dass die Thymektomie die Methode der Wahl ist. Ein großer Teil der Patienten hat lokal begrenzte Befunde. Gute Ergebnisse können erreicht werden, wenn umschrieben gekapselte Tumoren in toto reseziert werden (Wilkins et al. 1978, Masaoka et al. 1981, McCart et al. 1993, Morena Egea et al. 1995, Blumberg et al. 1995). Eine erweiterte Thymektomie, die die Entfernung des umgebenden Gewebes einschließt, ist die optimale Operationstechnik (Masaoka et al. 1983). Das Ausmaß der Resektion wird in vielen Studien als ein relevanter Faktor für die weitere Therapie, Kontrolle und Rezidivhäufigkeit betrachtet (Ruffini et al. 1997, Regnard et al. 1996, Debono et al. 1996, Pollack et al. 1992, Masaoka et al. 1981, Bergh et al. 1978).

Die mediane Sternotomie gilt als Standardzugang. Dieser Zugang ermöglicht die geforderte großzügige Exploration des vorderen Mediastinums und damit die Entfernung des Tumors mit dem parathymischen Gewebe (Givel 1990). Alternativ kann bei gegebener Indikation auch der anterolaterale Zugang benutzt werden.

Die video-thorakoskopischen Verfahren sind seit dem Anfang der neunziger Jahre als eine zusätzliche Technik hinzugekommen. Die Ergebnisse der Studien über thoraskopische Thymektomie bei MG ohne Vorliegen eines Thymoms sind vielversprechend (Nakajama et al. 1998, Rückert et al. 1998, Noda et al. 1997, Hutter et al. 1998. Ando et al. 1996). Eine schrittweise Evaluierung des Verfahrens wird durch die Etablierung der thorakoskopischen Thymektomie ermöglicht (Roviaro et al. 1994, 2000). Diese Technik soll nur bei einer sorgfältig selektierten Patientengruppe und nur unter Studienbedingungen angewandt werden. Durch die minimal invasive Operationstechnik könnten Patienten mit einer MG ohne Thymom oder aber auch Patienten mit kleinen umschriebenen Thymomen elektiv thymektomiert werden.

Die adjuvante Strahlentherapie ist bei invasiven Thymomen bei Masaoka-Stadium II/ kortikal Thymomen und allen weiteren Stadien eine klare Indikation. Die gute lokale Kontrolle, das bessere Überleben und die Senkung der Rezidivrate sind die Grundlage dieser Indikation (Loehrer 1999, Thomas et al. 1999, Hejna et al. 1999, Koh et al. 1995, Ciernick et al. 1994, Tomiak et al. 1993, Pollack et al. 1992, Masaoka et al. 1983).

Die kombinierte Chemotherapie zeigt gute Ergebnisse bei der Therapie der invasiven Thymome und der Thymuskarzinome. Die Studien der Arbeitsgruppe um Loehrer (1985, 1990, 1994, 1995 und 1999 a, b) haben konkrete Regimes für die Chemotherapie der Thymome ausgearbeitet. Die Chemotherapie wird bei allen fortgeschritten malignen Thymomen, nicht-resektablen Tumoren, Rezidiven, metastasierenden Thymomen und Karzinomen angewandt (Giaccone et al. 1996, Rea et al. 1993, Fornasiero et al. 1991).

Die Endpunkte der Studien sind das kumulative und rezidivfreie Überleben sowie die lokale Tumorkontrolle. Die Erarbeitung von validen Prädiktivfaktoren für die Prognose von Thymomen und Thymuskarzinomen ist nach wie vor das primäre Ziel. Die Folge ist die Optimierung einer stadiengerechten, multimodalen, onkologischen Therapie.

Die vorliegende Arbeit erfasst 40 Patienten mit Thymustumoren, die im Zeitraum von 15 Jahren (1983–1998) in der Chirurgischen Klinik der Charité Berlin thymektomiert wurden. Alle Patienten wurden einer elektiven Thymektomie unterzogen und ein Teil wurde adjuvant bestrahlt und chemotherapiert.

Das Ziel der Arbeit ist die Ermittlung von relevanten prädiktiven Faktoren für das Überleben und die Ausarbeitung eines stadiumgerechten, systematisch ablaufenden Diagnostik- und Therapiekonzeptes. Es wurde eine systematische Analyse der Literatur durchgeführt, da die eigenen Daten und die Daten anderer monozentrischer Studien nur kumulativ und vergleichend adäquat ausgewertet werden können.

1.1 Historische Übersicht

Seitdem der Thymus zum Gegenstand medizinischer Forschung geworden ist, ist die Namensgebung des Thymus e*tymologisch* ein Rätsel. Augsted (1832) hat sich als erster ausführlich mit der Etymologie des Wortes Thymus beschäftigt. Hyrtl hatte 1880 in „ Anwendung des Wortes in der Medicine“ bereits einige Hinweise gegeben. Erstens: Im corpus hippocraticum sei der Thymus: *inanis tussiendi pruritus, in quo nihel excernitur.* Zweitens: Thymus ist eine stark riechende Pflanze (ϑυμοζ), als Thymian oder Quendel bekannt aus der Familie der Labiaten. Thymus vulgaris wurde als Nervium oder Diuretikum angewandt. Drittens: Thymus ist eine Hautkrankheit, die von Galen als „*aspera extuberatio, thymis esculentis similis, circa genitale ac sedum*“ definiert wurde. Viertens: Thymus ist ein Organ im Thorax. Hyrtl interpretiert die Ähnlichkeit der Drüse mit der Pflanze als eine mögliche Grundlage der Namensgebung. Zugleich hält er die semiotische Verwandtschaft von ϑυμοζ (Geist, Mut, Zorn) in Form der Denominativa (zu sich kommen, sich sammeln, sich erzürnen) mit dem Namen der Drüse als Alternative bereit (Otto 1998). Die erste Version wurde auch von Sobbotta mitgetragen. Crotti hatte (1918) die Beziehung zur Pflanze Θυμοζ als mögliche Grundlage konstatiert. So stamme z.B. thyme, im neuen Englisch zum Genus Thymus gehörend, aus dem Altgriechischen (Givel 1990).

In der medizinischen Literatur wurde der Thymus von Rufus Ephesius (circa A.D. 98–117) erwähnt. Galen schrieb dem Thymus eine rein mechanische Funktion zu. Er soll eine stützende Aufgabe für die obere Hohlvene haben. Bis zum 15. Jahrhundert wird der Thymus im Sinne von Galen erwähnt. Von Berengario De Capri (1470–1550) soll, so Morten (1983), die erste gute Beschreibung stammen. Erst im 17. Jahrhundert wird der Thymus zum Gegenstand anatomischer Forschung. Eine der ersten ausführlichen Monographien stammt von G. B. Metzger (1679). Sie enthielt „*Bestreitungen und Vertheidigungen physiologischer Hypothesen über den etwaigen Nutzen der Thymus, angemessen dem Geiste der damaligen Physiologie“* (Lucae 1811). In den Texten von Cooper (1832), Augsted (1832) und Simon (1845) wird die Funktion des Thymus physiologisch als eine Drüse interpretiert. Hassal hat 1849 die nach ihm benannten Körperchen beschrieben, die er als Mutterzelle des Thymus bezeichnete.

Die chirurgische Vorgeschichte des Thymus beginnt mit beim Neurologen Oppenheim, der 1899 als Zufallsbefund bei einem 30-jährigen Patienten mit Myasthenia gravis bei der Obduktion einen Tumor im Mediastinum fand (Givel 1995). Weigert berichtete 1901 von einem Patienten mit MG und Thymom (Oesterhuis, Kuks 1997). Dies war der Stimulus für Pathologen, den Thymus gezielt in Verbindung mit Myasthenia gravis zu untersuchen. Ergebnisse von Hammer (1909) und Bell (1917) führten zum besseren Verständnis der Histologie, Histogenese und Funktion des Thymus. Es gibt in der Literatur einige episodenhafte Berichte über Thymetomie bei Kindern wegen Dyspnoe, z.B. berichtete Parker im Jahr 1913 über Thymektomie bei 50 Kindern. Aber dass eine Thymektomie die Myasthenia gravis beeinflussen kann, wurde zum ersten Mal 1911 durch Sauerbruch demonstriert. Bei einer 20-jährigen Patientin mit M. Basedow und myasthener Symptomatik wurde durch einen zervikalen Zugang der Thymus entfernt. Schumacher und Roth berichteten darüber 1912. Postoperativ besserte sich die myasthene Symptomatik. Wegen der Persistenz der Hyperthyreose folgte 18 Monate später die Thyreoidektomie. Sauerbruch thymektomierte in den 30er Jahren noch zwei weitere Patienten, beide verstarben frühpostoperativ an Infekten (Adler 1937). Die Ära der modernen Thymuschirurgie ist mit dem Namen Alfred Blalock verbunden. Er hatte 1936 bei einer 19-jährigen Patientin mit schwerer Myasthenia gravis eine zystische Raumforderung aus dem Thymus durch eine mediane Sternotomie entfernt, postoperativ besserten sich die Beschwerden (Blalock 1939). Später betonte Blalock die Wichtigkeit einer adäquaten Eröffnung des vorderen Mediastinums durch eine komplette Sternotomie. Die Nachuntersuchungen zeigten eine bleibende Remission der klinischen Symptomatik. 1941 begann Blalock an der Johns-Hopkins-Universität in Zusammenarbeit mit dem Neurologen Ford und einem Team der Physiologen die Grundlagen der chirurgischen Therapie der Myasthenia gravis zu begründen. Nach der Pionierleistung von Blalock war es der englische Chirurg Sir G. L. Keynes, der in den 40er Jahren die Technik der Thymektomie perfektionierte und sich bemühte, die Thymektomie als chirurgische Therapie der Myasthenia gravis zu standardisieren (Givel 1990). Keynes führte Thymekomien bei einer großen Anzahl der Patienten mit Myasthenia gravis mit oder ohne Thymom in verschiedenen Londoner Krankenhäusern durch. Sein Beitrag zur topographischen Anatomie des vorderen Mediastinums, zur röntgenologischen Erscheinung der Thymustumoren und deren pathologischer Varianz machte ihn zu einer Autorität ersten Grades in der Thymuschirurgie. Seine Analyse der Ergebnisse der Thymektomie bei Myasthenia gravis mit oder ohne Thymom führte zur Anerkennung dieses Verfahrens in der Therapie der Myasthenia gravis (Givel 1995).

1.2 Der Thymus

Anatomie, Embryologie, Histologie

Der Thymus als mediastinales Organ spielt in der Konstitution des Immunsystems eine wichtige Rolle. Er ist für die prä- und postnatale Entwicklung des lymphoretikulären Gewebes und konsekutiv für die Reifung und Differenzierung der immunkompetenten Zellen der T-Reihe und der zellulär vermittelten Immunantwort von grundsätzlicher Bedeutung (Hammer 1936). Distal wird das Mediastinum durch das Zwerchfell und lateral durch die weichen verschiebbaren Blätter der Pleura mediastinalis begrenzt. Aus der Topographie wird verständlich, warum primär nicht mediastinale Geschwülste in das Mediastinum gleichsam verlagert werden können.

Embryologisch gesehen entwickeln sich die mediastinalen Organe aus allen drei Keimblattanlagen. Der Thymus entwickelt sich aus dem ventralen Abschnitt der III. Schlundtasche (Thymus III), inkonstant auch aus der IV. Schlundtasche (Thymus IV). Die Anlage des sog. Thymuskomplexes, aus dem sich der Thymus selbst und die Glandula parathyreoidea III entwickeln, ist nach Weller (1933) erstmals bei Embryonen von drei bis vier Millimeter Länge nachweisbar. Nach Norris (1938) ist der menschliche Thymus eine Bildung des entodermalen Epithels der III. Schlundtasche und des Ektoderms des Sinus bzw. der Vesicula cervicalis, also ento-ektodermaler Herkunft. Als bewiesen gilt heute die dualistische Immigrationstheorie (Otto 1998). Sie besagt, dass zwischen der achten und zehnten Schwangerschaftswoche mesenchymale Septen gegen die epitheliale Thymusanlage vorzuwachsen beginnen. Es kommt zu einer Umwandlung der Organanlage. Aus der Perspektive der funktionellen Histologie ist der Thymus der Anlage nach ein epitheliales, der fertigen Struktur nach ein lymphoepitheliales Organ, das im Laufe des Lebens einer Involution anheimfällt. Spezifische Strukturen des Parenchyms bleiben aber bis ins hohe Alter erhalten und können bei pathogenen Noxen oder autoimmunen Reizen funktionell reaktiviert werden . Der Thymus besteht aus einer lymphozytenreichen Rinde und einem lymphozytenarmen Mark. Das Verhältnis von Thymozyten und Epithelzellen soll nach Goldstein et al. (1968) 6:1 in der Rinde und 1:2 im Mark betragen. Rinde und Mark konstituieren das Parenchym. Auf Grund einer unterschiedlichen Besiedlung mit kleinen und großen Lymphozyten unterscheidet man eine innere von einer äußeren Rindenzone. Die äußere Rindenschicht wird wegen des blastischen Aspektes der Lymphozyten und gehäuften Mitosen auch als thymogene Keimschicht bezeichnet. Die maschenartige Struktur führte zur Bezeichnung „*epitheliales Retikulum*“. Auf der ultrastrukturellen Ebene werden die Zellen in sechs Klassen unterteilt (Otto 1998).

1.3 Thymome

Bell war 1917 der erste, der den Thymom-Begriff im Sinne der heute üblichen Definition benutzt hat. Er betonte die epitheliale Herkunft dieser Tumoren, die benigne oder maligne sein können. Die primär thymogenen Tumoren werden unter histogenetischem Aspekt klassifiziert, wobei der Begriff Thymom nur die vom Thymusepithel ausgehenden Tumoren bezeichnet. Der Altersgipfel liegt in der vierten und fünften Dekade. Epitheliale Thymustumoren sind im Kindesalter sehr selten. Bezüglich der Ätiologie wird über frühere Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus diskutiert (Otto1998).

Etwa 90 % der epithelialen Thymustumoren sind im vorderen Mediastinum lokalisiert, 6 % im oberen Mediastinum und 4 % sind im zervikolateralen Bereich vorzufinden (Kornstein 1985). Die Größe der Tumoren variiert zwischen wenigen Millimetern und 30 cm. Die Durchschnittsgröße beträgt 5–10 cm (Rosai, Levine 1976).

Bis zu 70 % der epithelialen Thymustumoren sind kapselbegrenzt, sie verhalten sich gegenüber der Umgebung weder aggressiv noch invasiv (Otto 1998).

Die Invasivität wird einheitlich in der Literatur als ein entscheidender prognostischer Faktor betrachtet. Der Invasionsgrad ist ein unabhängiger Prädiktivfaktor für Rezidive und das Überleben (Blumberg et al. 1995, Quintanilla-Martinez et al. 1994, Pescarmona et al. 1990). Die gleiche Bedeutung wird auch der chirurgischen Resektion beigemessen. Eine Anzahl von Studien haben in den vergangenen drei Dekaden die Rolle der Invasivität sowie einer kompletten chirurgischen Resektion der Thymome untersucht und bewertet (Thomas et al. 1999, Loehrer 1999, Wilkins et al. 1999, Cowen et al. 1998, Komaki et al. 1997, Regnard et al. 1996, Copper 1993, Pollack et al. 1992, Gamondés 1991, Wilkins et al. 1991, Wick 1990).

1.4 Thymom-assoziierte Autoimmunerkrankungen

1.4.1 Die paraneoplastische Myasthenia gravis (MG)

Die Myasthenie ist eine Autoimmunkrankheit mit Störung der neuromuskulären Übertragung. Mit einer Inzidenz von 0,4/100000 und Prävalenz 5/100 000 ist die Erkrankung selten. Sie hat ihren Gipfel in der dritten Dekade. Das weibliche Geschlecht überwiegt. Die Diagnose der MG basiert auf neurologischer Anamnese und elektrophysiologischer und immunologischer Diagnostik. Die Klinik ist durch diverse Erscheinungen der Muskelermüdung geprägt. Die Immunologie zeigt ein vielfältiges Bild.

Die Pathogense der paraneoplastischen MG ist noch nicht restlos aufgeklärt (Müller-Hermelink 2000).

Als Antikörper sind neben Anti-Acethylcholin-AK, Anti-Titin und Anti-IFN-AK zu finden (Marx et al. 2000, Vincent et al. 2000), obwohl die entsprechenden Antigene wie AchR, Titin, Myosin und Actinin nicht expremiert werden. Es werden aber Peptide mit ähnlichen Epitopen exprimiert z.B. p153. Die paraneoplastische MG zeigt eine reduzierte Expression des MHC-II, sowie eine reduzierte Anzahl reifer CD4 +-T-Lymphozyten. Außerdem sind die Anti-AchR-AK produzierenden B-Lymphozyten im Thymomgewebe selten vorhanden (Müller-Hermelink 1999, Sarrapolous et al. 1997, Vincent et al. 1997, Geuder et al. 1992). Andererseits werden aber hohe Anti-AchR- und Anti-Titin-Titer gefunden (Vincent et al. 2000, Shiono et al. 2000).

Die aktuelle Hypothese über die kausalen Zusammenhänge besagt Folgendes: abnormal selektierte T-Zellen verlassen den Tumor und kolonisieren Lymphknoten. Eine unspezifische Aktivierung dieser Zellen, im Sinne einer Reaktivität auf Autoantigene (z.B. AChR), führt zur Mitaktivierung von Plasmazellen (AK-Produktion), damit wird wahrscheinlich eine Kette systemischer autoimmuner Prozesse in Gang gesetzt, die zur Entstehung von MG führen können (Müller-Hermelink 1999, Sarrapolous et al. 1997, Marx et al. 1992, 1990).

Zur Beurteilung der Schwere der Klinik hat sich die Klassifikation nach Osserman (1971) etabliert.

Tabelle 1: Klassifikation nach Ossermann (1971)

I	Okuläre Form	Ptosis, Diplopie
IIa	Leichte Generalisierung	Schwäche in Augen-, Nackenmuskel und Extremitäten
IIb	Mittelschwere Generalisierung	wie I /IIa plus bulbäre Symptome
III	Schwere akute Generalisierung	Zusätzlich: Ateminsuffizienz
IV	Schwere chronische Generalisierung	Verteilung wie IIb, Progredienz und Verstärkung

Diagnostisch wird neben klinisch-neurologischen Untersuchungen, z.B. nach Simpson, pharmakologisch der Tensilon-Test sowie der Prostigmin-Test durchgeführt. Die Stimulations-EMG sichert die Diagnose. Bei 85 % der Patienten mit MG sind Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren (AchR-Ak) nachweisbar. Das Fehlen der Antikörper schließt jedoch eine MG nicht aus. Zur besseren Differenzierung bei Patienten mit Thymomen werden auch andere Antikörper gegen quergestreifte Muskulatur wie z.B. Anti-Titin bestimmt (Marx et al. 1997). Als Marker paraneoplastischer MG ist Anti-Titin mit einer Spezifität von 100 % und einer Sensitivität von 96 % geeignet (Voltz et al. 1997). In der präoperativen Phase ist der Röntgenthorax und die Thorax-CT obligatorisch. Die Grundlage der medikamentösen Therapie der MG ist die Hemmung der Cholinesterase. Walker hatte 1934 in Lancet die medikamentöse Therapie vorgeschlagen. Die Folge der Hemmung ist eine Vermehrung des Acetylcholins im synaptischen Spalt und dessen verlängerte Einwirkzeit. Der gebräuchliche Wirkstoff ist Pyridostigminbromid (Mestinon®) in Dosen bis 360 mg/d (gelegent. bis 720 Myasthenia gravis/d). Für die Dauertherapie ist Pyridostigmin nicht geeignet, da die Wirkung nachlässt und der Abbau der Rezeptoren nicht aufgehalten werden kann (Masuhr, Neumann 1996). Die immunsuppressive Therapie ist ein zweiter Ansatz, der auf der autoimmunen Pathogenese der Erkrankung basiert. Die MG im Osserman-Stadium I bei älteren Patienten sowie die generalisierte MG werden primär medikamentös mit Kortikoiden behandelt. Bei einer stufenweise angehobenen Tagesdosis bis 100 mg Prednisolon, wird das Regime in der Regel eine Woche aufrecht erhalten und bei Besserung wieder stufenweise reduziert (Schneider 1991). Der Gebrauch von Zytostatika hat gegenüber den Kortikoiden den Vorteil der isolierten Hemmung des Immunsystems ohne initiale Verschlechterung der Klinik. Die Nebenwirkungen nehmen mit Dauer der Therapie nicht zu, sind aber auf jedem Fall zu kontrollieren (Mertens 1977). Azathioprin (Imurek®) ist einer der gebräuchlichen Wirkstoffe. Azathioprin hemmt die Phosphatsynthese von Adenosin und Guanosin und blockiert die RNS- und DNS- Replikation. Die Indikation ist eine schnelle Progression der Symptome bei älteren Patienten und hohe Antikörpertiter. Dies kann in schweren Fällen eine schnelle Linderung der Beschwerden bewirken. Als Alternative steht Cyclosporin A zur Verfügung. In schweren Fällen kann eine hochdosierte intravenöse Immunglobulin-Therapie zur Besserung führen. Bei myasthener Krise ist die Reduktion der zirkulierenden Antikörper durch Plasmapherese und der Ersatz durch Humanalbumin angezeigt. Nach Blutentnahme erfolgt eine apparative Trennung von korpuskulären Elementen und Plasma durch Plasmaseparation. Die korpuskulären Bestandteile werden nach entsprechendem Volumenersatz reinfundiert. Potentielle Nebenwirkungen sind jedoch Thrombose, Infektionen bis Sepsis und anaphylaktischer Schock. Die MG kann aber auch nach einer Thymektomie nach einer Latenzzeit bis zu 10 Jahren auftreten (eigene Daten, Späth et al. 1987, Wilkins et al. 1978, Bergh et al. 1978). Der kausale Zusammenhang ist noch nicht aufgeklärt.

1.4.2 Thymom-assoziierte aplastische Anämie

Die Inzidenz von Thymomen bei Patienten mit aplastischer Anämie (pure red cell aplasia) wird in der Literatur mit 50 % erwähnt. Umgekehrt haben 5 % der Patienten mit Thymom eine aplastische Anämie (Masaoka et al. 1989, Otto 1998). Die Pathogenese dieser Kombination von beiden Erkrankungen ist ungeklärt. Es wird eine autoimmune Genese angenommen, da häufig eine

Koinzidenz verschiedener immunologischer Abnormitäten wie Hypogammaglobulinämie, ANA- und LE-Antikörper vorliegt.

1.5 Diagnostik

1.5.1 Konventionelle Röntgen-Thoraxuntersuchung

Die Grundlage der Diagnostik bildet in jedem Fall die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen. Es existiert kein spezifisches röntgenologisches Bild vom Thymus. Normalerweise wird der Thymus bei Erwachsenen in Röntgen-Thoraxdarstellungen nicht als solcher abgebildet. Thymome können beim Erwachsenen als kleine mediastinale Knoten erscheinen und obwohl sie in der seitlichen Darstellung im oberen retrosternalen Raum vorkommen, können sie, das Herz überlagernd, bis zum Diaphragma hinunterreichen. Fünfzehn Prozent aller Thymome sind kalzifiziert (Kreel 1990).

Computertomographie (CT)

Die enorme Verbreitung und Auflösungsoptimierung der Computertomographie am Anfang der achtziger Jahre hat zu einer beachtlichen Verbesserung bei der Diagnostik der Thymuserkrankungen geführt. Die thorakale CT ist die Methode der Wahl bei Verdacht auf tumoröse Veränderung im vorderen Mediastinum. Die Untersuchungen werden mit Kontrastmittel durchgeführt. Die CT kann den Ort und das Ausmaß des Tumors sowie die Invasion in das umgebende Gewebe wiedergeben. Trotz der Erkennung der Neubildung, der Metastasen und der regressiven Veränderungen ist keine spezifische Aussage über die Dignität der Tumormasse möglich (Fujimoto 1992, Nicolaou 1996).

1.5.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist eine andere Möglichkeit zur Diagnostik mediastinaler Tumoren. Im Vergleich zur CT zeigt die MRT eine mehrdimensionale Invasion des Tumors. Sie hat ein höheres Kontrast-Auflösungsvermögen und soll bezüglich der Darstellung der Tumorbegrenzung überlegen sein (Fujimoto 1992). Zur Beurteilung der Vaskularisation und des Fettanteiles im Tumor ist die MRT zu bevorzugen (Kubota et al. 1995). In Kombination mit CT ist die MRT zur Bewertung der Invasion in die benachbarten Gefäße eine optimale Lösung. Ku-shihashi et al. berichteten 1996 über die Differenzierung zwischen Karzinom und Thymom mittels MRT, was aber konsekutiv durch andere Studien nicht bestätigt werden konnte.

1.5.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Die Etablierung der PET in der Diagnostik der Raumforderungen im Schädel führte zur Einführung dieser Technik zur Detektion und Typisierung mediastinaler Tumoren. Im Besonderen bereiten die Thymome aufgrund ihrer heterogenen Histologie große Schwierigkeiten bei der präoperativen Diagnostik mittels anderer bildgebender Verfahren, denn eine Aussage zur Dignität dieser Tumoren ist schwierig. Die PET verspricht durch Einsatz von FDG (2-deoxy-2-fluro-{^{18}F}-D-Glucose) eine Aussage zur Dignität der Raumforderungen. Die Aufnahme von FDG in den Tumorzellen ist nach Zelltyp unterschiedlich, neoplastische Zellen haben eine stärkere Aufnahme des FDG durch ihren veränderten Stoffwechsel. Kubota et al. (1996) konnten mit ihren FDG-PET-Untersuchungen zeigen, dass Malignome und maligne Thymome eine signifikant höhere Aufnahme der FDG haben als benigne Tumore.

Die variable Aufnahme kann durch visuelle, semiquantitative sowie mittels kinetischer Analysen bewertet werden.

1.5.4 Chemisch-immunologische, molekularbiologische Untersuchung

Immunhistologische Techniken sind in der Differentialdiagnose mediastinaler Raumforderungen inzwischen unverzichtbar geworden. Die zur Verfügung stehenden differenzierten Therapiemodalitäten für die verschiedenen Mediastinaltumoren erfordern eine subtile und exakte Differentialdiagnose, die häufig nur mit immunhistologischen Techniken möglich ist (Fukai et al.

1993, Quintanilla Martinez et al. 1993, Kornstein et al. 1985 und 1988, Rosai 1987, Kodama et al. 1986, Sato et al. 1986, Müller Hermelink et al. 1985).

Immunologische Tests

Bei Verdacht auf eine mediastinale Raumforderung kann, bei ausreichend vorhandenem Material aus dem Tumor, als erster Schritt die Bestimmung von spezifischen Cytokeratinfilamenten durchgeführt werden. Cytokeratin (CK) ermöglicht eine allgemeine Unterscheidung der Thymome von Tumoren anderer Herkunft im Mediastinum. Svensson et al. (1995) berichteten vom Vorhandensein von CK-8, CK-19 bei allen Thymomgruppen, was als Unterscheidungsmerkmal bei Lymphomen hilfreich sein kann. Sie fanden CK-10 am häufigsten bei kortikalen Thymomen und CK-20 bei medullären Thymomen. Bei positivem Ergebnis kann die Untersuchung von spezifischen Markern wie S-100-Protein, Chromogranin oder Synaptophysin folgen (Otto 1998).

Eine Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Thymomen und Thymuskarzinomen bietet die Bestimmung des Markers CD-5. Dieses von T-Lymphozyten exprimierte Glykoprotein wird durch

die Bindung spezifischer monoklonaler Antikörper (NCL- CD5, Leucin 1, UCHT 2) bestimmt. Nach einem Bericht von Dorfman et al. (1997) ermöglichen sie auch eine Unterscheidung zwischen den Thymuskarzinomen und den Raumforderungen anderer Organherkunft bei der Diagnostik mediastinaler Malignome.

Die immunhistochemische Detektion von p53-Protein als Marker zur Differenzierung von Thymomen und Thymuskarzinomen ist eine andere diagnostische Möglichkeit. Weirich et al. (1997) konnten eine Korrelation zwischen der p53-Expressionsrate, histogenetischen Tumortypen nach Müller-Hermelink und Masaoka-Invasionsstadien zeigen. Eine erhöhte Expression und p53-Genmutation wurde bei Thymuskarzinomen gefunden (Hino et al. 1997). Bei den Thymomen mit assoziierten autoimmunen Erkrankungen können ähnlich wie die Bestimmung der Acethylcholin-Antikörper bei MG andere Antikörpergruppen bestimmt werden. Anti-Titin-AK, Antikörper gegen Neurofilamente (Anti-NF-M) und gegen

Membrankanalproteine (Anti-Rayanodine) können eine differentialdiagnostische Bedeutung gewinnen (Willisch et al. 1995, Mygland et al. 1995).

Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (AgNORs)

In zellkinetischen Untersuchungen wurden die AgNORs seit kurzem intensiver in ihrer Rolle als prognostischer Parameter für Tumorprogression in Betracht gezogen. Pich et al. (1996) fanden eine prognostische Bedeutung der AgNORs bei invasiven Thymomen. Im Gegensatz fanden Tateyama et al. (1993) bezüglich derselben keine relevanten Unterschiede zwischen invasiven und nicht-invasiven Thymomen.

1.5.5 Molekularbiologische Tests

Trotz aller histologischer Klassifikationen ist derzeit noch keine exakte Aussage über das biologische Verhalten der Thymome möglich. Daher ist die Suche nach einem biologischen Marker notwendig, um eine Korrelation zum biologischen Verhalten oder Prognose herauszuarbeiten. Zur Beurteilung der Invasivität bei den Thymomen und Thymuskarzinomen wurde die Rolle des Onkogens bcl-2 der Thymozyten untersucht. Dieses Onkogen hat eine blockierende Funktion im Prozess des programmierten Zelltodes. Es wurde auf dem chromosomalen Kreuzpunkt bei t (14; 18) (q32; q21) Translokation gefunden. Alle bisherigen Daten zeigen eine erhöhte Expression von bcl-1 bei malignen und invasiven Prozessen. Das mcl-1 ist ein Mitglied der bcl-2-Gruppe und zeigt wie bcl-2 eine erhöhte Immunreaktivität bei malignen und invasiven Prozessen (Chen et al. 1996).

2 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Studie ist die Evaluierung der prognostischen Faktoren für die Behandlung von Thymomen anhand eigener Daten und durch eine systematische Analyse der Literatur zwischen 1970–1999 ("systematic review"). Konsekutiv soll ein aktuelles Konzept zur stadiengerechten, multimodalen Therapie ausgearbeitet und empfohlen werden.

Die Thymustumoren sind seltene Erkrankungen. Sie zeigen ein vielfältiges biologisches Verhalten und können unabhängig von ihrer Dignität lokal begrenzt bleiben oder aber invasiv das umgebende Gewebe infiltrieren.

Bezüglich der Prognose konnten sich von den vielen Klassifikationen die histogenetische Einteilung von Marino, Müller-Hermelink (1985), die histopathologische Klassifikation von Rosai, Levine (1976/ 78) und das klinische Staging-System nach Masaoka (1981) durchsetzen. Sie werden in der Studie hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht. Zusätzlich wird die Rolle des Alters und der thymom-assoziierten Myasthenia gravis untersucht.

Die Thymektomie wird als chirurgische Standardtherapie der Thymome durchgeführt. Da die komplette Resektion des Tumors als ein wichtiger prognostischer Faktor betrachtet wird, ist sie ein weiterer Parameter der Untersuchung.

Dazu wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von 1/1983–12/1998 wegen eines Thymoms einer Thymektomie und in einigen Fällen einer adjuvanten Radio- und Chemotherapie unterzogen haben, in die Studie aufgenommen.

Die Erfassung, die statistische Bearbeitung und die Bewertung der Patientendaten soll eine Übersicht über die Häufigkeit, den klinischen Verlauf, die operativen Verfahren, die Radiotherapie und die Chemotherapie bei Thymomen geben.

Die evidenz-basierte Ausarbeitung eines standardisierten, stadiengerechten Therapiekonzeptes der Thymome wird angestrebt. Die Relevanz einer erweiterten Thymektomie und der adjuvanten Radiotherapie bei den invasiven Thymustumoren ist als Therapie der Wahl zu begründen. Zusätzlich ist die Rolle der adjuvanten Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien und bei inoperablen Befunden zu diskutieren.

3 Material und Methoden

3.1 Eigene Patientendaten

Im Rahmen einer retrospektiven Untersuchung wurden die Daten von 40 Patienten erfasst, die zwischen 1983 und 1998 in der Chirurgischen Klinik der Charité in Berlin einer Thymektomie unterzogen wurden und bei denen konsekutiv die Diagnose Thymustumor gestellt wurde.

Bei allen Patienten stützt sich die Diagnose auf die Anamnese und klinische Befunde sowie auf die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren wie Röntgendarstellung, Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Bei Patienten mit Myasthenia gravis kamen die Klassifikation nach Osserman, die Antikörperbestimmung (Acethylcholin-AK) und das EMG dazu.

Die Indikation zur Thymektomie war:

a) Thymustumor oder Verdacht auf Thymom

b) Myasthenia gravis mit Thymomverdacht (klassifiziert nach Ossermann)

Als operativer Zugang wurde die laterale Thorakotomie, die mediane Sternotomie und die Thorakoskopie verwendet.

Sämtliche Präparate wurden im Pathologischen Institut der Charité Berlin begutachtet. Im Rahmen der Studie wurden die pathologischen Berichte notwendigerweise an die neueren Klassifikationssysteme nach Masaoka (1989), Rosai u. Levine 1976) und Müller-Hermelink (1989), adaptiert. Dies war erforderlich, da die Klassifikationssysteme sich im Erhebungszeitraum aufgrund neuer Erkenntnisse über die Pathogenese der Thymome und der verbesserten histochemischen

Methoden verändert haben. Alle relevanten Patientendaten wurden berücksichtigt, die Nachuntersuchungszeit bestimmt und die fehlenden Informationen telefonisch oder postal eingeholt.

3.1.1 Studiendesign, Statistik, Software

Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

Einschlusskriterien waren: Nachweis oder Verdacht auf ein Thymustumor und elektive Thymektomie.

Ausschlusskriterien waren: MG-Patienten ohne Nachweis eines Thymustumors, die thymektomiert sind, das Fehlen von relevanten Daten in der perioperativen Phase und im follow up: demographische Daten.

Die Daten der Nachuntersuchungen wurden aus den Archiven der Charité ergänzt, zusätzlich wurden 21 Patienten per Post und Telefon befragt oder ambulant nachuntersucht. Dadurch konnten initiale klinische Informationen, Rezidive oder Tod (und Todesursache) bei Patienten überprüft werden.

Der Vergleich zwischen den Gruppen bezüglich der Verteilung der kategorialen Variablen wurde durch den Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Mittelwerte stetiger Variablen wurden durch den T-Test überprüft.

Zur Berechnung und Darstellung des Überlebens und der Funktion der Überlebenswahrscheinlichkeit und zur univariaten Analyse der Variablen (potentielle Prädiktivfaktoren) wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet (product limit methode). Diese Methode berechnet die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens in der Zeit des Ereignisses (z.B. der Tod) als die Überlebensfunktion S (t). Ein Anteil der Fälle ist zensiert, d.h. für sie ist das Ereignis nicht eingetreten. Der Vergleich zwischen den Gruppen von verschiedenen Variablen wurde durch den Log-rank-Test durchgeführt.

Zur multivariaten Analyse der Variablen wurde das Cox-Regressionsmodel verwendet. In diesem Modell wird ein linearer Zusammenhang zwischen der Einflussgröße und dem lo-garithmierten relativen Risiko angenommen (Sauerbrei, Schumacher 1999). Im Rahmen der onkologischen Studien der Prognosefaktoren wird dieser Test für Überlebenszeiten mit zensierten Daten angewandt.

Das Signifikanzniveau der statistischen Ermittlung wurde bei p=0,05 festgelegt.

3.2 Systematische Literaturanalyse (systematic review)

In einer Analyse der Literatur ("systematic review") aus dem Zeitraum 1970–1999, haben wir die Publikationen über Thymome bezüglich der prädiktiven Faktoren einerseits und der Ergebnisse der multimodalen Therapieregime anderseits untersucht.

Damit gewinnt man einen Überblick über den historischen Verlauf und Wandel der operativen und konservativen Therapiemodalitäten, die verschiedenen Klassifikationen und deren Relevanz. Die Analyse kann die Erkentnisse über die Prädiktivfaktoren für den Verlauf der Erkrankung zusammenfassen.

3.2.1 Methode

Wir haben eine systematische Literaturstudie der relevanten Publikationen in dem Zeitraum 1970–1999 durchgeführt.

Als Datenquellen wurden die folgenden elektronischen Datenbanken durchsucht: PubMed: MedLine + PreMedLine (National Institut of Health, USA), Embase (CD-ROM WinSpirs 2.0), CancerLit (CD-ROM WinSpirs 2.0). Medizinische Datenbanken im Internet: ScienceDirekt, SpringerLink, MedScape, Ideal und Cochrane Library.

Als Suchwörter wurden benutzt: thymoma, cortical, medullary thymoma, thymus carcinoma, thymic carcinoid, thymectomy, thoracoscopy, pathological classification of thymus, Masaoka staging, radiotherapy, chemotherapy.

Zusätzlich wurde eine systematische Handsuche in den englisch- und deutschsprachigen Referenzzeitschriften durchgeführt. Formal haben wir uns nach den Empfehlungen des Cochrane Institut und anderen statistisch-epidemiologischen Institutionen für die Durchführung von systematischen Rückblicken und metaanalytischen Methoden gerichtet.

Einschlusskriterien:

1. Klinische diagnostik- und therapiebezogene Studien mit Outcome-Parametern der chirurgischen, strahlentherapeutischen und chemotherapeutischen Therapie.
2. Englisch- und deutschsprachige Publikationen
3. Histologisch nachgewiesene Thymome und Thymuskarzinome, konkrete Angaben demographischer Daten.

Ausschlusskriterien:

1. Ausschließlich experimentelle Arbeiten (biochemisch, immunulogisch, molekularbiologisch) ohne Bezug auf die Klinik.

<u>Datensynthese</u>

Es ist schwierig, aus Studien mit sehr heterogenen Zielsetzungen und Methoden, allgemein gültige und klinisch brauchbare Informationen zu extrahieren. Durch eine systematische Analyse der Literatur kann man verschiedene Daten aus heterogenen Studien sammeln und in Bezug auf ihre klinische Relevanz untersuchen. Es müssen Kriterien einer "externen Validität" definiert werden. Um die Ergebnisse der Arbeiten adäquat und klinisch anwendbar wiederzugeben, mussten einige Kriterien zur Evaluation der Studien bestimmt werden.

Tabelle 2: Die Auswahlkriterien

Kriterien zur Evaluation der Studien	
Beschreibung des Ziels der Studie	Klar/ Unklar
Einschlusskriterien	Klar/ Unklar
Design	Prospektiv/ Retrospektiv
Kontrolle	Konkurrent/ Historisch/ Keine
Therapieregime	Klar/ Unklar
Beschreibung der OP-Technik	Klar/ Keine
Angabe zur Statistik	Allgemein/ Konkret/ Keine
Angabe von negativen Ergebnissen	Ja/ Nein

Die Datenerhebung aus den Archiven der Charité erfolgte anhand von Erfassungsbögen, die konsekutive Eingabe in eine dafür entworfene Maske (Word 97, Microsoft ®). Als Datenbank wurde Exel verwendet (Microsoft®). Der Reference Manager Version 8.0 diente zur Verwaltung der Literatur. Zur statistischen Bearbeitung der Daten wurde die Software SPSS (Version 8.0 Inc., Chicagow). Als Rechner diente ein IBM-kompatibler Personalcomputer mit einem Pentium-II-Prozessor mit dem Betriebsystem Windows 98.

4 Ergebnisse

4.1 Eigene Daten

In dem Zeitraum zwischen 1983–1998 wurden 40 Patienten mit Nachweis oder Verdacht auf einen Thymustumor in der Chirurgischen Klinik der Charité einer Thymektomie unterzogen. Bei den Thymustumoren überwiegen Thymome mit großem Abstand zu Karzinomen, Karzinoiden und Zysten.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung histologischer Befunde in unserem Patientengut.

Tabelle 3: Operativ behandelte Thymustumoren (n= 40)

Histologische Diagnose	Anzahl
Thymome	32
Karzinome	4
Karzinoide	2
Zysten	2

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten

Bei einer Gesamtzahl der Patienten von 40 waren 30 weiblich (75 %) und 10 männlich (25 %). Die Relation weiblich/ männlich betrug 30/10 = 3/1.

Zur Zeit der Thymektomie war bei einem mittleren Alter von 48,2 Jahren und einer Variationsbreite von 46,0 Jahren das Altersspektrum zwischen 31 und 78.

Die genaue Wiedergabe der Altersverteilung wurde angestrebt, da in Studien die Rolle des Alters als Prädiktivfaktor diskutiert wurde. Nachfolgend ist die geschlechtsspezifische Altersverteilung dargestellt.

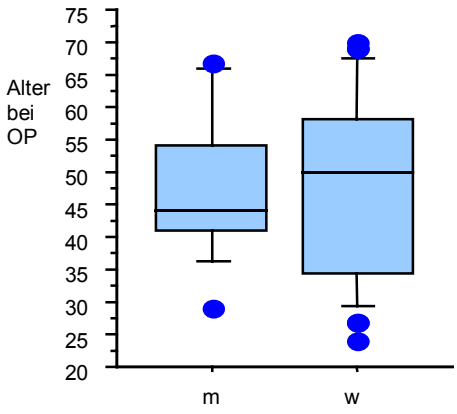

Abb. 1: Altersverteilung in Bezug auf das Geschlecht

Die allgemeine Altersverteilung unabhängig vom Geschlecht und in zwei Klassenkategorien ist im folgenden Diagramm und der Tabelle dargestellt.

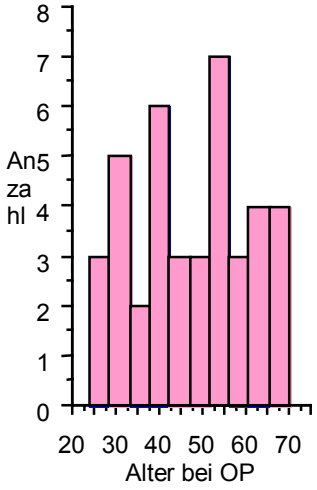

Abb. 2: Altersverteilung in 10-Jahresklassen bei OP (n=40)

Das Alter zum OP-Zeitpunkt wurde als Referenz gewählt. Das Patientengut wurde in 10-Jahres-Altersklassen eingeteilt. Im Altersbereich 40–60 lag der größte Anteil der Patienten.

Wir haben die Patienten in zwei Gruppen geteilt. Patienten ohne MG vs. mit MG. Die Unterteilung wurde unternommen, um die relevanten klinischen Daten der Patienten mit MG separat beurteilen und damit die eventuelle prognostische Rolle der thymom-assoziierten MG beurteilen zu können. In der Literatur wird diese Rolle sehr kontrovers bewertet (Wilkins et al. 1999).

Die Etablierung der Thymektomie als chirurgische Therapie der MG führte zur Einweisung der Patienten (ab Stadium Ossermann II) zur Operation. Bei den Patienten ohne MG handelte es sich um einen röntgenologischen Zufallsbefund oder um die klinische Manifestation von mechanischer Organkompression im Mediastinum wie Husten, Dyspnoe und retrosternale Schmerzen, die Anlass zur weiteren gezielten Diagnostik gaben.

4.1.2 Symptomatik der Thymustumoren

Die Thymome können asymptomatisch sein oder zufällig, infolge von routinemäßigen oder wegen anderer Indikationen durchgeführter Diagnostik, entdeckt werden. Sie können aber auch klinisch manifest werden und so für die Durchführung von bildgebenden Verfahren Anlass geben.

Die klinische Symptomatik der MG ist die häufigste Indikation zur weitergehenden Diagnostik. Bei Patienten ohne MG sind die Folgen der mechanischen Kompression der Organe: Husten, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Horner-Syndrom und Stridor. Bei fortgeschrittenen Stadien der Thymome kann es zu einer Leistungsminderung und anderen malignom-assoziierten Symptomen kommen.

Nachfolgend stellen wir die Häufigkeit der klinischen Symptome dar.

Tabelle 4: Anlass der diagnostischen Abklärung (n=40)

Symptome	**Anzahl (Prozente)**
Myasthenia gravis	19 (47,5 %)
Röntgenologischer Zufallsbefund	9 (22,5 %)
Dyspnoe	3 (7,5 %)
Thoraxschmerzen	3 (7,5 %)
Husten	2 (5 %)
Leistungsminderung	2 (5 %)
Hornersyndrom	1 (2,5 %)
Kardiale Symptome	1 (2,5 %)
Gewichtsreduktion	2 (5 %)

Neun Patienten (22,5 %) zeigten keinerlei Symptome. Dabei handelte es sich um eine Patientin mit einem Thymuskarzinom, 4 Patienten mit medullären Thymomen, 3 mit kortikalen Thymomen und eine Patientin mit einer Thymuszyste. Wenn wir von der myasthenen Symptomatik absehen, waren die häufigsten Symptome Dyspnoe und Thoraxschmerzen. Es wurden keine relevanten Unterschiede in der Symptomatik der benignen und malignen Thymome der ersten Kategorie gefunden.

4.1.3 Myasthenia gravis (MG) und andere autoimmune Begleiterkrankungen

Die MG ist die häufigste autoimmune Erkrankung, die mit Thymomen assoziiert sein kann. In unserer Studie gab es 19 Patienten mit MG. Davon waren 13 weiblich (68,5 %) und 6 männlich (31,5%).

Tabelle 5: Anteil der MG-Patienten

	Anzahl	%
Kein MG	21	52,5 %
MG	19	47,5 %
Gesamt	40	100 %

Im Folgendem wird die Altersverteilung der Patienten mit MG in 10–Jahresklassen in einem Histogramm dargestellt.

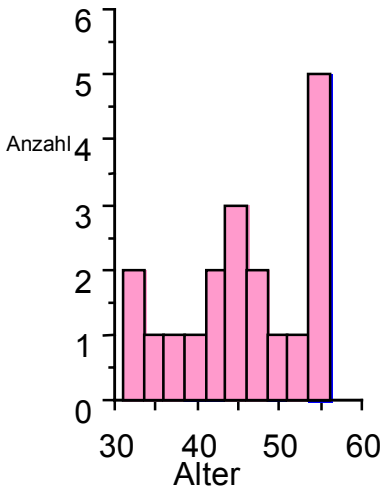

Abb. 3: Altersverteilung bei MG (n=19)

Die größte Anzahl der MG ist bei über 50-jährigen zu registrieren. Das Staging der MG erfolgte für alle 19 betroffenen Patienten nach Ossermann. Diese Klassifikation basiert auf dem Auftreten, der Intensität und dem zeitlichen Verlauf der Symptome. Zum Zeitpunkt der Thymektomie wurde 1 Patient (5,2 %) dem Stadium I, davon 0 (0 %) weiblich und 1(5,2 %) männlich, 8 Patienten (42,1 %) dem Stadium IIa, davon 6 (31,5 %) weiblich und 2 (10,5 %) männlich, 5 Patienten (26,3 %) dem Stadium IIb, davon 4 (21,5 %) weiblich und 1 (5,2 %) männlich, 4 Patienten (21,5 %) dem Stadium III davon 3 (5,8 %) weiblich und einer (5,2 %) männlich und 1 Patient (5,2 %) dem Stadium IV davon 0 (0 %) weiblich und 1 (5,2 %) männlich, zugeordnet.

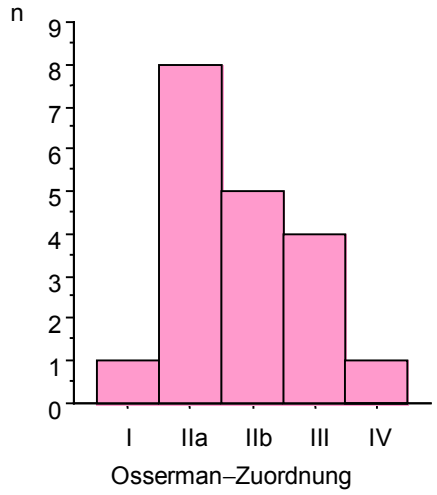

Abb. 4: Osserman-Zuordnung bei Myasthenia gravis

Dreiundzwanzig Patienten (57,5 %) hatten eine Zweiterkrankung. Zwei davon (5 %) mit einem malignen Lymphom. Ein Patient (2,5 %) bekam ein Seminom. Zwei Patienten (5 %) litten unter systemischem Lupus erythematodes, einer davon parallel zu MG. Neunzehn Patienten (47,5 %) hatten eine MG. In dieser Gruppe hatte 1 Patient (2,5 %) zugleich eine M. Basedow und je 1 Patient eine autoimmune Kardiomyopathie, Sarkoidose und Plasmozytom.

Das Ergebnis der Thymektomie bei den Patienten mit MG wird nach DeFillipi beurteilt. Die Informationen dazu wurden aus dem Archiv der neurologischen Poliklinik der Charité, durch Hausärzte und betreuende Neurologen sowie direkte telefonische Verbindung mit den Patienten gesammelt.

Tabelle 6: Thymektomierte Patienten mit Myasthenia gravis (n=19)

Ergebnis in Bezug auf den postoperativen Zustand nach DeFillipi et al.	n
Komplette Remission, keine Medikation	1
Asymptomatisch, reduzierte Medikation	6
Klinisch besser, reduzierte Symptome und Medikation	8
Keine Veränderung	1
Verschlechterung	2

Tabelle 7: Begleiterkrankung der Thymome (n=40)

Begleiterkrankungen	**n (%)**
Autoimmune Syndrome	
Myasthenia gravis	19 (47,5 %)
Lupus erythematodes	2 (5 %)
Kardiomyopathie	1 (2,5 %)
M. Basedow	1 (2,5 %)
Malignome	
Malignome	1 (2,5 %)
Non-Hodgkin-Lymphom	1 (2,5 %)
Mamma-Tumor	1 (2,5 %)
Hodentumor	1 (2,5 %)
Ovarial-Tumor	1 (2,5 %)
Plasmozytom	1 (2,5 %)

4.1.4 Diagnostik

Die Patienten wurden im Rahmen der präoperativen Diagnostik einer konventionellen Röntgendarstellung, CT und MRT unterzogen.

Alle Patienten (100 %) der Studie hatten präoperativ eine Röntgenthorax-Darstellung. 38 Patienten (95 %) wurden einer CT zugeführt. Eine zusätzliche oder kontrollmäßige diagnostische Klärung durch MRT erfuhren 13 Patienten (32,5 %).

Tabelle 8: Diagnostik durch bildgebende Verfahren (n=40)

Verfahren	**Zahl**
Röntgen-Thorax	40
Computertomographie	38
Magnetresonanztomographie	13

Bei allen 19 Patienten mit MG wurde der Tensilon-Test, die Stimulations-EMG und eine AK-Bestimmung (Anti-Acethylcholin) und bei 2 Patienten eine Anti-Titin-AK-Bestimmung durchgeführt.

Die Tabelle 8 demonstriert den Zeitabstand zwischen Primärdiagnose und Operation. Elf Patienten (57,8 %) wurden innerhalb eines Jahres thymektomiert. Die längste Zeit betrug 15 Jahre bei einem Patienten mit langjähriger MG im Ossermann-Stadium I. Die Indikation wurde nach rapider Verschlechterung zur Klasse IV unter unklaren Bedingungen gestellt. Nach Stabilisierung der Symptomatik wurden die Patienten elektiv operiert.

Die durchschnittliche Dauer von der Diagnose bis zur Thymektomie betrug bei einer Mehrheit der Patienten mit Myasthenia gravis (n=19) 35,0 Monate (Median 8).

Tabelle 9: Zeitraum von der Diagnosestellung bis zur Thymektomie bei Patienten mit MG (n=19)

Monate	**Anzahl**
0–3	3
4–6	5
7–12	3
13–24	1
25–36	2
37–48	2
49–60	0
61–120	1
> 120	2
Gesamt	**19**

4.1.5 Chirurgie des Thymus

4.1.5.1 Thymektomie

In einem Zeitraum von 15 Jahren wurden 40 Patienten einer Thymektomie unterzogen. Alle Eingriffe wurden elektiv durchgeführt.

Von 40 Patienten wurden 18 (45 %) einer posterolateralen und 3 (7,5 %) einer anterolateralen Thorakotomie unterzogen, 16 (40,5 %) einer medianen Sternotomie, 3 (7,5 %) wurden mittels Thorakoskopie thymektomiert. Es gab keinen Fall mit einem transzervikalen Zugang.

Tabelle 10: OP-Zugänge (n=40)

	Anzahl	**%**
Lat. Thorakotomie	21	52,5 %
Mediane Sternotomie	16	40 %
Thorakoskopie	3	7,5 %
Gesamt	40	100%

Unter den 17 Patienten mit posterolateraler Thorakotomie waren 12 Patienten (70,5 %) mit MG. Weitere 5 Patienten (29,5 %) hatten die Symptomatik der mechanischen Kompression. Alle diese Patienten wurden vor 1993 thymektomiert. Eine Patientin (2,5 %) wurde 7 Jahre später wegen eines Rezidivs reoperiert. Dieses Mal wurde durch eine mediane Sternotomie revidiert.

Drei Patienten (7,5 %) wurden einer anterolateralen Thorakotomie unterzogen. Die erste Patientin hatte einen kleinen Tumor in der re. Hälfte des oberen Mediastinums. Sie hatte einen rechtsseitigen Zugang. Der zweite Patient hatte einen linksseitigen Zugang. Wegen Blutung wurde er revidiert und verstarb am 7. postoperativen Tag. Bei dem dritten Patienten handelte es sich um einen Zufallsbefund, wegen der Größe des Tumors wurde bei einem begonnenen thorakoskopischen Zugang zu einem anterolateralen Zugang konvertiert.

Die Mehrheit der Patienten mit einer medianen Sternotomie wurde nach 1993 operiert. Bei 3 Patienten, bei denen durch einen thorakoskopischen Zugang die Thymektomie durchgeführt wurde, waren 1 Patient mit MG und 2 ohne MG. Bei einer Patientin wurde ein invasives kortikales Thymom mit Infiltration in die Umgebung gefunden. Die Konsequenz war die intraoperative Konversion.

4.1.5.2 Postoperative Phase, Mortalität

Bei der Erhebung wurde die reine Operationsdauer erfasst. Es schließt die Zeit vom Schnitt bis zum Hautverschluss ein. Die Zeiten wurden um fünf Minuten gerundet. Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 105 min.

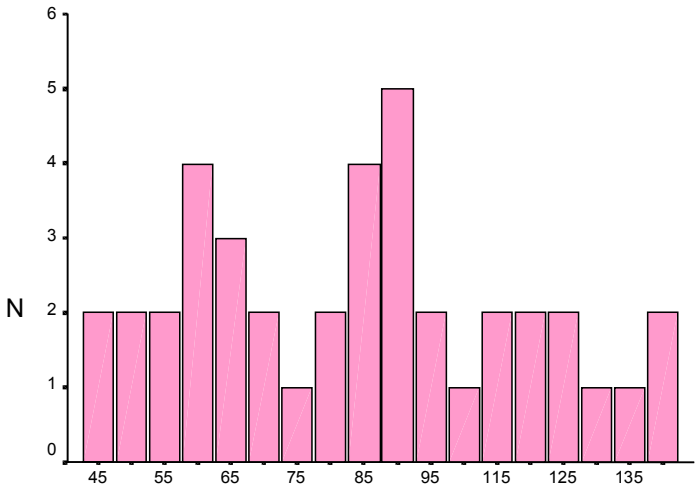

Abb. 5: Operationsdauer (n=40)

Stationäre Verweildauer

Wir unterscheiden zwischen den Patienten mit und ohne MG, um den Effekt der MG auf die Aufenthaltszeit zu zeigen.

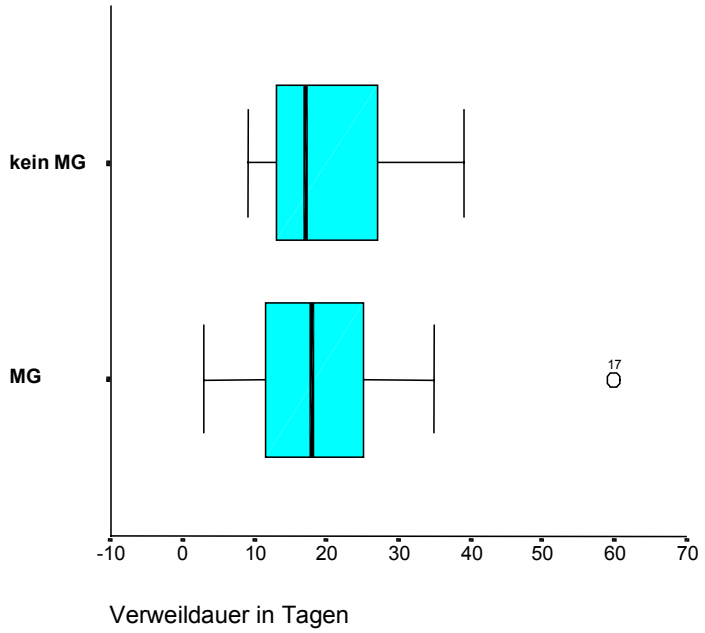

Abb. 6: Stationärer Aufenthalt mit vs. Ohne MG

Die mediane durchschnittliche Verweildauer betrug 17,5 Tage. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug median 5 Tage.

Achtunddreißig Patienten (95 %) verblieben bis zu 21 Tage. Bei 24 Patienten (60,0 %) erfolgte die Verlegung innerhalb von drei Tagen postoperativ.

Ein Patient (2,5 %) musste wegen Nachblutung revidiert werden. Er ist am 7. postoperativen Tag verstorben. Die Obduktion zeigte eine Lungenembolie.

4.1.5.3 Resektion und Radikalität (Kasuistiken)

Nach Revision der Operationsberichte konnten wir bei 35 Fällen (87,5 %) der Patienten von einer kompletten Resektion ausgehen. Die Begriffe Exstirpation und Entfernung des Tumors in toto wurden als komplette Resektion interpretiert. Die 5 Fälle (12,5 %) mit inkompletter Resektion hatten folgende Besonderheiten:

Eine 52-jährige Patientin wurde 1986 wegen einer mediastinalen Raumforderung in die Charité eingewiesen. Der Befund war bei einer thorakalen CT festgestellt worden. Anamnestisch war eine Thymektomie im Jahr 1981 bekannt. Die histologische Diagnose hieß Thymom. Aus dem OP-Bericht ist eine inkomplette Resektion zu eruieren. Zwei Jahre nach dem Eingriff hatte die Patientin eine MG entwickelt, die bis dato medikamentös gut eingestellt war. Als Begleiterkrankung war eine Sakoidose bekannt. Die Reoperation im Jahr 1986 wurde mittels einer lateralen Thorakotomie durchgeführt. Dabei fand man neben einem Tumor im oberem Mediastinum eine Metastasierung der Pleura parietalis und visceralis sowie eine Infiltration des Perikards. Die Histologie ergab das Rezidiv eines Thymoms. Das Follow-up ergab bis zur Datenerfassung kein Anhalt auf Rezidiv, die Patientin ist in gutem Allgemeinzustand.

Die zweite 62-jährige Patientin wurde 1993 wegen einem durch CT diagnostizierten mediastinalen Tumor vorgestellt. Sie litt seit Anfang 1992 an Myasthenia gravis und psychiatrischen Symptomen. Konsekutiv wurde eine Thymektomie durchgeführt. Aufgrund des massiven Befalls der benachbarten Organe wurden Perikardanteile, ein Segment des li. Oberlappens der Lunge und ein Wandanteil der Vena anonyma reseziert. Zur Zeit der Datenerfassung war die Patientin am Leben ohne Anhalt auf Rezidiv. Die dritte Patientin war zur Operationszeit 39 Jahre alt. Die Erstoperation wegen eines Thymoms fand 1983 statt. Sechs Monate später entwickelte die Patientin die Symptome einer MG.

Bei Verdacht auf Rezidiv wurde sie 1984 in die Charité eingewiesen. Bei der Zweitoperation wurden Thymusreste entfernt. Im Jahr 1990 erfolgte bei Rezidivverdacht ein dritter Eingriff durch einen posterolateralen Zugang. Der Situs zeigte einen großen Tumor im li. Oberfeld bis zum Mediastinum hinreichend mit Invasion der Arteria subclavia sinistra. Ein zweiter Tumor lag in der kaudalen li. Pleurahöhle und ein Tumor am Zwerchfell anliegend vor der Herzspitze. Es wurde das 6. Segment des Unterlappens der Lunge entfernt. Der Eingriff wurde als palliativ beschrieben. Die Patientin wurde einer adjuvanten Radiotherapie (GD 50 Gy) unterzogen. Sie verstarb 1992 infolge eines Rezidivs und Metastasierung.

Der vierte Patient wurde extern 1986 bei Verdacht auf Thymom operiert. Die Pathologie ergab ein Karzinoid. Postoperativ wurde der Patient bestrahlt (GD: 59,4 Gy). Im Jahr 1990 kam es zu einem Lokalrezidiv. Konsekutiv wurde der Rezidivtumor mittels einer medianen Sternotomie in palliativer Absicht entfernt, da zugleich ein Befall von Lunge, Pleura, Zwerchfell und Gefäßen festgestellt wurde. Postoperativ wurde eine Radiotherapie durchgeführt. Der Patient verstarb an den Folgen der pulmonalen Metastasierung im Jahr 1992.

4.1.5.4 Befall der Nachbarorgane, Staging

Der intraoperative Situs wurde durch die Lektüre der Operationsberichte bewertet und der Befall der Nachbarorgane aufgezeichnet. Thymome können in fortgeschrittenen Stadien alle benachbarten Organe infiltrieren. Am häufigsten ist die Pleura befallen, was zur Folge hat, dass Teile der Pleura reseziert werden müssen. Eine Invasion der Lunge und des Perikards folgt. Die Invasivität der Thymome wird als ein unabhängiger prognostischer Faktor in allen Publikationen angeführt. In der Regel ist eine komplette Resektion bei Thymomen im Stadium III und IV selten möglich.

Tabelle 11: OP-Zugänge (n=40)

Pleura	6
Gefäße (Vena cava/ V. anonyma)	3
Lunge	6
Perikard	4
Bronchien	1
N. Phrenicus	2
Zwerchfell	2

Die klinisch-histologische Einteilung der Invasionsstadien nach Masaoka et al. wurde auch nach Revision der Operationsberichte und der pathologischen Beurteilung festgestellt und adaptiert. Die Kombination vom Urteil des Operateurs und dem pathologischen Bericht ergibt die Einteilung der Invasionsstadien. Nachfolgend sind die Daten tabellarisch dargestellt. Diese Klassifikation wurde nur für Thymome angewandt. Die Karzinome (4), Zysten (2) und Karzinoide (2) wurden nicht diesem System zugeordnet.

Tabelle 12: Verteilung der Thymustumoren auf die Invasionsstadien nach Masaoka et al.

Masaoka- Anzahl	Stadium	%
I	19	59,4 %
IIa	7	21,9 %
IIb	2	6,3 %
III	4	12,5 %
Gesamt	32	100 %

Tabelle 13: Relation des Masaokastadiums zu Rosai, Levine-Klassifikation

Masaoka (N) * Rosai,Levine-Klassifikation Kreuztabelle

Anzahl

		Rosai,Levine-Klassifikation		
		Maligne I.Kat.	benigne	Gesamt
Masaoka	I	4	15	19
	III	4		4
	IIa	5	2	7
	IIb	2		2
Gesamt		15	17	32

In den meisten Studien wurde das Stadium der Thymome als ein unabhängiger Prädiktivfaktor für das kumulative und rezidivfreie Überleben bestimmt. Nachfolgend ist das Verhältnis des Stadiums zu histologischen Subgruppen dargestellt, um das paradoxe biologische Verhalten der Thymome aufzuzeigen.

Tabelle 14: Relation des Masaokastadiums zu Müller-Hermelink-Klassifikation

Masaoka / Müller-Hermelink-Kreuztabelle

		Müller-Hermelink				
Masaoka		cortikal	medullär	mix	prä.cortikal	Gesamt
	IIII	4				4
	IIa	3	2	2		7
	IIb	1	1			2
Gesamt		12	8	11	1	32

Das Verhältnis zwischen dem Stadium und der Müller-Hermelink-Klassifikation ist nachfolgend dargestellt.

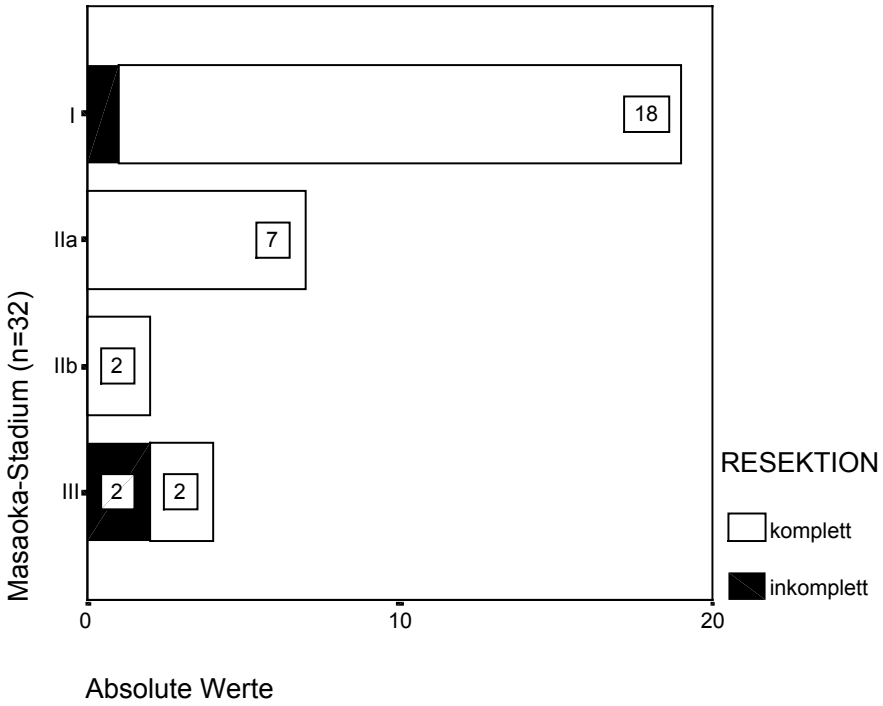

Abb. 7: Beziehung zwischen dem Stadium und Resektionssausmaß

Unsere Daten ergaben bei 32 Patienten mit Thymomen 19 Patienten im Stadium I (59,4 %), 7 Patienten im Stadium IIa (21,9 %), 2 Patienten im Stadium IIb (6,3 %) und 4 Patienten (12,5 %) im Stadium III.

Acht Patienten konnten nicht nach den Kriterien von Masaoka et al. reklassifiziert werden. Da diese Klassifikation nur für Thymome gilt, wurden 2 Zysten (5 %), 2 Karzinoide (5 %) und 4 Karzinome (10 %) nicht eingeschlossen.

4.1.5.5 Histologie

Alle histologischen Präparate wurden im Pathologischen Institut der Charité untersucht und befundet. Aufgrund einiger neuer Forschungsergebnisse bezüglich der Pathologie des Thymus in den 90er Jahren müssten die älteren histologischen Berichte einer Revision unterzogen werden, und wenn notwendig an Klassifikationen adaptiert werden. Die in der Einleitung erwähnten Klassifikationen sind die histogenetische Einteilung nach Marino, Müller-Hermelink et al., die klinisch-histologische Einteilung der Invasionsstadien nach Masaoka et al. und die von Rosai und Levine vorgeschlagene Klassifikation der benignen und malignen Tumoren. Sie bilden die Basis der Adaptation und Reklassifizierung der pathologischen Begutachtung. Die histogenetische Klassifikation nach Marino, Müller-Hermelink erforderte eine Reklassifizierung aller pathologischen Berichte, da sich diese Einteilung erst in den 90er Jahren etablierte. Die entsprechende Adaptation ergab die folgenden Resultate.

Tabelle 15: Verteilung der Thymustumoren nach Marino, Müller-Hermelink (n=38)

	Anzahl	**%**
Medullär	8	21,1 %
Mix	11	28,9 %
Prädom. kortikal	1	2,6 %
Kortikal	12	31,6 %
Karzinome/Karzinoide	6	15,8 %
Gesamt	38	100 %

In unseren Daten überwiegen die kortikalen Thymome, 12 Patienten (30 %) hatten ein kortikales Thymom, gefolgt von gemischten kortiko-medullären Formen bei 11 Patienten (27,5 %). Die medullären Thymome waren mit 8 Fällen (20 %) präsent. Ein Fall (2,5 %) mit prädominant kortikalem Thymom war nachweisbar. Es gab 4 Fälle mit Thymuskarzinomen (10 %) und jeweils 2 (5 %) mit Karzinoiden und Zysten.

Nachfolgend sind die Fällezum Ausmaß der Resektion in Beziehung gesetzt.

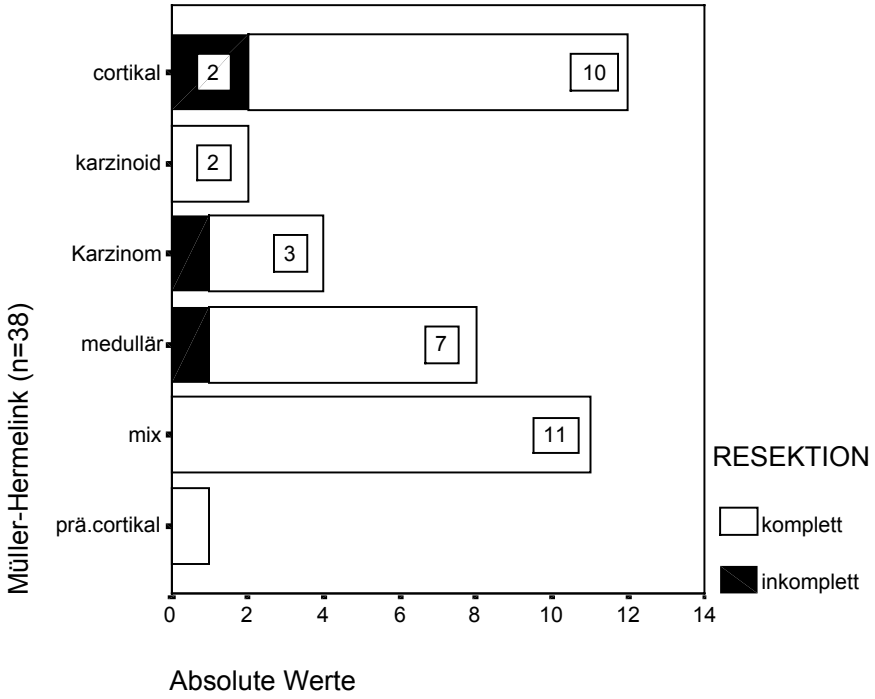

Abb. 8: Verhältnis der Resektion zur Histologie.

Von 40 Patienten wurde bei 2 (5 %) eine Thymuszyste und bei 2 (5 %) ein Karzinoid nachgewiesen.

Die Einteilung nach Rosai, Levine (1976) beinhaltet eine Differenzierung der Thymome in benigne und maligne Thymome auf der Basis ihres biologischen Verhaltens, d.h. der Invasivität. Unsere Patientendaten zeigten ein Überwiegen der benignen Formen, d.h jener Tumoren ohne zytologische Malignitätskriterien, ohne Zeichen der Infiltration und ohne Metastasen. Neunzehn Patienten (47,5 %) gehörten zu dieser Gruppe. Die Anzahl der Patienten der Kategorie I der malignen Tumoren, das heißt Tumoren ohne zytologische Malignitätskriterien, aber mit lokaler Infiltration, betrug 15 (37,5 %). Zur Kategroie II konnten 4 Patienten (10 %) mit Karzinom und 4 Fälle (10 %) mit Karzinoiden zugeteilt werden.

Tabelle 16: L-Klassifikation (n=40)

	Anzahl	%
Benigne	19	47,5 %
Maligne Kat: I	15	37,5 %
Maligne Kat. II	6	15 %1
Gesamt	40	00 %

Nachfolgend sind die Thymome zum Resektionsgrad in Beziehung gesetzt.

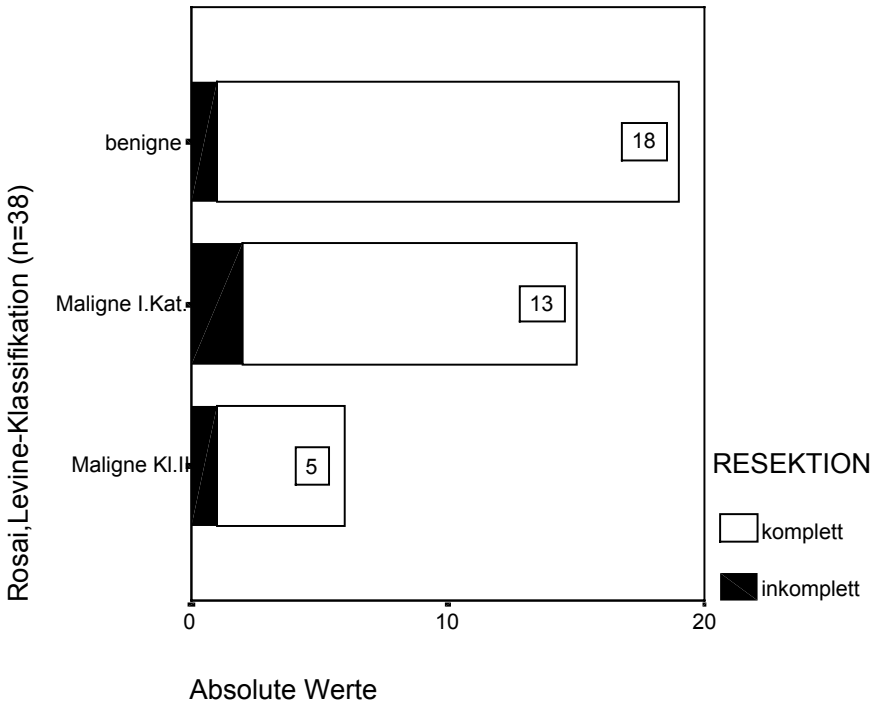

Abbildung 9.: Die Beziehung der Rosai, Levine-Kategorien zum Resektionsausmaß

4.1.6 Radiotherapie (RT)

Die adjuvante Radiatio in der postoperativen Phase ist bei invasiven Thymustumoren indiziert. In unserem Patientengut wurden insgesamt 8 Patienten einer postoperativen Radiotherapie unterzogen. Eine Patientin (2,5 %) wurde einer neoadjuvanten Radiotherapie unterzogen.

Tabelle 17: Patienten (n= 8) mit postoperativer Radiotherapie

Diagnose	**RTx (GD:Gy)**	**Verlauf**
1-kortikalesThymom	59,4	Nachuntersuchung 1999
2-gemischt. Thymom	30	1983 präoperative Radiatio, Operation
3-kortikales Thymom	50,4	2x (1993, 1997), Metastasen , 4/99 verstorben
4-kortikales Thymom	50,4	1x 1990, Metastasen, 9/92 verstorben
5-Karzinom	59,4	Operation 7/98, Radiatio postoperativ, 1999 am Leben
6-Karzinom	59,4	1999 am Leben
7-Karzinom	59,4	plus Chemotherapie, 1999 am Leben
8-Karzinoid	59,4	1986 Operation+Radiatio, 1990 Operation+Radiatio, Metastasen, 1992 verstorben

4.1.7 Chemotherapie (ChT)

Die Rolle der ChT in der Therapie der fortgeschrittenen invasiven Thymustumoren ist unumstritten. Ein weitgehend angewandtes Therapieschema gibt es für Thymome im Stadium III und IV, sowie für Thymuskarzinome unabhängig vom Stadium.

In unserem Patientengut wurden 3 einer Chemotherapie unterzogen.

Tabelle 18: Patienten mit postoperativer Chemotherapie

Diagnose	**Regime**	**Zyklen**
Karzinom	Cisplatin,Etopsid, Ifosfamid	6
Karzinom	Cisplatin,Vindestin,Ifosfamid	3
Thymom	Cisplatin,Vindestin, Ifosfamid	6

Bei dem Fall des Thymoms handelte es sich um eine Patientin, die sich 1987 bei Verdacht auf ein Thymom einer Thymektomie unterziehen musste. 1991 und 1992 gab es in den Nachsorgeuntersuchungen Verdacht auf Rezidive, die bestätigt wurden. Im Jahr 1993 wurde ein mediastinales Rezidiv und subphrenische Metastasierung festgestellt. Konsekutiv wurde der mediastinale Tumor entfernt und eine Splenektomie durchgeführt. Die pathologische Aufarbeitung ergab ein kortikales metastasierendes Thymom. Im gleichen Jahr wurden Metastasen im Brustwirbelkörper 7/8 entdeckt. Es folgte eine perkutane Strahlentherapie des Mediastinums und der BWK-Region mit einer Gesamtdosis von 40 Gy. Bei Verschlechterung der Klinik und weiterer Metastasierung wurde palliativ 1995 eine Polychemotherapie und Radiotherapie durchgeführt. Die Patientin verstarb 1999 infolge weiterer Metastasen. Eine andere Patientin mit einem Thymuskarzinom wurde 1997 thymektomiert. Die geplante adjuvante Radiotherapie wurde wegen Pleuraergüssen unklarer Genese aufgeschoben. Es wurde eine Polychemotherapie mit Cisplatin, Ifosfamid und Vindestin in 3 Zyklen durchgeführt. Die Radiatio konnte Anfang 1998 mit einer Gesamtdosis von 59,4 Gy durchgeführt werden. Die Patientin ist zur Zeit der Datenerfassung in mäßigem Allgemeinzustand und in der Nachkontrolle rezidivfrei. Die zweite Patientin mit einem

Thymuskarzinom wurde 1996 aufgrund eines mediastinalen Tumors thorakotomiert, der Eingriff wurde aufgrund der thorakalen Dissemination im palliativen Sinn durchgeführt und beendet.

Postoperativ wurde eine palliative ChT mit Cisplatin, Ifosfamid und Etopsid in 6 Zyklen durchgeführt. Konsekutiv unterzog sich die Patientin einer RT (Gesamtdosis 59,4 Gy). Zwei Jahre später wurden thorakale Metastasen festgestellt. Die Patientin ist zur Zeit der Datenerfassung im mäßigen Allgemeinzustand in einer Einrichtung für alternative Verfahren in Behandlung.

4.1.8 Langzeitverlauf (Follow up)

Alle thymektomierten Patienten ab dem 01.01.1983–31.12.1998 wurden in die Studie eingeschlossen. Ein Patient ist frühpostoperativ verstorben, bei 2 Patienten war die Todesursache nicht ermittelbar. Bei den verbliebenen 37 Patienten betrug der mittlere Beobachtungszeitraum bis zur aktuellen Datenerhebung oder bis zum Tod 60,6 Monate (Median 24,5). Die Daten wurden in den Archiven der Chirurgischen, Neurologischen und Strahlentherapeutischen Kliniken der Charité und die zusätzlichen Informationen bei betreuenden Hausärzten und Neurologen oder duch ambulante Vorstellung der Patienten erhoben.

4.1.9 Letalität

Hier wurde zwischen der intraoperativen bzw. frühpostoperativen Phase sowie Krankenhaus-Letalität innerhalb von 30 Tagen unterschieden.

Es gab keine intraoperative Letalität.

Die Letalität in der frühen postoperativen Phase (30 Tage) betrug 2,5 %. Ein Patient (2,5 %) verstarb am 3. postoperativen Tag (30-Tage-Letalität). Der Patient musste wegen eines unmittelbar nach dem Operationsende eingetretenen Herzstillstandes reanimiert und revidiert werden. Es wurde eine Blutung in der Vena brachiocephalica vorgefunden, die durch eine Ligatur versorgt wurde. Nach 7 Tagen Aufenthalt auf der Intensivstation verstarb der Patient an den Folgen eines Kreislaufversagens. Die Obduktion zeigte eine Lungenembolie.

Die Gesamtletalität aller in der Studie erfassten Patienten bis zum Ende der Datenerfassung betrug 20 % (n=8). Die Todesursache konnte insgesamt bei 6 Patienten ermittelt werden. Bei 2 Patienten war eine sichere Klärung der Todesursache nicht möglich. Der in der früh postoperativen Phase verstorbene Patient wurde oben erwähnt.

2 Patienten sind nach Verschlechterung der MG-Symptomatik und infolge von eintretender und nicht erfolgreich therapierter MG-Krisen jeweils nach 7 und 11 Monaten postoperativ verstorben. Beide Patienten waren regulär in externer Behandlung im Wohnort. Eine Patientin erlitt 9 Jahre nach dem Eingriff eine Myokarditis mit konsekutivem Herzversagen und verstarb. Ein Patient mit einem Zweitmalignom, einem Seminom, verstarb 2 Jahre nach einem Rezidiv infolge der Verschlechterung des Allgemeinzustandes trotz intensivtherapeutischer Behandlung. Eine Patientin verstarb 12 Jahre nach der Thymektomie infolge multipler Metastasierung.

Nachfolgend sind die verstorbenen Patienten aufgelistet.

Tabelle 19: Verstorbene Patienten

Alter/ Geschlecht	Histologie MMHK	STADIUM MASAOKA	ÜBERLEBENMONATE	Todesursache
41/w	Kortikales Thymom	III	21	Metastasen
46/w	Kortikales Thymom	I	108	Myokarditis
42/m	Gemischt	IIb	11	MG-Krise
49/m	Karzinoid	-	28	Malignomrezidiv
65/m	Kortikales Thymom	IIa	<1	Lungenembolie
55/w	Präkortikal dominant	I	7	MG-Krise
45/w	Kortikales Thymom	III	72	-
56/w	Kortikales Thymom	III	24	-

4.1.9.1 Rezidive

Bei 4 (10 %) der thymektomierten Patienten handelte es sich um Rezidive, die nachfolgend dargestellt sind.

Tabelle 20: Rezidive

Diagnose	**1.OP**	**2.OP**	**Verlauf**
KortikalesThymom	1987	1993	WK-Metastasen,Chemoradiatio,Re-Operation
KortikalesThymom	1981	1986	Nachuntersuchung 1999
KortikalesThymom	1983	1990	Operation Lungenmetastasen:1992 verstorben
Karzinoid	1986	1990	Seminom (1982), 1992 verstorben

Die erste Patientin in der Tabelle litt seit Anfang 1987 unter einer MG. Sie wurde 1987 thymektomiert. Im Jahr 1992 wurde ein Rezidiv und eine subphrenische Metastase nachgewiesen. 1993 erfolgte die Zweitoperation, in der das Thymomrezidiv und die Milz entfernt worden sind. Konsekutiv wurde die Patientin 1995 einer Chemoradiatio unterzogen, 1997 wurde wegen einer Metastasierung eine Leberteilresektion durchgeführt. Sie verstarb 1999 wegen multipler Metastasierungen und Reoperationen.

Die zweite Patientin wurde 1981 thymektomiert. Im Jahr 1986 wurde in der Nachuntersuchung ein Rezidiv festgestellt und entfernt. Die Patientin ist zur Zeit der Datenerfassung rezidivfrei und am Leben.

Die dritte Patientin wurde extern wegen eines Thymoms 1983 operiert. Der Erstoperateur ging, laut Operationsbericht, von einer kompletten Resektion aus. Die Patientin wurde wegen eines Rezidivs und Metastasierung 1990 zuerst einer RT unterzogen und dann operativ im palliativen Sinn revidiert. Sie verstarb 1992 infolge der Metastasierung.

Der vierte Patient wurde 1986 thymektomiert, bei einem Rezidiv und Metastasen sowie einem nachgewiesenen Hodentumor. Der Patient wurde 1990 in palliativer Absicht revidiert (mittels medianer Sternotomie) und einer Radiotherapie unterzogen. Er verstarb 1992 infolge der Metastasierung des Zweittumors.

4.1.9.2 Univariate Analyse der Prädiktivfaktoren durch die Kaplan-Meier-Methode

Das Überleben und die Funktion der Überlebenswahrscheinlickeit der Patienten wurde mit der Methode von Kaplan-Meier errechnet.

Die Kaplan-Meier-Methode wird zur Errechnung des kumulativen Überlebens sowie zu dessen graphischer Darstellung verwendet. Diese Methode errechnet die kumulative Wahrscheinlichkeit des Überlebens zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier des Todes), für zensierte Fälle, die entweder keiner Nachuntersuchung zugänglich waren oder bis zu diesem Zeitpunkt am Leben sind. Wie haben die thymombedingte Letalität errechnet und auf einen Vergleich zur nicht-thymombediengten Letalität verzichtet, da einerseits die Fallzahl (n=40) und die Sterberate (n=6) zur statistisch adäquaten, separaten Auswertung des Überlebens gering sind und andererseits bei den Todesursachen eine Imbalance zu ungunsten der Thymome entstünde und damit keine realistische Bewertung der Überlebensfunktion vorgenommen werden kann.

Als potentielle Prädiktivfaktoren wurden die in der Literatur am häufigsten berichteten Faktoren betrachtet. Das Invasionsstadium nach Masaoka, die histogenetische Klassifikationen von Müller-Hermelink und die histopathologische Klassifikationen von Rosai, Levine, das Resektionsausmaß, die MG sowie das Alter wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Überleben der Patienten untersucht. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse der Unterschung der histogenetischen und histopathologischen Klassifikationen nachträglich im Sinne der Evaluierung der neuen WHO-Klassifikation verwendet werden können.

Nachfolgend sind die Kaplan-Meier-Kurven für n=40 dargestellt.

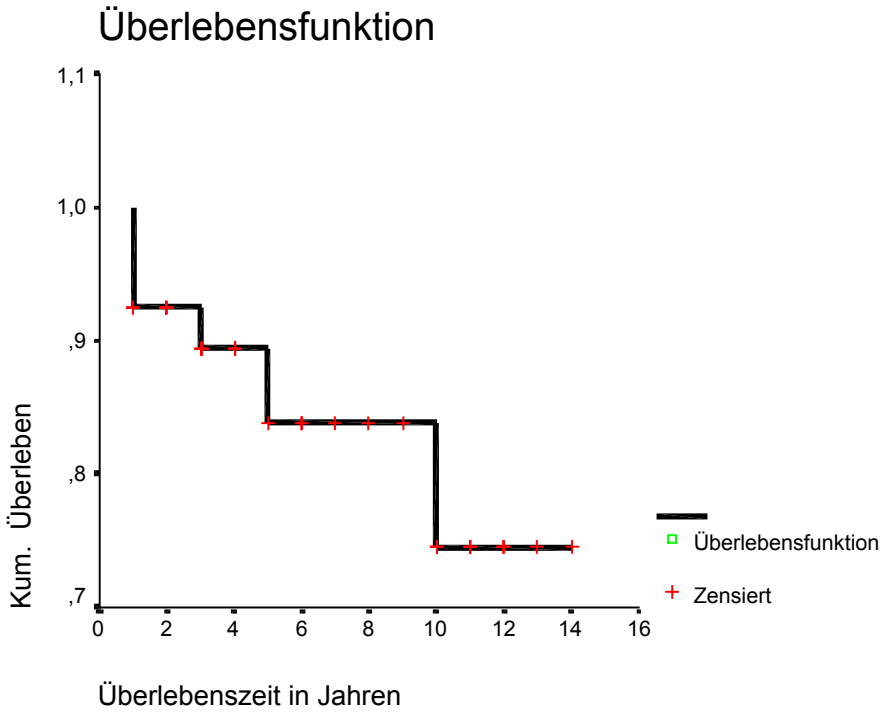

Abbildung 10. Kumulatives Überleben (n=40)

Die Kurve des kumulativen Überlebens bei 40 Patienten zeigt ein 3-Jahres-Überleben von 89 %, 5-Jahres-Überleben von 83 % und ein 10-Jahres-Überleben von 74 %. Der Mittelwert beträgt 12 Jahre mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 10-13 Jahren. Der Medianwert beträgt 4 Jahre. Es wurde dann in mehreren Schritten nach Unterteilung der o.g. Variablen in Subgruppen, ein Vergleich zwischen diesen Variablen mittels der Kaplan-Meier-Methode gezogen. Es wurde die Log-Rank-Methode verwendet, um die statistische Signifikanz der Subgruppen zu untersuchen.

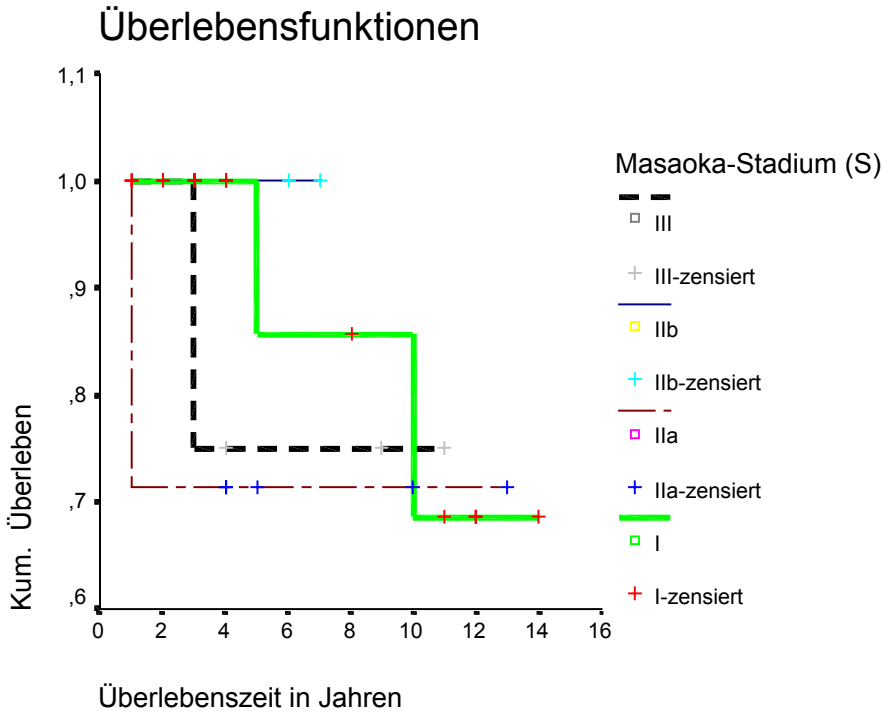

Abbildung 11. Der Einfluss des Masaoka-Stadiums auf das Überleben (n=32)

Die Kurve des Überlebens in Bezug auf das klinische Invasionsstadium zeigt eine deutliche Korrelation verschiedener Stadien zum Überleben. In der Literatur wird das Invasionsstadium einheitlich als ein relevanter prognostischer Faktor betrachtet.

Die Kurven zeigen eine deutliche Verkürzung des Überlebens bei Stadium IIa und III. Das Stadium-I zeigt ein kürzeres Überleben als IIb. Der Log-Rank-Test zeigte keine Signifikanz.

Ein Vergleich zwischen dem nicht-invasiven Stadium I und dem invasiven Stadium III zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede, obwohl der Kurvenverlauf eine Differenz im Überleben Zugunsten des nicht-invasiven Stadiums I anzeigt. Nach 10 Jahren kommt es auch im Stadium-I zu einer Reduktion der Überlebenswahrscheinlickeit .

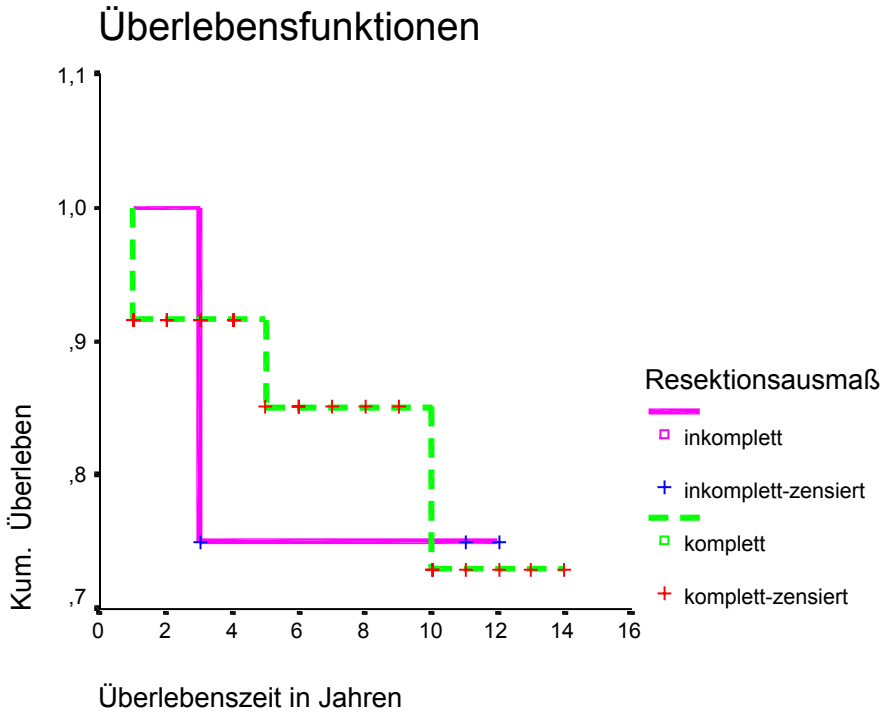

Abbildung 12. Einfluss des Resektionsgrades auf das Überleben (n=40)

Das Ausmaß der Resektion wird in der Literatur als relevant für das rezidivfreie und kumulative Überleben erachtet. Unsere graphische Präsentation zeigt paradoxerweise eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit in den ersten 2,5 Jahren für die inkomplett resezierten Thymome. Der Verlauf der Kurven ändert sich danach Zugunsten der radikalen Resektion. Es kommt zu einer Verkürzung der Lebenserwartung bei inkomplett resezierten Tumoren nach 5 Jahren. Die 10-Jahres-Kurve unterscheidet sich nur sehr gering. Angesicht der 5 unzensierten Fälle bei der Gruppe der radikalen Resektion, die nicht nur auf das Ausmaß der Resektion zurückzuführen ist, zeigt der Log-Rank-Test keine Signifikanz.

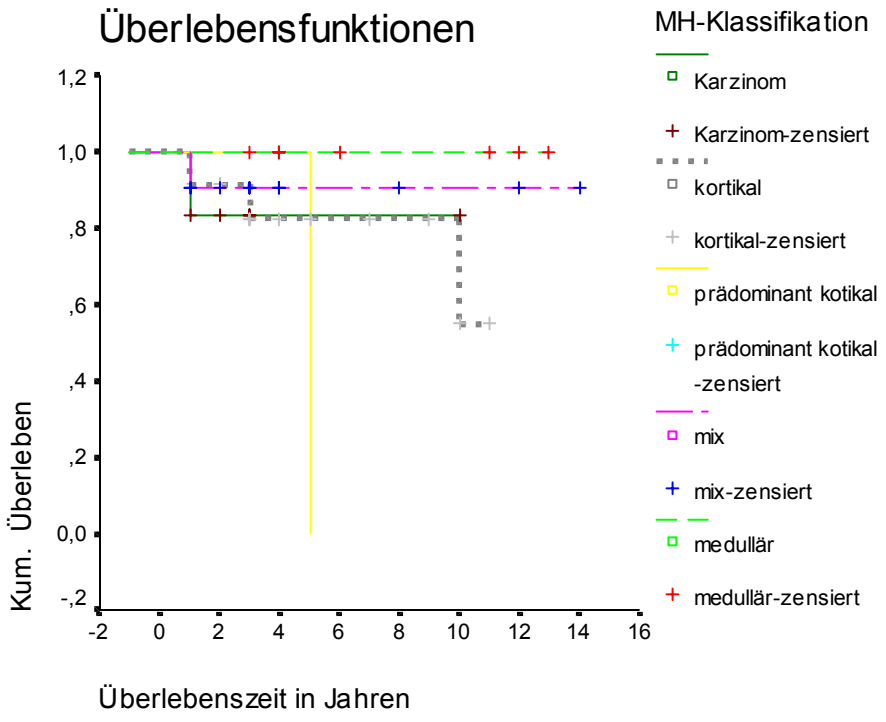

Abbildung 13: Einfluss der Müller-Hermelink- Klassifikation auf das Überleben (n= 38)

Wie in der Literatur mehrmals berichtet, ist das Überleben beim medullären Thymom am längsten. Die gemischten Thymome verhalten sich ähnlich, was die bisherigen Berichte über ihr benignes biologisches Verhalten bestätigt.

Die kortikalen Thymome haben eine kurze Überlebenskurve, die ihrer Invasivität entspricht. Die Thymuskarzinome weisen ein aggressives biologisches Verhalten auf.

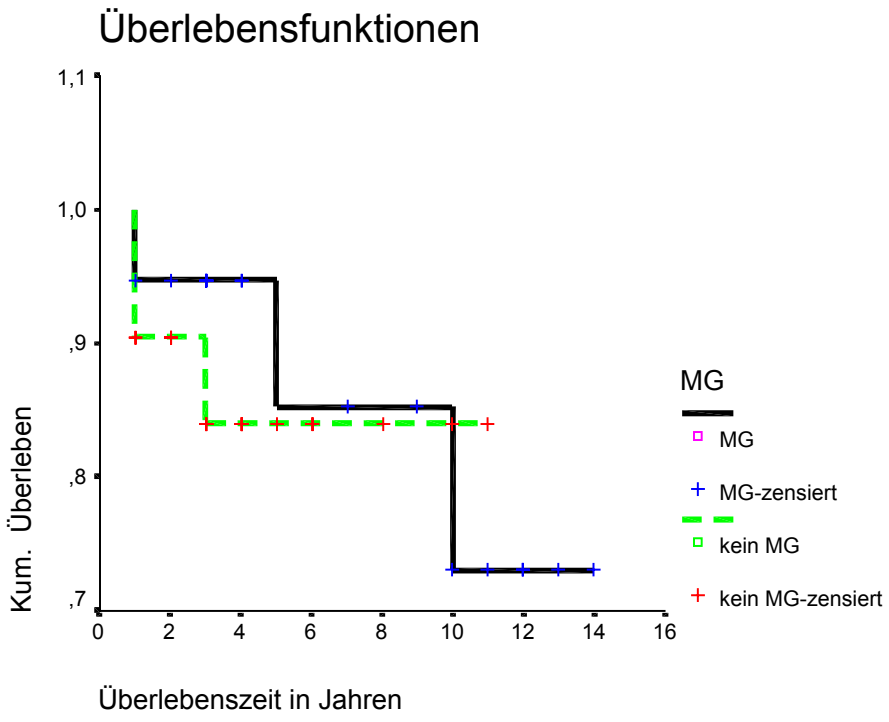

Abbildung 14. Der Einfluss der Myasthenia gravis auf das Überleben (n=40)

Patienten mit MG haben in den ersten 10 Jahren ein besseres Überleben als Patienten ohne MG. Der Verlauf der Erkrankung bei MG-Patienten ist in den ersten 10 Jahren besser. Dies ändert sich nach dem 10. Jahr. Der Log-Rank-Test zeigte keine Signifikanz. Eine definitive Aussage zum Einfluss der MG auf den Verlauf und in Beuzg auf das Überleben ist bisher nicht möglich.

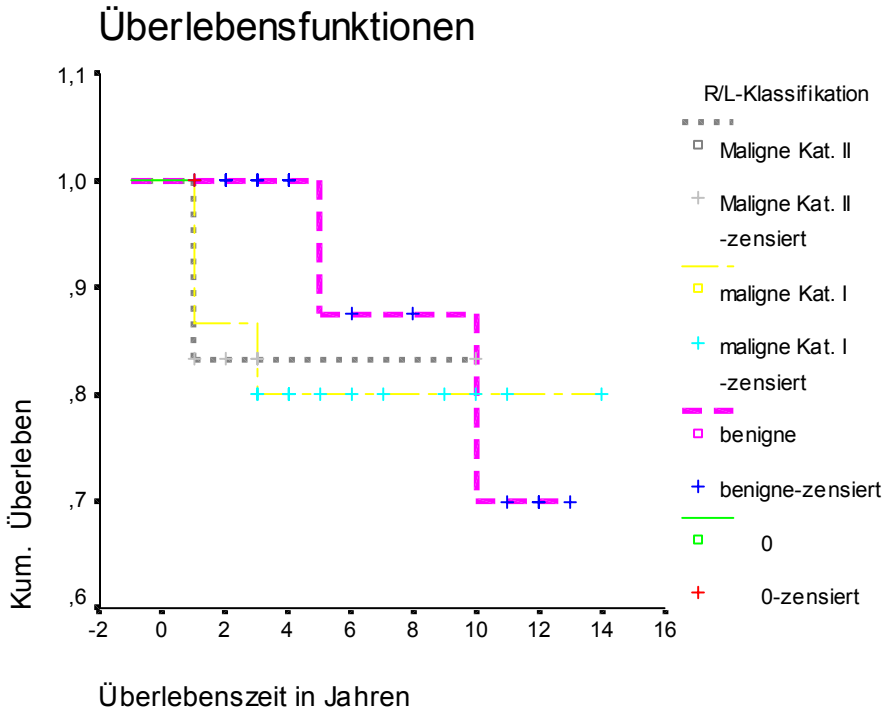

Abbildung 15: Einfluss der histolog. Klassifikation nach Rosai, Levine auf das Überleben (n=40)

Der Verlauf der Kurven zeigt eindeutig das bessere Überleben bei den benignen Thymomen. Der Log-Rank-Test zeigte keine Signifikanz.

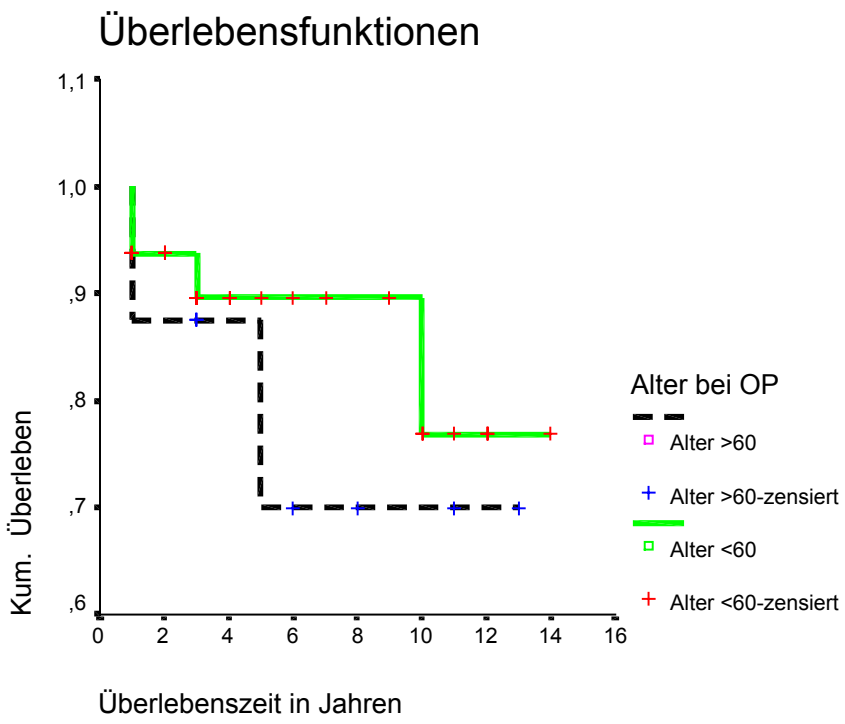

Abbildung 16. Einfluss des Alters bei OP auf das Überleben (n=40)

Das Alter bei der Thymektomie wird in der Literatur als ein prognostischer Faktor erwähnt. Der Verlauf der Kurven zeigt hier eine bessere Überlebenschance für Patienten unter 60. Die Differenz ist aber nicht signifikant.

Aufgrund der Zunahme der Komorbidität im Alter ist dieses Ergebnis zu erwarten und eine solide Schlussfolgerung nicht möglich.

4.1.9.3 Multivariate Analyse nach Cox-Regressionsmodel

Tabelle 21: Ergebnisse der MVA

Indikatoren	**Signifikanz**
Resektion	n.s.
Staging	n.s.
Histologie(MH)	n.s.
Histologie(RL)	n.s.
MG	n.s.
Alter	n.s.

4.2 Ergebnisse der systematischen Literaturanalyse

Die systematische Analyse ergab 191 Artikel aus der Literatur, die den im Methodenteil angegebenen Einschlusskriterien entsprachen. In einem zweiten Schritt wurden diejenigen Artikel selektiert, die als Volltext verfügbar waren. Weiterhin wurden die Publikationen nach den Schwerpunkten: Prognosefaktoren, Radiotherapie, Chemotherapie und den Leitartikeln differenziert. Die Thymektomie wird einheitlich als Therapie der ersten Wahl angesehen. Die Radiotherapie und die Chemotherapie wurden adjuvant und neoadjuvant im kurativen sowie im palliativen Ansatz bei invasiven Thymomen und Thymuskarzinomen angewandt.

Es gab keine Meta-Analysen zu dem Thema Thymome. Es wurden 9 Publikationen berücksichtigt, die explizit als „Übersichtsartikel“ (State of art, current therapy, leading article, natural history) bezeichnet waren. Damit kann ein chronologischer Überblick über die Schwerpunkte und Standards der Therapie der Thymome dargestellt werden, und die Konstanten und Veränderungen der Therapie können nachvollzogen werden.

In der Datenbank "Medline" gab es vier Publikationen, die explizit als "Review literature" verzeichnet sind. Eine Arbeit von der französischen Arbeitsgruppe SOR, die Standards und Therapieempfehlungen gibt, konnte nur als Zusammenfassung gefunden wurden, die Originalsprache ist französisch. Zwei weitere Publikationen befassen sich mit allen mediastinalen Tumoren (Strollo et al. 1999, Nakahara 1989). Alle drei wurden nicht berücksichtigt, da sie unseren Kriterien nicht entsprachen.

Es wurden 25 Artikel, die explizit die Prognosefaktoren untersucht haben, eingeschlossen. Alle Arbeiten wurden auf ihre Angaben über demographische Daten, statistische Verfahren und Schlussfolgerungen hin revidiert und als Tabelle dargestellt.

Bezüglich der Radiotherapie wurden 22 Artikel erfaßt, die den Kriterien konform waren. Die Kasuistiken wurden nicht berücksichtigt. Das Fehlen von genauen Angaben über das Bestrahlungsfeld, über die angewandte Bestrahlungsart-und technik war ein Grund zum Ausschluss.

Über die Chemotherapie wurden 31 Artikel eingeschlossen. Hier wurden Kasuistiken mitberücksichtigt, da aufgrund des experimentellen Charakters der ChT-Studien meistens kleine Fallzahlen vorhanden sind. Die Definition der kompletten und partiellen Remission musste der WHO-Definition entsprechen.

Die Ergebnisse des systematischen Rückblickes werden in zwei Abschnitten präsentiert. Zuerst wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Einteilung der Thymome und Thymuskarzinome inklusive relevanter Klassifikationen und Stagingsysteme dargestellt.

4.2.1 Aktueller Stand der Stagingsysteme und Klassifikationen der Thymome

4.2.1.1 Stagingsysteme

Die Analyse der Literatur ermöglicht einen chronologischen Überblick über die vorgeschlagenen Stagingsysteme. Wir haben die relevanten Klassifikationen, die sich dauerhaft bewährt und etabliert haben, selektiert und im Folgenden dargestellt.

Die erste Einteilung stammt von Bergh et al. (1978). Diese Klassifikation hob explizit die Invasion des Tumors in das umgebende Gewebe als einen Prädiktivfaktor hervor. Damit wurde versucht, dem paradoxen biologischen Verhalten der Thymome Rechnung zu tragen und ein klinisches System zum Staging zu ermöglichen.

Tabelle 22: Stagingsystem nach Bergh et al. (1978)

Stadium I	Intakte Tumorkapsel oder kapselinfiltratives Wachstum
Stadium II	Perikapsuläres Wachstum in das Fettgewebe
Stadium III	Infiltratives Wachstum in angrenzende Organe (z.B. Perikard, Pleura)

Dieses Stagingsystem wurde mehrmals modifiziert z.B. durch Wilkins und Castlemann (1979).

Im gleichen Zeitraum publizierte die Arbeitsgruppe Rosai, Levine (1976) und später Levine, Rosai (1978) eine auf histopathologischen Kriterien basierende Einteilung der Thymome in benigne und maligne Subtypen. Diese Klassifikation stellt eine Beziehung zwischen den histopathologischen Kriterien und der Invasivität der Thymome her.

Tabelle 23: Rosai, Levine (1976), Levine, Rosai (1978), Suster, Rosai (1991)

Benigne Thymome:
nicht-invasive Thymome
Histologisch benigne Epithelzellen, ohne Infiltration in die Umgebung
Maligne Thymome, Kategorie I:
Invasive Thymome
Histologisch benigne Epithelzellen mit Invasion in die Kapsel/ Metastasen
Maligne Thymome, Kategorie II:
Niedrig maligne Karzinome**:** Epidermoidzysten, Basaloidkarzinome
Hoch maligne Karzinome: klarzellige, kleinzellige Karzinome, Karzinoide

Der entscheidende Beitrag wurde aber von der Arbeitsgruppe um Masaoka (1981) erbracht. Die Klassifikation erfordert das Urteil des Chirurgen über den makroskopischen Situs und die Beurteilung des Pathologen über den mikroskopischen Invasionsgrad.

Tabelle 24: Klinisches Staging nach Masaoka et al. (1981)

Stadium I
Makroskopisch komplett kapselbegrenzter Tumor
Mikroskopisch keine Kapselinfiltration
Stadium II
Makroskopische Infiltration ins umgebende Fettgewebe/ in die mediastinale Pleura
Oder mikroskopische Kapselinfiltration
Stadium III
Makroskopische Infiltration in Nachbarorgane: Perikard, Lunge, große Gefäße
Stadium IV
a-Pleurale/ perikardiale Dissemination
b-Lymphogene/ hämatogene Metastasen

Das Invasionsstadium wird vom Operateur nach der Inspektion des Situs festgelegt. Es wird durch den Pathologen nach Bewertung des Präparates präzisiert und eingeordnet. Die Einteilung nach Masaoka differenziert im Gegensatz zu Bergh zwischen makroskopisch gekapselten Tumoren und den Tumoren mit mikroskopischer Infiltration der Kapsel. Sie unterscheidet weiterhin zwischen mikroskopischer Infiltration „in“ die Kapsel und makroskopischer Invasion in das umgebende Gewebe im Stadium II, wobei bei Bergh et al. das Stadium II als Invasion „durch“ die Kapsel in das umgebende Gewebe definiert ist. Die Masaoka-Einteilung hat sich in der klinischen Praxis, wo die Frage nach der Invasivität des Thymoms entscheidend für die weitere adjuvante Therapie ist, weitgehend bewährt und gehört damit zu den internationalen Standards. Es ist hervorzuheben, dass die Masaoka-Einteilung explizit für Thymome anzuwenden ist und eine Klassifizierung der Karzinome mit Hilfe dieser Klassifikation nicht vorgenommen wird.

Eine andere Klassifikation ist die GETT-Klassifikation nach der French Study Group on Thymic Tumours (1991). Diese Klassifikation wird außerhalb des französischen Sprachraumes selten verwendet.

Der Schwerpunkt ist die Radikalität der Resektion in Bezug auf das Stadium. Als lokal invasive Thymome gelten die Stadien II und III. Stadium IV schließt lokoregionale sowie Fernmetastasen ein. Dadurch wird a posteriori die Kombination aus dem Ausmaß der Resektion und dem histologischen Gutachten zur Beurteilung der Prognose verwendet. Gegenüber der Masaoka-Klassifikation ist dies als ein Vorteil bei der Entscheidungsfindung bezüglich der adjuvanten Therapie anzusehen. Eine vergleichende Arbeit ergab eine Konkordanz von 88 % zwischen den beiden Klassifikationen (Cowen et al. 1995). Leider hat sich dieses System bisher international nicht etablieren können.

Tabelle 25: Staging-System GETT (1991)

Stadium I
a-komplett kapselbegrenzter Tumor, komplette Resektion
b -mikroskopisch kapselbegrenzt, komplette Resektion, mediastinale Adhäsionen
makroskopisch: potentielle Kapselinfiltration
Stadium II
invasiver Tumor, komplette Resektion
Stadium III
a-invasiver Tumor, komplette Resektion
b-invasiver Tumor, Biopsie
Stadium IV
a-periphere pleurale oder supraklavikuläre Metastasen
b-Fernmetastasen

4.2.1.2 Histologische Klassifikationen

Die histologische Klassifikation der Thymome ist bis dato ein wichtiger Schwerpunkt der Diskussionen über die Thymome in der Literatur. Entsprechend haben wir in unserer Analyse der Literatur Publikationen mit dieser Fragestellung fokussiert. Nachfolgend wird nach einer kurzen Einleitung ein chronologischer Überblick über die relevanten histologischen Klassifikationen gegeben.

Die Thymome zeigen unterschiedliche zelluläre und strukturelle Differenzierungsmuster. Die zytologische Architektur, der Grad der Differenzierung sowie die Zusammensetzung der Zellkomponenten sind die Grundlage der Beurteilung. Die zellulären Komponenten der Thymome sind originäre epitheliale Zellen und Lymphozyten. Die epithelialen Thymuszellen werden als die maligne Komponente der Thymome und der Thymuskarzinome angesehen. Die Lymphozyten werden heute als benigne Komponente betrachtet. Wenn auch einige histologische Subtypen größeres malignes Potential besitzen, ist die Invasivität der Tumore aber entscheidend für die Prognose (Salyer, Eggleston 1976, Batata et al. 1974, Bernartz et al.1973).

Anfänglich wurden die Thymome bezüglich der Prädominanz von lymphozytären oder epithelialen Komponenten und der zellulären Differenzierung eingeteilt (Lewis et al. 1987, Verley, Hollman 1985, Salyer, Eggleston 1976, Bernartz et al. 1973). In den beiden ersten Systemen hatten die epithelialen Komponenten eine größere Tendenz zur Invasion und schlechteren Prognose.

Tabelle 26: Histologische Klassifikation nach Bernartz et al. 1973

Prädominant lymphozytär
Gemischt lymphoepithelial
Prädominant epithelial
Spindelzellen

Rosai, Levine et al. (1976, 1978) und Rosai, Suster et al. (1991) teilten die Thymustumoren in eine benigne, nicht-invasive Gruppe und in eine maligne, invasive Gruppe, die in Kategorie I (maligne Thymome) und Kategorie II (Karzinome) unterteilt wurde.

Die Ergebnisse der histochemischen und immunologischen Studien zeigten, dass Thymome und Thymuskarzinome rein epithelialer Herkunft sind (Loehrer 1993, Laurioloa et al. 1981). Die Arbeitsgruppe um Müller-Hermelink aus Würzburg schlug 1985 eine neue Klassifikation für Thymome und Thymuskarzinome vor. Die neue histogenetisch begründete Klassifikation teilt die Tumoren nach der Dominanz der epithelialen Untergruppen in medullär, kortikomedullär, prädominant kortikal, kortikal und in gut differenzierte Karzinome und Karzinome verschiedener Genese ein (Marino, Müller-Hermelink et al. 1985, Kirschner, Müller-Hermelink 1989). Unter den vorgeschlagenen Subgruppen der Thymome zeigen kortikale Thymome eine größere Invasivität und Rezidivhäufigkeit (Loehrer 1993). Kornstein et al. konnten 1988 die potentielle Invasivität von kortikalen Thymomen bestätigen. Einige Arbeitsgruppen berichteten, dass diese Klassifikation ein unabhängiger Prädiktivfaktor des Überlebens bei Thymomen ist (Lardinois et al. 2000, Schneider et al. 1997, Quintanilla-Martinez et al. 1994, Pescarmona et al. 1990).

Tabelle 27: Histogenetische Klassifikation nach Marino u. Müller Hermelink et al. (1985)

1- Medulläre Thymome
2-Kortiko-medulläre Thymome
3-Prädominant kortikale Thymome
4-Kortikale Thymome
5-Gut differenzierte Thymuskarzinome (GDTK)
6-Thymuskarzinome verschiedener Differenzierung

Die Literaturanalyse ergab, dass die Müller-Hermelink-Klassifikation und das Rosai, Levine-System am häufigsten in der letzten Dekade des vergangenen Jahrhunderts verwendet wurden. In der folgenden Gegenüberstellung der beiden Klassifikationen wird die Verbindung der histogenetischen mit den klinisch-histopathologischen Komponenten aufgezeigt und damit ihre Bedeutung für die umfassende Bewertung der Thymome unter einem klinischen Aspekt nachhaltig betont.

Tabelle 28: Vergleich der Thymom-Klassifikationen von Rosai u. Levine (1976) bzw. Levine u. Rosai (1978) und der sog. histogenetischen Klassifikation nach Marino u. Müller-Hermelink

Rosai u. Levine	**Müller-Hermelink**
Gutartige Thymome	Medulläre Thymome
	Kortiko-medulläre ("*composite*") Thymome
Maligne Thymome, Kategorie I	Prädominant kortikale ("*organoid*") Thymome
	Kortikale Thymome
	Gut differenzierte Thymuskarzinom
Maligne Thymome, KategorieII	Thymuskarzinome verschiedener histologischer
	Differenzierung

Die Rolle der vorherrschenden Zelltypen wurde längere Zeit als ein relevanter Faktor betrachtet. Das Verhältnis zwischen epithelialen Zellen und den Lymphozyten wurde als ein wichtiges Merkmal des biologischen Verhaltens angegeben, um die Invasivität zu bewerten (Salyer, Eagleston 1967, Bernartz 1961). Kornstein konstatierte 1995, dass die Dominanz eines Zelltypes keine Signifikanz als prognostischer Faktor besitzt. Die in der Literatur berichtete Überlebensrate soll in der folgenden Tabelle präsentiert werden.

Tabelle 29: Die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten epithelialer Thymustumoren (Literaturdaten)

	Überlebensrate	
Autoren	**5 Jahre**	**10 Jahre**
Bernartz et al. (1961))	63, % (55/87)	50,0 % (23/46)
Masaoka-Stadium I	196,2 % (25/27)	66,7 % (8/12)
Masaoka-Stadium II	85,7 % (6/7)	60,0 % (3/5)
Masaoka-Stadium III	69,6 % (16/23)	58,3 % (7/12)
Masaoka-Stadium IV	50,0 % (2/4)	0 % (0/2)

Die Analyse der aktuellen Literatur zeigt einen Kompromiss in der Frage der histologischen Klassifikation der Thymome. Im Jahr 1999 wurde in zwei internationalen Symposien über die definitive Nomenklatur und Klassifikation der Thymome kontrovers diskutiert (Leiden und Neapel, Marx, Müller-Hermelink 1999). Die WHO-Kommission unter der

Leitung von Juan Rosai hat für die Thymome eine neue Klassifikation vorgeschlagen. Sie teilt insgesamt die epithelialen Thymustumoren in drei Typen: A, B und C. Die Gruppe A beinhaltet die epithelialen Zellen mit spindelförmigen oder ovalen Zellen. Die Gruppe B beinhaltet Zellen in dentritischer oder epitheloider Form. Die Gruppe B wird nach der steigenden Ratio der epithelialen und lymphozytären Komponenten und nach der Rate der Zellatypien in drei Untergruppen B1/ B2/ B3 geteilt. Thymome, die beide Zellformen kombinieren, werden als AB klassifiziert. Die Gruppe C besteht aus nicht-organotypischen Karzinomen des Thymus. Müller-Hermelink und Marx haben 1999 versucht, die neue Klassifikation zu ihrer eigenen Klassifikation in Beziehung zu setzen. Im Folgenden wird diese Relation der drei Einteilungen dargestellt.

Tabelle 30: Vergleich der Thymom-Klassifikationen von Levine u. Rosai (1978), der sog. histogenetischen Klassifikation nach Marino u. Müller-Hermelink (1985) und der WHO-Klassifikation (1999).

Rosai u. Levine	**Müller-Hermelink**	**WHO**
Gutartige Thymome	Medulläre Thymome	A
	Kortiko-medulläre ("*composite*") Thymome	AB
Maligne Thymome, Kategorie I	Kortikale Thymome	B1
	Prädominant kortikale ("*organoid*") Thymome	B2
	GutdifferenzierteThymuskarzinome	B3
Maligne Thymome, Kategorie II	Thymuskarzinome verschiedener histologischer Differenzierung	C

Das biologische Verhalten der Thymome ist nach den etablierten onkologischen Kriterien für benigne und maligne Tumoren nicht beurteilbar. Durch die histologischen Veränderungen wie *die Zellatypie, die Mitoserate, das Differenzierungsmuster* allein kann das Verhalten nicht vorausgesagt werden (Wilkins et al. 1999). In Anlehnung an die Empfehlungen von Otto aus dem Jahr 1998 werden wir die Subgruppen der Klassifikation nach Marino, Müller-Hermelink (1985) unter dem Prädikat benigne und maligne der Kategorie I und II, definiert nach Rosai, Levine (1976 bzw. 1978) darstellen. Man kann damit den klinisch-prognostischen und therapeutischen Aspekten der Thymome gerecht werden.

Nichtinvasive oder benigne Thymome (Rosai u. Levine 1976):

Medulläre und Mischthymome (Müller-Hermelink 1985)

Hierbei handelt es sich um gekapselte Thymome oder „*circumscribed thymomas*“. Infiltrationen der benachbarten Strukturen liegen nicht vor. Sie sind durch das Fehlen zellulärer Atypien gekennzeichnet (Rosai u. Levine 1976, Müller-Hermelink et al.1985).

Die Thymomzellen sind überwiegend spindelförmig differenziert. Sie haben uniforme, länglich ovale Kerne mit kleinen Nukleoli und einem schmalen Zytoplasmasaum. Mitosen sind selten. Epidermoide Differenzierungsmuster oder Hassal-Körperchen fehlen. Das Tumorgewebe ist von wenigen Lymphozyten durchsetzt. Man findet eine Kompartimentierung von Tumorgewebe und tumor-assoziierten Lymphozyten. In der Immunhistologie der Thymome findet sich ein komplexes Profil der Keratinozyten. Alle Thymome koexprimieren epitheliale (CK 8,18,19) und stratifizierungsspezifische Zytokeratine (CK 5/14/15/17). Fukai et al. (1993) fanden in nahezu allen Thymomen die Zytokeratine 8,13,16,19. Die medullären Thymome zeigen eine Prädominanz von CK 14. Medulläre Thymome sind seltener als kortikale Thymome (Otto 1998). Noch seltener sind kortiko-medulläre Thymome mit medullärer Prädominanz. Müller-Hermelink et al. berichteten 1986 von 3 medullären Thymomen und 4 prädominant medullären Mischthymomen in einem Kollektiv von 58 Fällen. Bezüglich der Zahlen werden wir uns auf dieses Kollektiv beziehen.

Die Prognose der medullären Thymome soll nach Marino, Müller-Hermelink (1985) im Vergleich zu den anderen Tumortypen sehr gut sein.

Invasive oder maligne Thymome Kategorie I (Rosai u. Levine 1976):

Kortikale und prädominant kortikale Thymome (Müller-Hermelink 1985)

Diese Gruppe ist durch minimale Zellatypien, Kapseldurchbrüche und lokale Infiltration charakterisiert.

Die Tumoren zeigen eine trianguläre Lobulierung. In den meisten Präparaten werden als typische und differentialdiagnostisch relevante Strukturen die perivaskulären Spalträume vorgefunden. Die epithelialen Tumorzellen sind z.T. palisadenartig um die perivaskulären Spalträume formiert. Die Zellen enthalten große Zellkerne mit z.T. prominenten Nukleoli. Zellverbände mit unscharfen Zellgrenzen scheinen „nicht-kohäsiv“ zu sein, aber in immunhistologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass feine Zytoplasmafortsätze retikulär verbunden sind. Man findet bei diesen Tumoren eine Assoziation kleiner, blasenartiger Lymphozyten, die immunphänotypisch den kortikalen Lymphozyten entsprechen. Die funktionelle Bedeutung dieser Lymphozyten ist nicht geklärt (Otto 1998). Diese Tumoren zeigen häufiger als medulläre Thymome Infiltrationen des fibrösen Kapselgewebes und des parathymischen Weichteilgewebes bzw. der angrenzenden Organstrukturen. Bezüglich der Immunhistologie findet sich bei den kortikalen Thymomen eine Prädominanz von CK 5, 15. Eine lokale Expression von CK 6 ist typisch. Fukai et al. (1993) fanden eine vermehrte Expression von CK 13.

In prognostischer Hinsicht zeigen diese Tumoren einen deutlich schlechteren Verlauf als die medullären Tumoren (Kirschner et al. 1989, Kirschner u. Müller-Hermelink 1989, Pescarmona et al. 1990, Kuo et al. 1993, Quintanilla-Martinez et al. 1994, Close et al. 1995, Otto 1998). Dabei korreliert die schlechtere Prognose mit dem Ausmaß der Kapselinfiltration.

Invasive oder maligne Thymome Kategorie II (Rosai u. Levine 1976):

4.2.1.3 Organotypische Karzinome (Marino, Müller-Hermelink 1985)

Gut differenzierte Thymuskarzinome

In den Jahren 1989 und 1992 haben Kirchner und Müller-Hermelink bzw. Kirchner et al. einen organotypischen Thymustumor von niedrigem Malignitätsgrad als gut differenziertes Thymuskarzinom beschrieben. Diese Tumorform kann hinsichtlich des geringen malignen Potentials der Kategorie I nach Levine und Rosai (1978) zugeordnet werden.

Allerdings ist die Eigenständigkeit dieses Karzinoms als Entität nicht allgemein akzeptiert (Kornstein et al. 1988, 1992, 1997, Shimosato 1994). Das gut differenzierte Thymuskarzinom manifestiert sich im mittleren und höheren Alter (14–76 Jahre in der Serie von Kirchner et al. 1992). Anders als bei den nicht-organotypischen Karzinomen sind GDTK häufiger mit Myasthenia gravis assoziiert. Die Rezidivrate ist hoch. Kirchner et al. (1992) fanden bei 80 % der Fälle eine Infiltration des parathymischen Gewebes. Die Zellen sind klein, das Zytoplasma ist hell, oxy- oder basophil. Die Zellkerne sind oval und unregelmäßig gekerbt . Mitosen sind häufig. Tumorassoziierte Lymphozyten sind insgesamt wenig nachweisbar. Es sind eher kleine, reife T-Lymphozyten.

Bezüglich der Immunhistologie unterscheiden sich alle Thymuskarzinome von den Thymomen in der zusätzlichen Expression von CK 18 (Fukai et al. 1993), was neben anderen Keratinozyten spezifisch für das Karzinom sein soll.

4.2.1.4 Nicht-organotypische Karzinome

Diese Gruppe ist durch eindeutige zytologische Kriterien der Malignität, durch ein invasiv destruierendes Wachstum und durch hämatogene und lymphogene Metastasierung gekennzeichnet. Die Karzinome kommen häufig in heterogener Zusammensetzung vor, so dass eine klare Grenzsetzung nicht immer möglich ist. Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt bei 48 Jahren (Otto 1998). Männer sind im Verhältnis 2:1 häufiger betroffen. Diese Karzinome sind selten mit Myasthenia gravis assoziiert (Wick, Rosai 1990, Kornstein 1995). Die von Rosai und Suster (1991) eingeführte Teilung der Karzinome in niedrig maligne und hoch maligne ist bisher gültig.

Tabelle 31: Einteilung der Thymuskarzinome

Karzinome mit niedrigem Malignitätsgrad:
Plattenepithelkarzinome
Mukoepidermoid Karzinome
Basaloide Karzinome
Karzinome mit hohem Malignitätsgrad:
Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinome
Undifferenziert/anaplastische Karzinome
Sarkomatoide Karzinome
Klarzellige Karzinome

Neuroendokrine (Karzinoide) Tumore (NT)

Neuroendokrine Tumore (NT) wurden erstmals als eigenständige Entität 1972 von Rosai u. Higa in Details definiert. Es handelt sich um sehr seltene Tumoren (Otto u. Hüsselmann 1976, Otto et al. 1977 und 1998). Auch in der Literatur findet man Einzelkasuistiken (Löwenthal et al. 1974, Huntrakoon et al. 1984, Kuo 1994). Wick et al. (1980, 1982) fanden im Material der Mayo Clinic zwischen 1953 und 1978 unter 173 Mediastinaltumoren 7 (4 %) Karzinoide.

Unter klinischen Aspekten können NT in drei Klassen unterteilt werden:

1. Zufallsbefunde
2. Tumore mit lokaler Symptomatik: präkordialer Schmerz, Einflußstauung und Herzrythmusstörung.
3. Systemisch-endokrine Manifestation: MEN I/ MEN II oder in etwa 34 % als paraneoplastische Endokrinopathie in Form eines ektopen ACTH-Syndroms.

Das Geschlechtsverhältnis liegt bei 3:1 (m:w). Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung liegt zwischen 40–50 Jahren. Etwa die Hälfte aller NT sind von einer derben Kapsel begrenzt. Es sind solide, grau-weiße Tumoren, die septiert und von herdförmigen Nekrosen und Hämmorrhagien, sowie kalkigen Inkrustationen durchsetzt sein können. Der Begriff des Karzinoids wird allmählich durch den der NT ersetzt (Otto 1998). Man geht davon aus, dass die Zellen des neuroendokrinen Systems terminale Differenzierungen ortsständiger „Stamm“-Zellen sind. Histologisch werden die neuroendokrinen Tumoren unterteilt in (Rosai et al. 1976, Wick u. Rosai 1990 a, b):

1. Gut differenzierte Karzinome (Grad I, typische Karzinoide)
2. Intermediär differenzierte Karzinome (Grad II, typische Karzinoide)
3. Kleinzellige Karzinome vom oat-cell-typ (Grad III, niedrig differenzierte Karzinoide)

In den NT können konstant Chromogranin A und C, Enolase, S-100 Protein und PGP 9.5

vorkommen, die alle in diversen Studien als spezifische Marker bestimmt werden konnten (Otto 1998). Differentialdiagnostisch kommen mediastinale Paragangliome, spindelzellige Thymome, Seminome oder Metastasen in Frage.

Die NT sind maligne Tumoren (Caceres et al. 1998). Etwa 60 % zeigen eine Infiltration angrenzender Thoraxorgane. In über 50 % findet man mediastinale und zervikale Lymphknotenmetastasen (Levine u. Rosai 1978). Was die Frage der Rezidive betrifft, konnten Otto et al. (1998) zeigen, dass unter den 25 NT, die seit 1976 aus dem Schrifttum zusammengestellt wurden, trotz radikaler operativer Tumorentfernung in 11 Fällen (44 %) sowohl lokale Rezidive mit örtlicher Lymphknotenmetastasierung als auch hämatogene Fernmetastasen auftraten, und zwar in einem Zeitraum zwischen 1 ½ und 14 Jahren (Otto u. Hüsselmann 1976). Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde mit 65,4 % und die 10-Jahres-Überlebensrate mit 46,2 % angegeben.

Differentialdiagnosen : Andere Thymusneubildung

Thymushyperplasie

Als wichtiger differentialdiagnostischer Befund der mediastinalen Raumforderungen ist die Thymushyperplasie zu erwähnen. Aufgrund morphologischer Befunde werden zwei Formen der Thymushyperplasie unterschieden:

1. die numerische („true“) Hyperplasie
2. die lymphofollikuläre Hyperplasie, die im Zusammenhang mit Myasthenia gravis ausführlicher besprochen wird (Hoffman et al. 1984, 1987,1990).

Diese Formen der Hyperplasie sind histologisch regelrecht strukturierte Vergrößerungen ohne erkennbare Ursache. Hinsichtlich einer Thymusmegalie ist eine klare Unterscheidung nur mit statistischen Mitteln möglich: Kendall et al. (1980) sprechen von einer Hyperplasie, wenn altersabhängige Gewichte zwei Standardabweichungen über dem altersabhängigen mittleren Gewicht liegen.

Gelegentlich führt die Megalie zu lokalen Beschwerden mit Dyspnoe, Stridor, retrosternalen Schmerzen. Eine obere Einflußstauung ist selten. Die Therapie mit Kortikoiden, unter der es zur Reduktion der Thymusmasse kommen kann, ist aus der Sicht der Pathologen problematisch, da es kortikoidsensitive Karzinome geben kann (Otto 1998). Es muss auf jeden Fall eine histomorphologische Klärung mittels mediastinoskopischer Intervention folgen (Hoffman et al. 1990).

Zwischen 3–24 Monaten nach einer Chemotherapie kann es zu einer Rebound-Hyperplasie kommen (Otto 1998). Die Hyperplasie nach Chemotherapie wird als ein immunologisches Rebound-Phänomen interpretiert (Cohen et al. 1980, Kissen et al. 1987). Es ist für die klinische Ebene wichtig, davon Notiz zu nehmen, um bei Patienten eine Fehlinterpretation und eine damit verbundene Eskalation der Maßnahmen und deren negative prognostische Konsequenzen zu verhindern. Es sollte (Otto 1998) im gegebenen Zusammenhang immer eine bioptische Abklärung erfolgen.

4.2.2 Thymuszysten

Zur Differentialdiagnose gehören die Thymuszysten. Sie sind als primär im Thymus lokalisierte Zysten seit langem bekannt. Ihre Pathogenese ist aber umstritten (Bailey 1977). Die zervikalen Thymuszysten sind zu 70 % linksseitig, bei 23 % rechtsseitig und zu 7 % medial bzw. pharyngeal lokalisiert (Guba et al. 1978). Mikal (1984) fand unter 47 zervikalen Zysten folgende Lokalisationen: 25 bronchial, 12 thyreoglossal, 8 thyreoidal, 1 intranthymisch, 1 parathyreoidal. Die Thymuszysten sind meistens asymptomatisch. Selten wurde über retrosternale Schmerzen oder Ösophaguskompression berichtet (Suster u. Rosai 1992).

4.2.3 Chirurgie

4.2.3.1 Indikation zur Thymektomie

Der Nachweis oder der Verdacht eines Thymoms stellten die absolute Indikation zur Thymektomie dar. Die Myasthenia gravis ist bei Progress trotz adäquater Medikation eine weitere Indikation. Die Thymektomie dient hier zur therapeutischen Ausschaltung autoimmuner Quellen der Erkrankung mit oder ohne Thymom. Bei okulärer MG in Progress in eine generalisierte Form ist die Thymektomie der entscheidende Schritt in der komplexen Therapie.

Andere Formen von autoimmunen Syndromen, die mit MG assoziiert auftreten, zeigten nach der Thymektomie keine Besserung (Givel et at.1990).

4.2.3.2 Zugänge

Das Ziel der Thymektomie ist eine vollständige Entfernung des Thymus und des parathymischen Fettgewebes. Die Auswahl des optimalen Zuganges ist daher ein wichtiges Moment der präoperativen Phase.

Der Begriff Thymektomie beinhaltet verschiedene Techniken der Entfernung der Drüse. Eine einfache Thymektomie, d.h. die Exzision des Thymus mit seiner Kapsel, unterscheidet sich von einer erweiterten Operation, bei der neben der Resektion des Thymus das umgebende mediastinale Fettgewebe vom unteren Pol der Schilddrüse bis zum Diaphragma, vom rechten bis zum linken Lungenhilus, entfernt wird. Die Klinik, der Verdacht auf ein Thymom und die Risikofaktoren beeinflussen die Entscheidung zum Ausmaß des Eingriffs. Bei Thymomen und Thymuskarzinomen muss prinzipiell die erweiterte Thymektomie mittels einer medianen Sternotomie durchgeführt werden. Anders bei Thymektomie wegen MG, wo der Nachweis eines Tumors nicht Voraussetzung ist und die Zugänge je nach Lokalisation des Tumors variieren können.

Die Zugangswege zum Mediastinum sind folgende:

1.KONVENTIONELL

komplette mediane Sternotomie

2. ALTERNATIV

longitudinale inkomplette Sternotomie nach T-Inszision, longitudinale Sternotomie nach submammärer beidseitiger Thorakotomie

Anterolaterale Thorakotomie, posterolaterale Thorakotomie, horizontale Thorakotomie und Sternotomie, transzervikaler und thorakoskopischer Zugang.

Die Mehrheit der Autoren bevorzugt die konventionelle mediane Sternotomie (Wright 1999, Merlini u. Clark 1990, Masaoka et al. 1996). Diese Technik erlaubt einen totalen

Zugang zum vorderen Mediastinum und ermöglicht zugleich die ausreichende Exploration der kaudalen Halspartie, wodurch erst eine komplette Entfernung des Thymus durchgeführt werden kann.

Die Vorteile der transsternalen Thymektomie sind: Darstellung des gesamten Thymus einschließlich des dystopen Gewebes, totale Extirpation, gute Präparation von Fettgewebe und Gefäßen und Vermeidung der Residuen (Wright 1999, Mulder et al. 1996).

Die transzervikale Thymektomie wird eher in der Therapie von MG und nicht primär von Thymomen angewandt. Einige Zentren, die sich auf die multimodale Behandlung von MG spezialisiert haben, machen davon Gebrauch. In den meisten Fällen ist ein präoperativer Nachweis eines Tumors nicht möglich und auch nicht obligat. Ferguson (1996 und 1999) und Bril et al. (1998) berichteten über die gleiche komplette Remissionsrate von 44,2 % als Langzeitresultat von 4,8 Jahren im Vergleich mit medianer Sternotomie. Die Voraussetzung für die Wahl dieser Technik ist eine sorgfältig ausgesuchte und gut vorbereitete Patientengruppe.

Einige Autoren beginnen bevorzugt mit einem transzervikalen Zugang, um dann bei Bedarf zu einer Sternotomie zu konvertieren (Rosenberg et al. 1983). LoCicero Jr. IIIrd berichtete 1996 von der Kombination mit einer partiellen Sternotomie bei einer Patientengruppe mit Myasthenia gravis.

4.2.3.3 Thorakoskopische Thymuschirurgie

Mit der allmählichen Etablierung der laparoskopischen und thorakoskopischen Verfahren in der Chirurgie seit ca. 10–12 Jahren wird auch in der Thymuschirurgie die minimal invasive Thymektomie bei sehr sorgfältig ausgesuchten Patienten als eine ergänzende Möglichkeit in Betracht gezogen. Das Spektrum der thorakoskopischen Verfahren erweitert sich

zusehends, so dass auch größere Eingriffe mit dieser Technik durchgeführt werden können (Roviaro et al. 1996). Die bisherigen Indikationen der Thorakoskopie wie benigne pleurale Tumoren, lokalisierte Mesotheliome, persistierende Pleuraergüsse, Pyothorax, Chylothorax werden durch Thymektomie bei MG und mediastinale Raumforderungen ergänzt (Roviaro et al. 2000 u. 1994, Rückert et al. 1999, Ando et al. 1996). Das Verfahren kann bei unklaren mediastinalen Befunden als minimal invasiver Zugang benutzt werden (Hutter et al. 1998, Yim AP 1996). Es liegen Berichte über Erfahrungen mit subxiphoidaler, video-assistierter Medianoskopie vor, die in Ergänzung zum transzervikalen Zugang die kaudalen Partien des Thymus besser zugänglich machen.

Das Verfahren bietet generell eine technische Möglichkeit zur Thymektomie bei Thymomen. Da aber ein evidenter Vorteil gegenüber dem Goldstandard der medianen Sternotomie bezüglich der Einhaltung onkologischer Kriterien nicht nachgewiesen ist, ist eine zurückhaltende Indikationsstellung anzuraten.

4.2.4 Radiotherapie (RT)

Die Analyse der Literatur ergab 22 Publikationen, die unseren Einschlusskritrien entsprachen. Die Gesamtzahl der Patienten in allen Studien betrug 1091. Eine definitive kumulative Aussage über das mediane Überleben und die Remissionsrate aller Studien ist nicht möglich, da teilweise konkrete Angaben bezüglich der 5-Jahres-Überlebens- und Remissionsrate fehlen. Wir stellen diese Publikationen in einer Tabelle am Ende dieses Abschnittes dar. Nachfolgend werden die wichtigsten Daten wiedergegeben. Tymome sind radiosensitive Tumoren. Die adjuvante Radiotherapie gilt als ein wichtiger Pfeiler der multimodalen Therapie der Thymome (Oppitz et al. 1997). In der Regel wird die RT in einer 4-Felder-Technik appliziert. Zusätzlich zum Tumorbett oder zu den makroskopischen Residuen sollen die mediastinale Pleura und je nach Invasionsstadium auch Perikardteile im Bestrahlungsfeld eingeschlossen werden, da sie meistens der Ort der Lokalrezidive sind. Die optimale Gesamtdosis der RT ist 50 Gy in der Einzeldosis von 1,8 oder 2 Gy. Sie wird 5 Mal pro Woche mittels eines Linearbeschleunigers mit Photonen appliziert. Die Rate der RT-bedingten Toxizität in Form von Pneumonitis, Perikarditis sowie der Lungenfibrose beträgt bei dieser Technik weniger als 5 % (Cowen et al. 1995).

Die Thymome im Stadium I erfordern keine Radiotherapie (Regnard et al. 1997, Blumberg et al. 1995, Maggi et al. 1991). In den oben erwähnten großen Serien gab es 4 Studien, in denen Stadium-I-Thymome einer adjuvanten und neoadjuvanten Radiotherapie unterzogen wurden. Masaoka et al. haben (1981) eine adjuvante Radiotherapie bei Stadium I nach einer Thymektomie durchgeführt. Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate waren im Vergleich zur alleinigen Thymektomie nicht gebessert. Das Risiko eines Lokalrezidivs bei einem Stadium-I-Thymom nach Thymektomie ohne RT ist 4 % (Oppitz et al. 1997).

Eine RT ist ab dem Stadium II nach Masaoka und bei großen und inoperablen Thymomen angezeigt. Die Anwendung von adjuvanten RT wird in der Literatur bei allen invasiven Tumoren unabhängig von der Radikalität der Resektion empfohlen (Venuta et al. 1997, Haniuda et al. 1992, 1996, Ruffini et al. 1997, Regnard et al. 1996, Pollack 1991 und Maggi et al.1986).

Die komplett resezierten Stadium-II-Thymome sollten einer RT unterzogen werden, da das rezidivfreie Überleben versus alleiniger Operation besser ist. Curran et al. fanden 1988 eine Rezidivrate von 5 % bei Patienten mit adjuvanter RT und von 28 % ohne RT. Die Rezidiv-

rate beträgt zwischen 2 (Cowen et al. 1995) und 20 % (Pollach et al. 1992).

Die inkomplett resezierten Stadium-III- und IV-Thymome sollten bestrahlt und chemotherapiert werden. Die Dosis liegt hier zwischen 50 und 60 Gy. Aufgrund der diversen Therapiemodalitäten unter Einschluss des Chemotherapieregimes ist ein suffizienter Vergleich der Daten nicht möglich (Mornex et al. 1995, Pollack et al. 1992, Uematsu et al. 1986, Masaoka et al. 1981). Die Größe und der Infiltrationsgrad des Resttumors war entscheidend für den Erfolg der RT.

Bei inoperablen Tumoren und bei Rezidiven kann die Gesamtdosis bis zu 60 Gy erhöht werden. Das Bestrahlungsfeld ist das Mediastinum. Bei größeren Tumoren wird die Radiatio der supraklavikulären Lymphknotenregion und des ipsilateralen Hemithorax empfohlen (Koh et al. 1995, Kornstein 1995, Glatstein, Levinson 1995, Emami et al. 1992).

Es konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Radiotherapie ab dem Stadium II nach Masaoka ein besseres Outcome hat. Da in den fortgeschrittenen Stadien eine mikroskopische Infiltration in das umgebende Gewebe wahrscheinlich und eine komplette Resektion erschwert ist, kann die Radiotherapie im Stadium II und III eine effektive Ergänzung der Therapie sein (Koh et al. 1995, Curran et al. 1988, Maggi et al. 1986, Monden et al. 1985, Batata et al. 1974).

Die neoadjuvante Radiotherapie hat die Reduktion des Tumorvolumens und die Erleichterung der Operabilität zum Ziel. Aufgrund der kleinen Anzahl der Berichte in der Literatur ist eine definitive Aussage nicht möglich. Eine RT kann bei großen Tumoren mit dem Ziel der Volumenreduktion durchgeführt werden (Tomiak et al. 1993, Ohara et al. 1990).

Alle erwähnten Studien sind retrospektiv und damit nicht von gleicher methodologischer Stärke wie die prospektiven randomisierten vergleichenden Studien. Daher haben die resultierenden Empfehlungen aus unserer Literaturanalyse eine limitierte Beweiskraft.

4.2.5 Chemotherapie (ChT)

Die Literaturanalyse anhand der 31 erfassten Publikationen zeigt, dass die Rolle der Chemotherapie im Rahmen einer multimodalen Therapie von Thymomen im Vergleich zur Strahlentherapie weniger präzise definiert ist. Die Gesamtzahl der Patienten in diesen Veröffentlichung betrug 302. Auf Grund der geringen Patientenzahl und des heterogenen Designs der Studien sowie den multimodalen Therapieregimen und der zum Teil fehlenden statistischen Daten ist eine konkrete Angabe über das mediane Überleben und die Remissionsrate nicht möglich. Die Publikationen werden am Ende des Abschnittes in einer Tabelle dargestellt.

Nachfolgend stellen wir in einem chronologischen Überblick die relevanten Publikationen vor.

Die größte prospektive Studie stammte von der Gruppe Loehrer aus dem Jahr 1994 mit n=30. In dieser Phase-II-Studie bestand das ChT-Regime aus Cisplatin, Doxurubicin und Cyclophosphamid (PAC-Schema). Es wurde jede dritte Woche insgesamt in 6 Zyklen appliziert. Das 5-Jahres-Überleben war 32 %, das mediane Überleben betrug 38 Monate, die Remissionsrate (komplette + partielle) war 50 %. Die größten retrospektiven Studien stammen von der Gruppe Fornasiero et al. Sie berichteten 1991 über 37 Patienten. Die komplette Remission war 43 %, die partielle Remission 49 % und das mediane Überleben betrug 15 Monate.

Die Dosis von Cisplatin wird mit 50 mg/m²KOF angegeben (Loehrer 1993). In der Regel werden 40–50 mg/m²KOF Doxurubicin, 500–700 mg/m²KOF Cyclophosphamid im PAC-Schema jede dritte Woche in 6 Zyklen appliziert.

Der erste Versuch der Sammlung und Bewertung von Studien wurde 1976 durch Boston unternommen. Evans et al. berichteten 1980 über 5 Patienten mit invasiven Thymomen, die einer Kombinationstherapie mit Cyclophosamid, Vincristin, Procarbazipin und Prednison unterzogen wurden. Das Resultat war bei 4 Patienten (80 %) eine partielle Remission. Die Ergebnisse sind durch die parallele Applikation von Radiotherapie nach 2–3 Zyklen nicht eindeutig zu interpretieren. Die folgende Studie von Chahinian et al. (1980) berichtete das erste Mal von der Erfahrung mit Cisplatin in der Kombinationstherapie. Die gleiche Gruppe berichtete 1983 zwei Mal über 2 partielle Remissionen bei einer Gesamtzahl n=5, 1 komplette und 5 partielle Remissionen bei einer Gesamtzahl n=9. In beiden Studien wurde Cisplatin, Bleomycin, Doxurubicin und Prednison (BAPP) verabreicht. Loehrer et al. publizieren seit 1985 bis heute eine Serie von Arbeiten, die die Chemotherapie der Thymome in ihrer Bedeutung und Relevanz untersucht und bewertet haben. Sie konstatierten 1985, dass Thymome chemosensible Tumoren seien, die in der Kombination der Chirurgie und Radiotherapie zu einer Remission führen können.

Im Jahr 1993 erschien von der Gruppe um Loehrer eine Übersichtsarbeit über die Perspektiven der multimodalen Therapie der Thymome und Thymuskarzinome, in der nach der Analyse des status quo die Notwendigkeit und Relevanz chemotherapeutischer Regime zur Therapie der Thymome und Thymuskarzinome begründet und einige direktive Empfehlungen ausgesprochen wurden. Die pharmakologische Effektivität und Relevanz von Cisplatin, Doxurubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid und Vincristin wurde in unterschiedlichen Kombinationen untersucht und bewertet. Die Effektivität des PAC-Regimes (Cisplatin, Doxurubicin und Cyclophosphamid) bei invasiven Thymomen wurde wiederholt berichtet.

Andere Arbeiten bevorzugten die Kombination von Cisplatin, VP-16 und Ifosfamid, die adjuvant, simultan und seriell zur RT zur Besserung der lokalen Tumorkontrolle und Besserung der Überlebensrate führen kann (Koh et al. 1995, Loehrer et al. 1990, 1993, Empfehlungen von ECOG 1993, Fornasiero et al. 1993).

Die ChT ist bei Thymomen ab Stadium III nach Masaoka, Rezidiven, metastasierenden Thymomen, Thymuskarzinomen und bei inoperablen Befunden indiziert. Diese Schlussfolgerungen sind aufgrund der geringen Zahl der Fälle und der wenigen prospektiven Studien von begrenzter Beweiskraft und durch weitere prospektive Studien zu ergänzen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse unserer systematischen Literaturanalyse in tabellarischer Form dargestellt. Die erste Tabelle zeigt die Übersichtsarbeiten ("review"). Die zweite Tabelle ist eine Zusammenfassung aller Studien, die die potentiellen Prognosefaktoren untersucht haben. Die Gesamtzahl der Patienten in den Prognose-Studien betrug 2483. Das Invasionsstadium gefolgt vom Resektionsausmaß wird einheitlich als wichtiger Prognosefaktor betrachtet. Das Fehelen adäquater statistischer Angaben in den älteren Studien und die Verwendung unterschiedlicher Klassifikationen erlauben keine definitive Aussage über die Prognosefaktoren.

5 Diskussion

5.1 Demografische Daten

Die Anzahl der erfassten Patienten in der Studie, die in einem Zeitraum von 15 Jahren in der Chirurgischen Klinik der Charité thymektomiert wurden, widerspiegelt die geringe Inzidenz der Thymome.

Die Angaben für den europäischen Raum sind repräsentativ. Späth et al. veröffentlichten 1987 eine Studie mit 48 Patienten für einen Zeitraum von 17 Jahren, Maggi et al. gaben 1991 die Zahl 241 für einen Zeitraum von 29 Jahren an. Pescarmona et al. gaben 1991 für 23 Jahre 80 Patienten und Gamondès et al. (1991) 70 Patienten für 17 Jahre an. Die größte europäische Studie rechnete 307 Patienten in 38 Jahren (Regnard et al. 1996). Die Angaben für den nordamerikanischen Raum beinhalten meistens Daten aus mehreren Jahrzehnten. Durchschnittlich betragen sie 50–150 Fälle (Wilkins 1991, 1985, Kornstein 1988). Die Serien des MGH betrugen in einem 50-Jahre-Zeitraum 164 Patienten, in einem 18-Jahre-Zeitraum 85 Patienten und in einem 13-Jahre-Zeitraum 40 Patienten. Die kürzlich publizierte Langzeitstudie aus der Johns-Hopkins-Universität zählte 136 Patienten in einem 40-Jahre-Zeitraum (Wilkins et al. 1999). Pollack et al. berichteten über 36 Patienten in 25 Jahren. Die in Ostasien durchgeführten Studien aus Japan, Hong Kong und Taiwan haben in Relation zur geographischen Gegebenheit größere Fallzahlen, was der dortigen Inzidenz entspricht. Monden et al. berichteten über die Erfahrung mit 134 Patienten in einem Zeitraum von 27 Jahren sowie Koga et al. 1994 über 79 Patienten in 29 Jahren (Okumora et al.1999, Lim et al. 1998).

Hinsichtlich der Altersverteilung gibt es international einheitliche Angaben. Das Alters-

spektrum beträgt 2–90 Jahre mit einem Mittelwert von 50 Jahren bei Otto (1998), 48 Jahren bei Huang et al. (1997) und Regnard et al. (1996) sowie 43,4 bei Masaoka et al. (1994). Mit einem durchschnittlichen Alter zur Zeit der Thymektomie von 48,25 Jahren entsprach unser Ergebnis den Literaturangaben. Das Geschlechtsverhältnis betrug in unseren Daten 30:10 (3:1), was von den allgemeinen Angaben abweicht. Lim et al. (1998) hatten in einer Gruppe von 124 Patienten eine Relation 1:1, Schulze et al. (1998) zeigten ein Verhältnis von 1:4 und Maggi et al (1986) zeigten ein Verhältnis von 1:1. Allerdings fand sich in einem Bericht von Masaoka et al. (1994) eine unserer Studie ähnliche weibliche Prädominanz von 213:75.

Die kausalen Zusammenhänge der Genese der Thymome sind derzeit nicht geklärt. Eine erhöhte Inzidenz von Thymomen und Thymuskarzinomen bei Patienten mit anamnestisch bekannter Epstein-Barr-Infektion oder vorausgehender Strahlenexposition wurde beobachtet (Otto 1998, Loehrer 1993).

5.2 Begleiterkrankungen

Die Thymom-assoziierte generalisierte MG ist eine der wichtigsten Indikationen der Thymektomie. Neunzehn Patienten (47,5 %) in unserer Studie litten unter MG.

In der Vergleichsliteratur wird das Auftreten einer Thymom-assoziierten Myasthenia gravis mit einer stark divergierenden Häufigkeit von 15–75 % (Wilkins et al. 1999, Levy et al. 1998, Otto 1998, Bril et al. 1998, Ooterhuis, Kuks 1997, Glatstein, Levinson 1995) angegeben. Die paraneoplastische MG hat im Vergleich zur autoimmunen MG ohne Thymom eine andere Immunpathogenese (Sarrapoulus et al. 1997, Oosterhuis et al. 1981). Das Vorhandensein von MG, Lupus erythematodes, M. Basedow, autoimmuner Kardiomyopathie einerseits und das Vorkommen von Malignomen des lymphatischen Systems andererseits

sind Indizien für eine mögliche kombinierte Störung des Immunsystems zusätzlich zur genetischen Prädisposition. In der Literatur wurde auch über das Auftreten von MG nach einer Thymektomie berichtet (Somnier et al. 1994, Hassel et al. 1992, Neau et al. 1988, Namba et al. 1987). Die Latenzzeit kann von Wochen bis Jahren dauern. Die Abnahme der Suppressoraktivität der T-Lymphozyten, Autoimmunität oder die Persistenz von peripheren autoreaktiven T-Lymphozyten werden als Ursache diskutiert (Tezzon et al. 1997, Namba et al. 1987, Holfeld et al. 1980).

Die definitive Rolle der Thymom-assoziierten MG für den Verlauf und das Gesamtüberleben ist nicht geklärt. Die Literaturberichte sind kontrovers. In früheren Studien wurde diese Rolle negativ bewertet (Masaoka et al. 1981, Batata et al. 1974, Wilkins et al. 1966). Andere Arbeiten sahen keine Differenz im Überleben zwischen Patienten mit versus ohne MG (Bulkley et al. 1997, Wilkins et al. 1991, Maggi 1991 u. 1986, Lewis 1987, Shamji 1984). Eine neuere Studie von Wilkins et al. zeigte 1999 ein besseres Gesamtüberleben bei 45 Patienten mit MG vs. ohne MG (Gesamtzahl=136).

Diese Tendenz kann durch die effetivere Medikation, frühzeitige Detektion des Thymoms und konsekutive Thymektomie, Reduktion der operativen Mortalität und engmaschige Nachuntersuchung erklärt werden.

5.3 Diagnostik

Die Rolle des Röntgen-Thorax bei der zufallsmäßigen Entdeckung oder gezielten Suche eines Thymustumors ist unbestritten. Mit dem konventionellen Röntgenthorax können 56 %–81 % der Thymome erkannt werden (Heberer et al. 1991, Kraus 1992). Bei 9 von 40 Patienten in unserer Studie war ein zufälliger Befund des Röntgen-Thorax der Anlass für die weitergehende Diagnostik. Die Thorax-CT ist bei der Lokalisation- und Ausbreitungs-

diagnostik der Thymome von besonderem Stellenwert (Liu et al. 1995, Kubota et al. 1995, Bertram et al. 1993, Wolff et al. 1991). Bei 38 Patienten (95 %) wurde in einem zweiten Schritt zur Bestätigung des Befundes und zur präoperativen Vorbereitung eine thorakale CT durchgeführt. Sie ist bei der Detektion der Metastasen im Thorax unverzichtbar (Nicolaou et al. 1996, Ellis et al 1988). Allerdings berichteten Adamek et al. (1996) von falsch-negativen Ergebnissen bei Verdacht auf Thymusveränderung bei 13,8 % ihrer Patienten mit MG, obwohl operativ doch Thymome festgestellt wurden. Die neue CT-Generation erhöht die Qualität der Beurteilung der Thymome bezüglich ihrer Grenzen sowie der Differentialdiagnostik mediastinaler Raumforderungen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet durch die mehrdimensionale Darstellung, besonders in der transaxialen Ebene, eine Unterscheidung zwischen dem Thymustumor und dem benachbarten Gewebe. Sie zeigt auch durch das gewebsspezifische Auflösungsvermögen zystische Veränderungen, Fett im Tumorgewebe und die vaskuläre Versorgung (Schnyder Gamsu 1995, Kubota et al. 1995). Untersuchungen mit dem Ziel einer besseren Beurteilung der Dignität ergaben kein befriedigendes Ergebnis (Kushihashi et al. 1996). In unseren 13 Fällen mit MRT-Untersuchungen konnten keine klaren Aussagen bezüglich der Dignität gemacht werden. Derzeit ist die MRT in der Thymomdiagnostik der CT unterlegen.

Die Positronen-Emission-Tomographie (PET) in der Diagnostik der Thymustumoren gewinnt allmählich an Bedeutung. Die Aufnahme von FDG im epithelialen Thymusgewebe wird als Indikator zur Differenzierung von benignen und malignen Tumoren herangezogen. Kubota et al. haben als erste Gruppe 1995 die Rolle und die Effektivität der PET in der Diagnostik der Thymustumoren hervorgehoben und bewertet. Bei 9 von 10 Patienten mit malignen Thymomen und Karzinomen war die FDG-Aufnahme erhöht. Im Gegensatz dazu zeigten die benignen Tumore eine geringe bis moderate Aufnahme. Diese Befunde bestä-

tigten die Ergebnisse anderer Studien mit anderen Malignomen, die genauso erhöhte Aufnahmewerte zeigen (Liu et al. 1995). Da nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens keine definitive Voraussage zur Dignität der Thymustumoren durch CT und MRT möglich ist, könnte die PET eine Alternative in der präoperativen diagnostischen Klärung der Dignität von mediastinalen Raumforderungen werden. Allerdings müsste durch kontrollierte Studien diese Korrelation verifiziert werden.

Die Feinnadelpunktion und andere bioptische Verfahren finden auch in der Diagnostik mediastinaler Raumforderungen ihre Anwendung. Einige Studien berichteten über eine Erfolgsrate von 60–80 % (Jereb et al. 1977, Symmers 1967). Die Punktion kann bei OP-Kontraindikation duchgeführt werden, sei es aufgrund des Allgemeinzustandes oder bei Inoperabilität eines bekannten Tumors (Kornstein 1985). Zugleich kann eine Punktion zur effektiven Planung der Operation im Voraus oder aber auch bei differentialdiagnostisch unklaren Fällen (DD Lymphom) indiziert sein (Kardos et al 1989, Nath et al. 1988). Das Risiko der lokalen oder vaskulären Tumorzellverstreuung ist bei Feinnadelpunktion gering (Weisbrod 1987, Kornstein 1985).

Insgesamt kann festgestellt werden, dass das konventionelle Röntgenbild der Routineuntersuchung dient und bei Tumorverdacht der erste Schritt der Diagnostik ist. Die CT ist bei Verdacht präoperativer Vorbereitung oder späterer Kontrolle das Verfahren der ersten Wahl. Die MRT kann zusätzlich bei speziellen Fragestellungen, z.B. Klärung des Ausmaßes vaskulärer Infiltration angewandt werden. Die PET kann durch Darstellung der verschiedenen FDG-Aufnahmemuster einen wichtigen Beitrag zur Beurteilung der Dignität der Thymustumoren leisten. Hier sind noch Studien zur Klärung der Rolle der PET notwendig. Die Feinnadelpunktion kann in differentialdiagnostisch unklaren Fällen, z.B. bei der Frage nach einem mediastinalen Lymphom einen guten Beitrag leisten.

5.4 Multimodale Therapie

5.4.1.1 Thymuschirurgie

Eine absolute Indikation zur Thymektomie besteht bei allen Patienten mit einem Thymom oder einem Verdacht auf ein Thymom. Eine elektive, erweiterte Thymektomie ist das Verfahren der Wahl (Monden et al. 1998, Wilkins 1994, Givel 1990, Masaoka et al. 1981). Die generalisierte MG ist ebenso eine Indikation zur Thymektomie (Egea et al. 1996, Givel 1990, Bergh et al. 1978).

Bei beiden Indikationen kommt es auf eine frühzeitige, elektive Exstirpation des Tumors mit dem parathymischen Gewebe an. Eine adjuvante Therapie ist von der Beurteilung des operativen Situs durch den Chirurgen und des histologischen Präparates durch den Pathologen abhängig.

Eine erweiterte Thymektomie strebt eine komplette Resektion des Tumors und der möglichen Tumorzellinseln im umgebenden Gewebe an, da eine R0-Resektion als ein relevanter Prädiktivfaktor gilt. Aus der entwicklungsgeschichtlichen Perspektive ist die erweiterte Thymektomie ebenso angezeigt. Im Embryo deszendiert der Thymus von der Region der 3. Schlundtasche im Hals in das Mediastinum. Es können Reste und Gewebsinseln auf dem Deszensusweg liegen bleiben, die später histologisch transformieren können. Bei Befall der Nachbarorgane ist die Resektion der entsprechenden Organteile wie Pleura, Perikard, Venen und Arterien mit konsekutiver Rekonstruktion anzustreben.

Masaoka et al. berichteten 1981 von der regelmäßigen medialen Sternotomie in ihrer Abteilung seit 1973 als einzigen Zugang, der eine uneingeschränkte Exploration des vorderen Mediastinums ermöglicht. Andere Berichte bestätigen die Vorteile dieses Zuganges (Willkins et al. 1999, Masaoka et al. 1996, Merlini 1990, Neville 1984, Jaretzki et al. 1977). Nach Maggi et al. (1991) sind die Vorteile einer medianen longitudinalen Sternotomie folgende: Zugang zum ganzen vorderen Mediastinum, zu den großen Gefäßen und dem pleuralen Raum mit der Möglichkeit einer kompletten Resektion des Thymustumors, des parathymischen Fettgewebes und der Teilresektion der befallenen Nachbarorgane. Siebzehn Patienten unserer Studie (42,5 %) wurden durch eine mediane Sternotomie thymektomiert.

Bei 17 Patienten (42,5 %) wurde ein lateraler Zugang gewählt. Der transzervikale Zugang ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion (Papatestas 1987, Urschel et al. 1998). Ferguson befürwortet diese Technik bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit MG ohne Thymomverdacht und in jungem Alter (1999). Es soll eine genügende Radikalität bei der Entfernung des Thymus bieten und zusätzlich ein besseres kosmetisches Ergebnis haben. Bramis et al. berichten 1997 von der frühen Durchführung transzervikaler Thymektomie bei 76 Patienten mit MG mit guten Ergebnissen.

Insgesamt kann man sagen, dass der optimale Zugang die komplette mediane longitudinale Sternotomie mit konsekutiver erweiterter Thymektomie ist. Der transzervikale Zugang ist für jüngere Patienten mit MG ohne Thymomverdacht eine alternative Option. Laterale Zugänge sollten bei besonderen Problemen und Tumorlokalisationen angewandt werden.

Das thorakoskopische Verfahren eignet sich als ein alternativer Zugang zur Entfernung des Thymus bei MG oder von kleinen umschriebenen gekapselten Thymustumoren. In bestimmten Fällen der allgemeinen Inoperabilität des Patienten kann die thorakoskopische Thymektomie eine gute Alternative sein. Bei einer sehr sorgfältigen Auswahl der Patienten, am besten in Studienform, guter Indikationsstellung und optimalen technischen Bedingungen, bietet diese Technik eine minimal invasive Möglichkeit der Operation. Zusätzlich

kommen die bekannten Vorteile der minimal invasiven Chirurgie wie geringere postoperative Schmerzen und schnellere Rekonvaleszenz hinzu.

Die Rolle der radikalen Resektion wird in allen bisherigen Publikationen als entscheidend für die Rezidivfreiheit und das Überleben betont.

In unseren Patientendaten fanden wir 4 Fälle (10 %), bei denen eine inkomplette Resektion beschrieben wurde. Die Fälle sind als Kasuistiken im Ergebnisteil beschrieben. Die Arbeitsgruppe Blumberg et al. (1995) zeigte in einer retrospektiven Studie von 118 Patienten mit Thymustumoren eine signifikante (p=0,0002) Verlängerung des Überlebens bei den R0-Patienten. Das Überleben

betrug bei Patienten mit kompletter Resektion 80 % nach 5 Jahren und 70 % nach 10 Jahren. Im Vergleich war bei den Patienten mit inkompletter Resektion die Überlebensrate 70 % und 28 % nach jeweils 10 und 5 Jahren. Die Bedeutung der radikalen Resektion des Tumors und der Ausräumung des umgebenden Gewebes für die Verlängerung der Überlebens und die Reduktion der Rezidive wird einheitlich beurteilt (Loehrer 1999, Thomas et al. 1999, Wilkins et al. 1999, Schmidt et al. 1997, Masaoka et al. 1994, Loehrer 1993, Maggi et al. 1985).

Die komplette Resektion ist der wichtigste unabhängige Prädiktivfaktor für den Verlauf und das Überleben der Thymompatienten.

Ruffini et al. berichteten 1997 von Rezidiven trotz kompletter Resektion bei 11 % von 226 nachkontrollierten Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Arbeiten, die zwischen 8–18 % betragen (Monden et al. 1985, Haniuda et al. 1992). Die Thymektomie ist ein Eingriff mit niedriger OP-Mortalität. In unserer Untersuchung beträgt die frühpostoperative Letalität bei n=1 2,5 %. Die Obduktion zeigte eine Lungenembolie. Alle Patienten wurden in der früh-postoperativen Phase auf der Intensivstation betreut. Bei Patienten mit MG soll in der postoperativen Phase aufgrund des Risikos einer pulmonalen Insuffizienz eine engmaschige Kontrolle gewährleistet sein. Die Mortalitätsrate stimmt mit den Berichten aus der Literatur überein (Egea et al. 1995, Maggi et al. 1986). Zur Reduktion des pulmonalen Risikos bei MG-Patienten ist eine engmaschige Kontrolle und eine interdisziplinäre Betreuung notwendig (Monden et al. 1988).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten im Stadium I nach Masaoka gut resektable Thymome mit niedrigen Rezidivraten und 10-Jahres-Überleben von 86 bis 100 % (Schneider et al. 1997, Blumberg et al. 1995, Quinanilla-Martinez et al. 1994) haben und damit von einer alleinigen erweiterten Thymektomie profitieren. Insgesamt konstatieren wir, dass die erweiterte Thymektomie mittels einer medianen Sternotomie bei gegebener Indikation das Verfahren der Wahl ist, die Notwendigkeit und Indikationen der adjuvanten Therapie wird in den folgenden Abschnitten diskutiert.

5.4.1.2 Radiotherapie (RT)

In unserer Untersuchung wurde bei 8 Patienten (20 %) eine Radiotherapie durchgeführt. Ein Patient hatte eine präoperative RT. Die Gesamtdosis betrug jeweils zwischen 50,4–59,4 Gy, die Einzeldosis war immer 1,8 Gy. Das Bestrahlungsfeld umfasste das Mediastinum. Die Radiatio wurde mittels eines Linearbeschleunigers mit 20 MV Photonen appliziert. Zwei Patienten verstarben an Metastasen 2 und 7 Jahre später. Die Anzahl der Studien, in denen eine neoadjuvante RT bei lokal begrenztem Tumorwachstum durchgeführt wurde, ist gering. Masaoka et al. hatten 1981 nach der Applikation von RT bei Patienten im Stadium I keine Besserung des 5- und 10-Jahres-Überlebens im Vergleich zur alleinigen chirurgischen Resektion gefunden. Nakahara et al. haben (1988) die Überlebensrate zwischen Thymomen im Stadium I (n=45) und III (n=35) nach einer kompletten Resektion verglichen. Beide Gruppen hatten nach kompletter Resektion eine RT mit einerGesamtdosis zwischen 30–50 Gy erhalten. Das Überleben unterschied sich zwischen den beiden komplett resezierten Gruppen nicht. Curran et al. hatten ebenso 1988 bei 43 Stadium-I-Patienten im Vergleich zu Stadium II und III eine RT durchgeführt. Die Rate des lokalen Rezidivs beträgt beim Stadium-I-Thymom 5 % (Koh et al. 1995). Somit ist die adjuvante RT im Stadium I nach Masaoka nicht indiziert.

Für Patienten mit invasiven Thymomen steigt die Rate des Lokalrezidivs proportional zum Stadium der Invasion. Anhand von größeren retrospektiven Serien können das invasive Verhalten und hohe Rezidivrate eruiert werden. Bei ca. 50–60 % der Patienten im Stadium II kann mit einer kompletten Resektion und einer adjuvanten RT eine gute lokale Tumorkontrolle sowie verlängertes rezidivfreies und Gesamtüberleben erreicht werden (Loehrer 1999).

Eine adjuvante RT ist bei den komplett resezierten Stadium-II-Thymomen von evidentem Vorteil. Curran et al. hatten 1988 bei 19 Stadium-II-Patienten (Gesamtstudie n=103) nach kompletter Resektion einen Patienten einer RT unterzogen. Sechs von 18 verbliebenen Patienten ohne RT haben ein Rezidiv entwickelt (5-Jahres-Rezidivrate: 47 %). Insgesamt hatte diese Serie bei Stadium II und III eine Lokalrezidivrate von 28 %. Monden et al. hatten 1985 eine ähnliche Rezidivrate angegeben. Sie betrug 8 % bei OP plus RT vs. 29 % bei alleiniger OP im Stadium II. Nakahara et al. hatten ebenso 1988 über 48 Stadium-II-Patienten (Gesamtstudie n=141) nach kompletter Resektion und adjuvanter RT berichtet, die im Vergleich zu Stadium I unter gleichen

Bedingungen keine Verschlechterung des rezidivfreien und des Gesamtüberlebens zeigten. Pollack et al. berichteten 1992 über 8 Patienten (Gesamtstudie n=36) nach kompletter Resektion und konsekutiver RT (GD 40–60 Gy) in 5 Fällen, 2 von 3 verbliebenen hatten ein Rezidiv. Haniuda et al. berichteten 1992 in einer Arbeit (Gesamtzahl n=70) über 22 Patienten im Stadium II, von denen 9 (41 %) trotz kompletter Resektion und adjuvanter RT ein Rezidiv hatten. Latz et al. (1997) zeigten in einer retrospektiven Studie mit 43 Patienten bei 10 Stadium-II-Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 90 % und eine mediane Überlebensrate von 97 Monaten bei durchschnittlich 50 Gy Gesamtdosis. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Uematsu et al. 1996. Sie haben 23 Patienten einer perkutanen Radiatio des Hemithorax und des Mediastinums mit jeweils 15–40 Gy Gesamtdosis unterzogen und 20 Patienten nur mediastinal bestrahlt. Nach 5 Jahren waren 100 % der ersten Gruppe und 66 % der zweiten Gruppe rezidivfrei. Nach Schmidt et al. (1997) kann man von einer Reduktion des Rezidivrisikos ausgehen, wenn Patienten im Masaoka-II-III-Stadium nach kompletter Resektion einer RT unterzogen werden. Eine multizentrische retrospektive Studie aus Frankreich (Resbeut et al. 1995, Mornex et al. 1995) zeigte bei allen invasiven Thymomen nach der GETT-Klassifikation eine signifikante Verlängerung des Überlebens bei adjuvanter RT mit durchschnittlich >50 Gy Gesamtdosis und additiver Boost-Bestrahlung der supraklavikulären Lymphknotenregion (n= 149).

Blumberg et al. berichteten 1995 von Patienten im Stadium II (n= 30) und III (n=24) nach Masaoka in einem Kollektiv von 118 Patienten. Siebzehn Patienten im Stadium II (nach kompletter Resektion) und 19 Patienten im Stadium III wurden einer RT unterzogen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Überleben und in der Rezidivhäufigkeit im Vergleich zu den Gruppen des jeweiligen Stadiums gefunden, die keine Radiotherapie hatten.

Wenige Studien haben die histologische Differenzierung der Stadium-II-Thymome in invasive kortikale und nicht-invasive medulläre Thymome bei der Untersuchung der Rolle der RT berücksichtigt. Hier gibt es einen Bedarf an weiteren Studien.

Insgesamt kann man sagen, dass die adjuvante RT im Stadium II bei kortikalen Thymomen eine absolute und bei medullären Thymomen eine relative Indikation ist. Die lokal fortgeschrittenen Thymome im Stadium III sind meistens nicht komplett resezierbar, daher wird die adjuvante RT immer appliziert. Curran et al. erstellten 1988 Studie mit 103 Patienten mit einem Anteil von 36 Stadium-III-Patienten. Sieben hatten eine komplette Resektion, 13 eine inkomplette Resektion und 15 eine Biopsie. Vier Patienten von dieser Subgruppe hatten eine RT, von den verbliebenen 3 hatten 2 ein Rezidiv innerhalb von median 3,8 Jahren. Pollack et al. haben in ihrer Arbeit von 1992 über 10 Stadium-III-Patienten (Gesamtzahl n=36) mit inkompletter Resektion oder Biopsie berichtet, 4 bekamen eine Radiotherapie (GD 45-60 Gy). Alle 4 hatten innerhalb von 2–9 Monaten ein Rezidiv. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer größeren Studie (Gesamtzahl n=70) von Haniuda et al. (1992) erzielt. Trotz kompletter Resektion bei allen Patienten kam es bei 5 (28 %) von 18 Patienten im Stadium III zu einem Rezidiv. Urgesi et al. berichteten 1990 über 33 Fälle im Stadium III, bei denen nach kompletter Resektion kein "Infield"-Rezidiv, aber 3 "Outfield"-Rezidive auftraten. Arakawa et al. hatten 2 Lokalrezidive bei 15 Patienten mit adjuvanter RT (1990).

Die adjuvante RT im Masaoka-III-Stadium ist unabhängig vom Resektionsausmaß absolut indiziert.

Bezüglich der großen, sehr invasiven und schwer resezierbaren Tumoren zeigten Shin et al. (1998) in einem aggressiven Therapieschema, bestehend aus induktiver Chemotherapie, Thymektomie, postoperativer Radiotherapie und Konsolidierungs-Chemotherapie, eine hohe Effektivität. Sie hatten bei kleiner Patientenzahl (n=12) eine Überlebensrate von 100 % nach 7 Jahren, mit einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 43 Monaten, Rezidivfreiheit von 73 % nach 7 Jahren. Gripp et al. fanden 1998 in einer multivariaten Analyse (Cox-Regression) bei fortgeschrittenen Thymomen eine Reduktion von Rezidiven von 50 % auf 20 % bei Thymomen im Stadium III und IV nach adjuvanter RT.

Zur neoadjuvanten RT gibt es Berichte über einen verbesserten Ausgangspunkt bei Patienten im Masaoka-III-Stadium, die mit einer durchschnittlichen Dosis von 42,3 Gy bestrahlt und danach operiert und nachbestrahlt worden sind (Akaogi et al. 1996).

Eine Übersichtsarbeit von Koh et al. von den Regionalen Onkologie-Gruppen Ostküste (ECOG) und Südwest (SCOG) in den USA zeigte 1995 folgende Bilanz: Ein definitiver valider Vergleich zwischen den Studien ist erschwert. Die Gründe dafür sind die Seltenheit dieser Erkrankung, die Sicherheit der totalen Resektabilität, verschiedene Klassifikationssysteme bezüglich der Histogenese und Invasivität, z.B. Masaoka, GETT, Müller-Hermelink, und die retrospektive Applikation dieser Systeme an vorhandene Daten. Die postoperative RT wird immer noch nicht nach systematischen Konzepten durchgeführt, die lokale Kontrolle wird nicht regelmäßig dokumentiert und die Frage der Dosierung und des Applikationsmodus ist nicht endgültig geklärt.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die adjuvante perkutane RT bei den invasiven Thymomen im Stadium II und III eine lokale Tumorkontrolle von annähernd 65 % und ein 5-Jahres-Überleben von 45–50 % ermöglicht (Pollack et al. 1992, Maggi et al. 1991, Urgesi et al. 1990, Nakahara et al. 1988, Verley, Hoffman 1985, Arriagada et al. 1984). Die Radiatio umfasst das Mediastinum und wird mit einer Gesamtdosis zwischen 50–60 Gy in der konventionellen oder akzelerierten Fraktionierung verabreicht (Loehrer 1999). Derzeit gibt es keine größere vergleichende randomisierte Studie über die Anwendung strahlentherapeutischer Techniken.

5.4.1.3 Chemotherapie (ChT)

In unserem Patientengut gab es 3 Fälle, bei denen eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt wurde. Es handelte sich um eine Patientin mit einem kortikalen Thymom und zwei Patientinnen mit Thymuskarzinomen. Alle Fälle sind im Ergebnisskapitel als Kasuistik vorgestellt.

Alle 3 Patienten waren mit Cisplatin und Ifosfamid als Grundlage chemotherapiert, zusätzlich kam einmal Etopsid und zweimal Vindestin dazu. Dies entspricht auch den internationalen Therapieschemata (Loehrer et al. 1999, Cowen et al. 1998, Komaki et al. 1997).

Die geringe Inzidenz der Thymome ist ein wichtiger Grund für das Fehlen von Studien mit großen Zahlen und Langzeitergebnissen, wie es in der Onkologie für andere Tumorformen existiert. Die exakte Rolle der ChT ist in der Therapie der invasiven Thymome und Thymuskarzinome noch nicht eindeutig geklärt.

Prinzipiell wird bezüglich der Therapiemodalität zwischen einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie im kurativen Sinn sowie einer postoperativen palliativen ChT unterschieden.

Über eine neoadjuvante ChT hatten Macchiarini et al. 1991 berichtet. Alle 7 Patienten hatten eine objektive Antwort und wurden konsekutiv einer Thymektomie unterzogen. In 4 Fällen konnte komplett reseziert werden. Im Jahr 1992 wurde von Sakai et al. über einen Fall mit einem invasiven Thymom berichtet, bei dem neoadjuvant eine Kombination aus 4 Zytostatika (Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, CDDP) appliziert wurde. Es kam zu einer Besserung der klinischen Symptomatik und einer Reduktion des Tumors. Nach einer konsekutiven Operation und adjuvanten Chemotherapie und Radiotherapie zeigte sich eine Remission. Im gleichen Jahr berichteten Rea et al. über die neoadjuvante Applikation von 4-Zyklen Cisplatin, Doxurubicin, Vincristin und Cyclophosphamid (jede dritte Woche) bei 16 Patienten im Stadium III und IV. Die konsekutive Operation und adjuvante RT erbrachten 7 komplette und 5 partielle Remissionen. Das 2-Jahres-Überleben betrug 80 %.

Die adjuvante ChT wird bei lokal fortgeschrittenen Thymomen appliziert. Göldel et al. berichteten 1989 in einer Studie mit 22 Patienten, von denen 12 nach inkompletter Resektion und konsekutiver RT eine ChT erhielten. Fünf Patienten hatten nach der Applikation von Cyclophosamid, Doxurubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) oder CHOP plus Bleomycin eine komplette Remission. Zehn andere Patienten erhielten nur eine adjuvante Chemotherapie, 4 hatten eine komplette Remission. Zwei hatten eine partielle Remission und rezidivierten innerhalb von 6 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei diesen 10 Patienten betrug 34 %. Fornasiero et al. berichteten 1990 und 1991 in zwei Arbeiten von jeweils 32 und 37 Patienten mit Thymomen in Stadien III und IV, die mit gleicher Kombination von Cisplatin, Doxurubicin, Vincristin und Cyclophosphamid (ADOC) in 3 Zyklen chemotherapiert worden waren. Das Ergebnis war: 91 % „response rate“, 47 % komplette Remission und 11 Monate mediane „response“-Zeit und in der

zweiten Studie 91% „response rate“, 43 % komplette Remission und 12 Monate mediane „response“-Zeit. Loehrer et al. haben 1993 in einem Leitartikel die Bedeutung der Dreifachkombination Cisplatin, Doxurubicin und Cyclophosphamid (PAC) hervorgehoben. Im Jahr 1994 und 1996 hat die gleiche Gruppe im Rahmen der Eastern Cooperativ Oncolgy Group (ECOG) in zwei Arbeiten von guten Remissionsraten bei der gleichen Kombination berichtet. Sie beschrieben 1997 in einer prospektiven Intergroup-Studie (N=26, 1983-1995) die Wirksamkeit des Therapieschemas PAC (Cisplatin, Doxurubicin und Cyclophosphamid) bei Patienten mit fortgeschrittenen inoperablen Tumoren. Das Schema wurde in 2–4 Zyklen realisiert. Bei den 23 evaluierten Patienten gab es eine allgemeine Reaktion auf ChT von 69,6 %, eine kumulative 5-Jahres-Überlebensrate 52,5 % und mediane Überlebensrate von 93 Monaten. Das Studienergebnis deutet eine Besserung des Endergebnisses (outcome) durch Zusatz der ChT zur RT an, sie beweist es aber nicht, sondern zeigt eine objektive Beeinflussbarkeit dieser Tumoren durch eine Cisplatin enthaltende Polychemotherapie. In Kombination mit

RT soll dieses Therapieschema zur Verlängerung des Überlebens beitragen.

Monden (1998) gibt die Kombination aus 4 Zytostatika: Cisplatin, Doxurubicin, Cyclophosphamid und Vincristin als optimale Lösung bei invasiven Thymomen und Thymuskarzinomen an. Cisplatin ist nach wie vor der feste Bestandteil eines jeden Therapieregimes.

Die palliative ChT wird bei Thymomen im Stadium IV und infiltrierenden und metastasierenden Karzinomen eingesetzt. Nakanishi et al. haben 1998 in einer Kasuistik über einen Patienten mit einem anaplastischen Karzinom berichtet, bei dem das ChT-Konzept aus Cisplatin, Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-FU und Metothrexat (EACUM) bestand. Nach 7 Jahren war der Patient am Leben und ging seiner Arbeit nach.

Otani et al. (1996) zeigten anhand des Falles eines 24-jährigen Patienten mit bioptisch festgestelltem „mixed“-Thymom, das die Vena cava superior zu infiltrieren schien, die Wirksamkeit dieser Therapie. Sie applizierten Cisplatin und Adriamycin i.a. Die Volumenreduktion, kontrolliert durch CT, betrug 81 %. Der Patient wurde kurativ operiert und nachbestrahlt.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass eine neoadjuvante und/oder adjuvante Cisplatin-basierte Polychemotherapie in Kombination mit Doxurubicin und einem dritten Chemotherapeutikum (z.B. Vincristin, Cyclophsphamid) bei den Thymomen im Stadium III, IV und bei Thymuskarzinomen objektiv anspricht und zum "down-staging" beiträgt. Hiermit wird entscheidend die lokale Tumorkontrolle erhöht und das rezidivfreie und kumulative Überleben verlängert.

5.5 Prädiktivfaktoren für Verlauf und Überleben bei Thymomen

Fünf Faktoren werden in der Literatur als relevant für die Prognose der Patienten mit Thymomen angesehen.

5.5.1 Invasivität, Staging

Die 1981 von Masaoka et al. vorgeschlagene Klassifikation zur Beurteilung des Invasionsgrades der Thymome hat sich international durchgesetzt. In allen bisherigen Publikationen wird das Stadium als der wichtigste prognostische Faktor für die lokale Tumorkontrolle sowie für das Überleben beschrieben. Wie aus den Tabellen des systematischen Überblickes ersichtlich ist, wird das Invasionsstadium konstant in allen Publikationen als Prädiktivfaktor angegeben.

In unserer systematischen Analyse der Literatur (1970–1999) gab es 23 Artikel, in denen das Stadium ein relevanter prognostischer Faktor war. Das Stadium war in 9 Artikeln nach multivariater Analyse als unabhängiger Prädiktivfaktor errechnet.

5.5.2 Radikale Resektion

Die Rolle einer radikalen Resektion des Tumors sowie einer gründlichen Ausräumung des parathymischen Gewebes wird in der Literatur als entscheidend angesehen. Nur durch eine komplette Entfernung des parathymischen Gewebes kann eine lokale chirurgische Kontrolle gewährleistet werden.

In 9 Artikeln ist die R0-Resektion ein relevanter prognostischer Faktor. In 5 Artikeln ist die komplette Resektion ein unabhängiger Prädiktivfaktor. In allen anderen Arbeiten ist der Einfluss der radikalen Thymektomie unumstritten.

5.5.3 Die Histologie (Müller-Hermelink-Klassifikation)

Die verschiedenen histologischen Klassifikationen der Thymome bieten derzeit die größte Schwierigkeit bezüglich der prognostischen Relevanz.

In 191 Publikationen waren 10 Artikel, in denen die Histologie als relevanter prognostischer Faktor erwähnt wird. In 8 Artikeln wird die Histologie nach multivariater Analyse als unabhängiger Prädiktivfaktor angegeben. Drei Artikel untersuchten die Klassifikation von Müller-Hermelink auf ihre prognostische Relevanz (Venuta et al. 1997, Morena Egea et al. 1995, Pescarmona et al. 1990). Zusätzlich ist in der folgenden Literatur die Bedeutung der Müller-Hermelink-Klassifikation als prognostisch relevanter Faktor betont (Schneider et al. 1997, Quintanilla-Martinez et al. 1994 und 1993, Ho et al. 1994, Pan et al. 1994, Ricci et al. 1989). Eine neuere Studie von Wilkins et al. aus dem Jahr 1999 hat dies aber in einer multivariaten Analyse nicht bestätigen können.

Zwölf unserer Patienten (30 %) hatten ein kortikales Thymom, 7 Mal mit thymom-assoziierter Myasthenia gravis. Die zweite Gruppe mit gemischten kortiko-medullären Formen bestand aus 11 Patienten (27,5 %). Die Untergruppe der medullären Thymome, die laut Literatur die beste Prognose haben sollen, waren mit 8 Fällen (20 %) präsent. Ein Fall (2,5 %) mit prädominant kortikalem Thymom war nachweisbar. Vier Patienten hatten ein Thymuskarzinom (10 %). Von 8 verstorbenen Patienten hatten 5 ein kortikales Thymom und ein Fall eines prädominant kortikalen Thymoms.

Nach der Veröffentlichung der Arbeit von Marino, Müller-Hermelink „Thymoma and thymic carcinoma“(1985) ist die Zuordnung der zellulären Elemente als kortikal, medullär oder gemischt eine sich langsam etablierende Klassifikation. Diese Zuordnung der Zellen zu den epithelialen Zelltypen ermöglichte zum ersten Mal eine Unterscheidung zwischen den invasiven und nicht-invasiven Thymomarten. In der Referenzliteratur werden die medullären und gemischten Thymome mit einem nicht-invasiven Verhalten und im Gegensatz dazu die kortikalen und die kortikal prädominanten Thymome mit einem invasiven biologischen Verhalten beschrieben (Kornstein 1995, Quintanilla-Martinez et al. 1994, Kuo et al. 1993, Pescarmona et al. 1990, Kirschner et al. 1989). Zusätzlich kommen die Karzinome als maligne Entität in die Klassifikation. Die Einteilung nach Rosai, Levine (1976/1978) unterscheidet die Thymustumoren in benigne und maligne auf der Basis ihres biologischen Verhaltens. Hier sind keine streng onkologischen Kategorien der Benignität und Malignität angewandt. Die lokale Invasivität, die Metastasierung und die Zeichen zellulärer maligner Transformation werden insgesamt als Kriterien des malignen Verhaltens interpretiert. Diese Interpretation stützt sich auf die Erfahrung, dass zytologisch maligne Tumoren lokal begrenzt sein können und Thymome ohne zelluläre Atypie invasiv sein und metastasieren können (Otto 1998, Glatstein, Levinson 1995, Kornstein 1995).

Wir haben in der Darstellung der Ergebnisse unserer Literaturanalyse versucht, die beiden Klassifikationen zueinander in Bezug zu setzen. Dadurch kann man einerseits der Histologie und andereits dem biologischen Verhalten der Thymome Rechnung tragen. Die erste Gruppe ist nach der histogenetischen Klassifikation nach Marino, Müller-Hermelink eingeteilt und dem Verhalten nach den malignen Thymomen der Kategorie I nach Levine, Rosai Levine, Rosai (1976/1978) zuzuordnen. Die zweite Gruppe gehört zu den Thymomen nach Kategorie II nach Levine, Rosai Levine, Rosai (1978) (Müller-Hermelink et al. 1986). Das Muster der Invasivität ist der histologische Nachweis einer Kapselinfiltration und lokoregionären Invasion. Unsere Daten bestätigen die Befunde, dass kortikale Thy

mome invasiver, d.h. in ihrem klinischen Verhalten „maligner“ sind (Otto 1998). Alle Patienten der Studie mit medullären Thymomen sind am Leben und rezidivfrei. Bei den gemischten Thymomen gab es 2 Patienten mit MG, die beide jeweils 7 Monate bzw. 12 Monate später nach Verschlechterung der Klinik an den Folgen von myasthenischer Krise verstorben sind. Die anderen 9 Patienten haben bis zur Zeit der Erfassung kein Rezidiv.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Rolle der Histologie in der Prädiktion des Rezidivs und des Überlebens nicht eindeutig und einheitlich geklärt ist. Ein Grund kann die uneinheitliche Verwendung verschiedener Klassifikationen sein. Obwohl sich die Einteilung nach Müller-Hermelink international durchsetzt, ist die Bedeutung der älteren Einteilungen nach Bernart/Lattes oder Salyer/Eagleston nicht von der Hand zu weisen. In den älteren Klassifikationen scheint die epitheliale Komponente der pathognomonische Faktor zu sein. In der Müller-Hermelink-Klassifikation scheinen die kortikalen Thymome invasiver in ihrem Verhalten zu sein. Sie bedürfen einer engmaschigen Nachkontrolle und, in Abhängigkeit mit ihrem Stadium nach Masaoka, auch einer adjuvanten Therapie.

Die prädiktive Valenz der neuen WHO-Klassifikation, die wir im Ergebnissteil vorgestellt haben, ist erst nach der Etablierung künftig zu evaluieren.

5.5.4 Myasthenia gravis

Der Einfluß der MG auf den Verlauf der Erkrankung wird kontrovers diskutiert. In dem systematischen Rückblick auf die Literatur fanden wir 20 Artikel, in denen die Rolle der MG mit statistisch adäquaten Mitteln untersucht und explizit als ein prognostischer Faktor beschrieben wurde. In 14 Publikation wurde keine Korrelation zur Prognose gefunden. Der Einfluss auf den Verlauf wurde in 3 Artikeln als negativ (Masaoka et al. 1980, Otto 1978,

Salyer et al. 1976) und in 3 Artikeln als positiv (Wilkins et al. 1999, Sassa et al. 1996, Wang et al. 1992) beschrieben. Aufgrund der widersprechenden Berichte ist MG derzeit nicht als ein Prädiktivfaktor zu betrachten. Dies kann durch prospektive Studien weiter untersucht und bewertet werden.

5.5.5 Das Alter

Das Alter der Patienten wird ebenso als ein Prädiktivfaktor diskutiert. In 11 Artikeln wurde das Alter bei Thymektomie als wichtig für die Prognose der Erkrankung angesehen. Eine Studie hatte bei Patienten unter 30 eine schlechtere Prognose beschrieben (Lewis et al. 1987). In einer multivariaten Analyse (Cox-Regression) fanden Wilkins et al. 1999, dass das Alter unter 57 ein unabhängiger prognostischer Faktor für das kumulative Überleben ist. Unsere Ergebnisse zeigen einen negativen Einfluss des Alters ab 60 für den Verlauf (nicht signifikant). Die Bedeutung des Alters ist nach derzeitigem Stand und aufgrund des Fehlens von adäquater statistischer Bearbeitung der Studiendaten nicht beurteilbar. Zusätzlich wird eine Interpretation des Einflusses durch die heterogene Komorbidität erschwert.

6 Schlussfolgerung, Empfehlung eines Therapiekonzeptes

Aufgrund der Auswertung der eigenen Patientendaten (n=40) und anhand einer systematischen Analyse der Literatur aus dem Zeitraum 1970–1999 möchten wir schlussfolgernd ein Therapiekonzept für Thymome vorschlagen. Unsere Daten entsprachen annähernd den Berichten in der Literatur, was die Rolle einer kompletten Resektion der Thymome mittels einer erweiterten Thymektomie und der adjuvanten Radiotherapie betrifft. Zugleich zeigt die Arbeit die Notwendigkeit eines adäquaten, d.h stadiumgerechten Therapiekonzeptes, das standardisiert und fallbezogen angewandt werden muss.

Wir schlagen das folgende Schema einer multimodalen stadiengerechten Therapie für Thymome vor.

Alle Thymome müssen unabhängig vom Stadium durch eine komplette Resektion des Tumors und des parathymischen Gewebes entfernt werden. Die elektive erweiterte Thymektomie, die die Entfernung des umgebenden Gewebes mit dem Tumor einschließt, ist durch eine mediane Sternotomie durchzuführen. Bei sehr sorgfältig selektierten Patienten mit kleinen Tumoren kann die Thymektomie thorakoskopisch realisiert werden.

Im Bezug auf die adjuvante Radiotherapie muss befund- und stadiumgerecht vorgegangen werden. Thymome im Stadium I nach Masaoka bedürfen keiner adjuvanten Radiotherapie. Patienten mit kortikalen Thymomen im Stadium II müssen nachbestrahlt werden. Medulläre Thymome im Stadium II können entweder nach dem "Wait and see"-Prinzip engmaschig kontrolliert oder bestrahlt werden. Alle übrigen invasiven Thymome des Stadiums III–IV und Thymuskarzinome müssen einer postoperativen Radiotherapie des Mediastinums unterzogen werden. Die Einzeldosis beträgt in der Regel 2 Gy, die Gesamtdosis 50–60 Gy.

Die postoperative Chemotherapie ist bei Thymomen im Stadium III–IV und Thymuskarzinomen indiziert. Die Zielsetzung der Therapie bezüglich der kurativen oder palliativen Ausrichtung wird durch das Stadium des Thymoms bestimmt. Die Therapie wird in der Regel in sechs Zyklen durchgeführt. Die Kombination der Chemotherapeutika besteht in der Regel aus 3–4 Generika, wobei Cisplatin ein essentieller Bestandteil dieser Kombination ist. Die nicht-resektablen Thymome im fortgeschrittenen Stadium und die metastasierenden oder inoperablen Thymuskarzinome können durch ein aggressives Therapieschema behandelt werden. Es besteht aus einer induktiven, neoadjuvanten Chemotherapie, einer erweiterten Thymektomie, einer postoperativen Radiotherapie und einer anschließenden konsolidierenden Chemotherapie.

Alle Patienten müssen regelmäßig nachuntersucht werden. Im ersten postoperativen Jahr müssten die Patienten in Abständen von 3, 6 und 12 Monaten kontrolliert werden. Eine erste thorakale Computertomographie ist nach 6 Monaten zu empfehlen. Ab dem 24. Monat ist eine Kontrolle 1 Mal pro Jahr ausreichend. Patienten mit Thymomen ab Stadium III und Thymomen des kortikalen oder prädominant kortikalen Typs sollten unabhängig vom Stadium weiterhin 3 Jahre in 6-monatigen Abständen kontrolliert werden.

Die Einbindung dieser Patienten in der follow-up-Phase in klinische Studien ist das optimale Ziel und sehr erstrebenswert. Wir empfehlen zur effizienten Bewertung der Patientendaten die Durchführung klinischer Studien mit prospektivem Design, um das oben vorgeschlagene Therapieschema objektiv und regelrecht evaluieren zu können und damit das Bestmögliche für die Patienten zu tun.

Therapiekonzepte

Thymome

Stadium	Therapievorschlag
I	Erweiterte Thymektomie (Thx)
II	Thx+ adjuvante Radiotherapie (Rtx) im Mediastinum (GD 50–60 Gy)
III / IV	Thx**+** Rtx + adjuvante Chemotherapie (Ctx) auf Cisplatinbasis
	z.B. PAC-Schema
	Cisplatin :50 mg/m² KOF
	Adriamycin:50 mg/m² KOF
	Cyclophosphamid:500 mg/m² KOF

Thymuskarzinome
Thx+ Rtx **+** (Ctx) auf Cisplatinbasis

Nachsorgeschema (MRT, PET nur b. Bedarf zu Abklärung unklarer Befunde)

Postoperativ (Monate)	Klinik	Thorax-CT	MG-Diagnostik (bei MG +)
3	X		X
6	X	X	X
12	X	X	X
18	X		X
24 (dann: jährlich 1x)	X	X	X

7 Zusammenfassung

Die Thymome gehören zu den häufigsten Tumoren des vorderen Mediastinums. Sie zeigen ein vielfältiges biologisches Verhalten. Nach allen bisherigen Studien ist das Stadium der Invasion der maßgebende Faktor für die Prognose.

Mit dem Ziel der Optimierung des therapeutischen Konzeptes haben wir in einer retrospektiven Studie die Patienten mit Thymomen und Thymuskarzinomen erfasst, die von 1983–1998 in der Chirurgischen Klinik der Charité einer Thymektomie unterzogen und teilweise adjuvant bestrahlt und chemotherapiert worden sind. Wir adaptierten alle pathologischen Berichte an die neueren Klassifikationssysteme nach Müller-Hermelink. Unsere Ergebnisse zeigen die klinische Relevanz des Invasionsstadiums nach Masaoka und der histogenetischen Klassifikation nach Müller-Hermelink. Sie werden als wichtige Prädiktivfaktoren betrachtet, die in der Therapieplanung und in der Nachuntersuchung berücksichtigt werden müssen.

Dieses Faktum führte zur Empfehlung des folgenden Therapieschemas: Die erweiterte Thymektomie ist die Therapie der Wahl. Als Zugang ist die mediane Sternotomie zu bevorzugen. Die Rolle der adjuvanten Radiotherapie im kurativen oder palliativen Sinn ist bei allen Thymomen im Stadium II-IV als obligat anzusehen. Die Chemotherapie ist im Stadium III–IV und bei inoperablen Tumoren anwendbar. Alle Thymom- und Karzinompatienten müssen regelmäßig und nach standardisiertem Schema nachuntersucht werden. Nur die Kombination einer stadiengerechten Therapie und konsequenten Nachuntersuchung ermöglicht eine adäquate und reproduzierbare Behandlung für Patienten. Die lokale Tumorkontrolle, die Verlängerung des Überlebens und Erlangung einer entsprechenden Lebensqualität ist das Ziel der Therapie und das Grundmotiv unseres ärztlichen Handelns.

8 Bibliographie

Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. J Surg Oncol 1996; 63:17-22.

Ando A. Thoracoscopic surgery for diagnosis and treatment of pleural and mediastinal disease. JPN J Thorac Dis 1996; 34 (Supp):155-158.

Arriagada B, Bretell JJ, Cailaud JM, et al. Invasive carcinoma of the thymus. A multicentre retrospective review of 56 cases. Eur J Cancer Clin Oncol 1984; 20:69-74.

Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Dartevelle PG. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. Ann Thorac Surg 1998; 66/1:-239

Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RI, Beattie EJ. Thymomas, clinicopathological features, therapy, and prognosis. Cancer 1974; 34:389-96.

Bergh NP, Gatzinsky P, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I.clinicopathological studies on thymomas. Ann Thorac Surg 1978; 25:91-98.

Bernatz PE, Harrison EG Jr, Clagett OT. Thymoma:a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 1961;42:424-444.

Berruti A, Borasio P, Roncari A, Gorzegno G, Mossetti C, Dogliotti L. Neoadjuvant chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide (ADOC) in invasive thymomas: results in six patients. Ann Oncol 1993; 4:429-431.

Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. Ann Thorac Surg 1995; 60:908-913.

Blumberg D, Burt ME, Bains MS, et al. Thymic carcinoma, current staging does not predict prognosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115:303-308.

Blumenberg D, Weksler B, Delgade R, et al. Thymoma. Ann Thorac Surg 1995; 60:908-913.

Boyd E. Weight of the thymus and its component parts and number of Hassal corpuscles in health and disease. Am J Dis Child 1936; 51:313-335.

Bramis J, Pikoulis E, Leppaniemi A, Felekouras E, Alexiou D, Bastounis E. Benefits of early thymectomy in patients with myasthenia gravis. Eur J Surg 1997; 163:897-902.

Bretel J-J. Staging and preliminary results of the thymic of the thymic tumors study group. In: Sarrazin R, Vrousos C , Vincent F., eds. Thymic Tumors . 1989: 156-164.

Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. Neurology 1998; 51:1198-1200.

Castleman B. Tumors of the thymus gland. In:atlas of tumor pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington (fascicle 19). 1955. Washington.

Castleman B. The Pathology of the Thymus gland in mysthenia gravis. Ann NY acad Sci 1966; 496-505.

Chang DA, Thymic carcinoma-analysis of nineteen clinicopathological studies, Thorac Cardivasc Surg 2000, 48:114-119.

Chen L, Ping Y, Zhang H. The clinical characteristics and surgical treatment of giant mediastinal tumors: an analysis of 140 cases. Chung.Hua.Chung. 1996; 18:448-50.

Chenn FF, Yan JJ, jin YT, Su IJ. Detection of bcl.2 and p53 in thymoma:Expression of bcl-1 as a reliable marker of tumor aggressiveness. Hum.Pathol 1996; 27:1089-1092.

Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. J Clin Oncol 1994; 12:1484-1490.

Close PM, Kirschner T, Müller-Hermelink HK. Reproducibility of a histogenetic classification of thymic epitheilal tumors. Histopatholpgy 1995; 26:339-3349.

Cooper JD. Current therapy for thymoma. Chest 1993; 103:334-336.

Cowen D, Hannoun-Levi JM, Resbeut M, Alzieu C, Beattie EJ. Natural history and treatment of malignant thymoma. Oncol USA 1998; 12/7:-1006

Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: the role of the mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988; 6:1722-1727.

Cupisti K, Dotzenrath C, Simon D, Goretzki PE, Roher HD. Surgical therapy of neuroendocrine tumors of the thymus. Chirurg 1997; 68:136-140.

Debono JD, Loehrer PJ. Thymic neoplasma. Current Opinion in Oncology 1996; 112-119.

Drings P, Kayser K, Kuttig H, Otto HF, and Vogt-Meykopf I. Die bösartige Tumoren von Lunge, Pleura und Thymus. Empfehlung für standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Schriftenreihe Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim. 1985, Universität Heidelberg.

Egea AM, Alnasini A, Paricio PP, Perez JS, Lax FG, Bascunana AJ. prognostic factors of thymomas. Euro J of Surgical Oncology 1995; 21:482-485.

Etienne T, Deleaval PJ, Spiliopoulos A, Megevand R. Thymoma: prognostic factors. Eur J Cardiothorac.Surg 1993; 7:449-452.

Ferguson MK. Transcervical Thymectomy. Chest Surg Clin 1996; 6:105-115.

Ferguson MK. Transcervical Thymectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11:59-64.

Fuentes P, Leude E, Rueiz C, et al. Treatment of thymomas. Eur J Cardio-thorac Surg 1992; 6:180-186.

Fujikawa T, Nakamura Y, Matsusue S, Takeda H, Kori Y, Sonobe M. Malignant thymoma with direct invasion into the peritoneal cavity: report of a case. Surg Today 1998; 28:451-454.

Fukai I, Masaoka A, Hashimoto T, Yamakawa Y, Mizuno T, Tanamura O. Cytokeratins in normal thymus and thymicepithelial tumors. Cancer 1993; 71:99-105.

Fukushima K, Ohara T, Yamaguchi T, et al. Long-term follow-up results of stage III and IV thymomas and thymic carcinomas invading the great veins. Nippon.Geka.Gakkai.Zasshi. 1993; 94:1201-1208.

Gamondès JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen year of surgical treatment of thymoma:factors influencing survival. Eur J Cardio-thorac Surg 1991; 5:124-131.

Giaconne G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al. Cisplatin and etoposid combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of EORTC. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:30a.

Givel JC. Surgery of the thymus. Springer Verlag, Berlin 1990.

Göldel N, Böning L, Fredrik A, Hölzel D, Harstein R, Wilmanns W. Chemotherapy of invasive thymoma. Cancer 1989; 63:1493-500.

Gray GF, Gutowski WT. Thymoma. clinicopathologic study of 54 cases. Am J Surg Patholog 1979; 3:235-249.

Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. Cancer 1998; 83:1495-503.

Guth S, Nix HW, Mayer E, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Zentralbl.Chir. 1997; 122:655-660.

Hajdu SI. The diagnosis of thymomas. Acta Cytol. 1998; 42/4:-844.

Hammer JA. Die normal-morphologische Thymusforschung im letzeten Vierteljahrundert , Analyse Synthese nebst eigen Worte zur Funktionsfrage. Leipzig: 1936.

Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? Ann Surg 1996; 219-224.

Heberer G, Schildberg FW, Sunder-Plassmann L, Vogt-Moykopf I. Die Praxis der Chirurgie, Lunge und Mediastinum. Berlin: 1991.

Hino N, Miyoshi T, Uyama T, Monden Y. High frequency of p53 protein expression in thymic carcinoma but not in thymoma. Brit Journal of Cancer 1997; 76:1361-1366.

Ho FC, Fu KH, Lam SY, et al. Evaluation of a histogenetic classification for thymic epithelial tumours, Histopathology 1994, 24:766-771.

Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al. Thymic carcinoma. Ten years' experience in twenty patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:615-620.

Hsu NY, Lin JW, Hsieh MJ, Lai YF, Kao CL, Chang JP. Thymic lymphoepithelioma-like carcinoma associated with thymoma in a patient with ocular myasthenia. Scand.Cardiovasc J 1998; 32/2:-107

Hu E, Levine J. Chemotherapy of malignant thymoma.Case report and review of the literature. Cancer 1996; 57:1101-1104.

Huang HY, Chen WJ. Malignant thymoma: a review of 44 cases. Chang.Keng.I.Hsueh. 1997; 20:174-180.

Hutter J, Junger W, Miller K, Moritz E. Subxiphoidal videomedianoscopy for diagnostic access to the anteroir mediastinum. Ann Thorac Surg 1998; 66:1427-1428.

Ichinose Y, Ohta M, Yano T, Yokoyama H, Asoh H, Hata K. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. J Surg Oncol 1993; 54:180-183.

Jaretzki A, Bethea M, Wollf M, et al. A rational approach to total thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1977; 24:120-130.

Jiang YG. Factors influencing long-term results of thymectomy for myasthenia gravis. Chung.Hua. 1993; 31:765-767.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481.

Kaseda S, Horinouchi H, Kato R, Kobayashi K. Treatment of invasive thymoma using low dose and extended-field irradiation including hemi-thorax or whole-thorax. Kyobu.Geka. 1993; 46:31-40.

Kirschner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Müller-Hermelink HK. Well-differentiated thymic carcinoma .An organotypicallow-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. Am J Surg Pathol 1992; 16:1153-1169.

Kirschner T, Schalke B, Marx A, Müller-Hermelink HK. Evaluation of prognostic features in thymic epithelial tumors. Thymus 1989; 14:195-203.

Kitami A, Suzuki T, Suzuki S, Hori G, Mori H, Mitsuya T. Effective treatment of thymic carcinoma with operation and combination chemotherapy against acute monocyte leukemia: case report and review of the literature. Jpn.J Clin Oncol 1998; 28:555-558.

Kodama T, Watanabe I, Sato Y, Shimpsato y, Miyazawa N. An immunhisticheimical study of thymic epithelial tumors . I. epithelial component. Am J Surg Pathol 1986; 10:26-33.

Koh WJ, Loehrer-PJ S, Charles RJ. Thymoma:radiation and Chemotherapy. In: Wood DE, Thomas GK., eds. Mediastinal Tumors. New York: 1995: 19-25.

Kohman LJ. Controversies in the management of malignant thymoma. Chest 1997; 112:296-300.

Komaki R, Putnam-JB J, Shin DM, Cox JD. Thymic neoplasms. Curr.Opin.Oncol 1997; 9:156-160.

Kornstein MJ. Controversies regarding the pathology of thymomas. Patholog Ann 1992; 2:1-13.

Kornstein MJ. Pathology of the Thymus and Mediastinum. Philadelphia, 1995.

Kornstein MJ. The mediastinum and thymus. In: Silverberg SG, DeLellis RA, Farbe WJ., eds. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. NYC: 1997: 1517-1562.

Kreel L. Conventional radiology. In: Givel J-C., ed. Surgery of Thymus, pathology, associated disorders and surgical techniques. Springer Verlag Berlin: 1990: 207-216.

Kubota T, Yamada S, Kondo K, et al. PET imaging of primary mediastinal tumors. British Journal of Cancer 1996; 73:882-6.

Kuo TT, Lo SK. Thymoma: A study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Müller-Hermelink system. Human Pathol 1993; 24:746-771.

Landrineau RJ, Dowling RD, Castillo WM, Fersson PF. Thoracoscopic resection of a anterior mediastinal tumor. Ann Thorac Surg 1992; 4:142-144.

Langman J. Medical Embryology. Baltimore: 1981.

Lardinois D, Rechsteiner R, Läng RH, et al., Prognostic relevance of Masaoka and Müller-Hermelink classification in patients with thymic tumors, Ann Thorac Surg, 2000, 5:1550-1555.

Latz D, Schraube P, Oppitz U, et al. Invasive thymoma: treatment with postoperative radiation therapy. Radiology 1997; 204:859-64.

Lauriola L, Erlandson RA, Rosai J. Neuroendocrine differentiation is a common feature of thymic carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22/9:-1066

Leung JT. The role of radiotherapy in thymomas. Austral Radiol. 1996; 40:430-433.

Levasseur P., Rojas-Miranda A., Dartevell P., regnard J.F., Verley J.M., Merlier M. Resulats et al Facteurs prognostique des thymomes operes.Apropos d ´une serie de 194 cas. Rev Pneumol Clin 1984; 279-284.

Levine GD, Rosai J. Thymic Hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts. Human Pathol 1997; 9:495-515.

Levy Y, Sherer Y, Bar-Dayan Y, Shibi R, Kopolovic J, Shonfeld Y. Malignant thymoma associated with autoimmune disease: a retrospective study and review of the literature. Semin Arthritis Rheum 1998; 28:73-79.

Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. Ann Neurol. 1995; 37 Suppl 1:51-62

Li Z, Cui Y, Zhang Z, Ji Z, Fei L, Liu W. Analysis of thymoma excision in patients with myasthenia gravis. Chin.Med J Engl. 1996; 109:946-948.

Liu RS, Yeh SH, Huang MH, et al. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of thymoma: a preliminary report. Eur J Nucl.Med 1995; 22. 1402-1407:.

LoCicero J 3rd. The combined cervical and partial sternotomy approach for thymectomy. Chest Surg Clin N Am 1996; 6:85-93.

Loehrer-PJ S, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: An intergroup trial. Oncol Rep. 1998; 5/3:-761

Loehrer PJ, Perez CA, Roth LM, greco A, Livingston R, Einhorn LH. Chemotherapy for advanced Thymoma. Ann Internal Med 1990; 520-524.

Loehrer PJ. Thymomas, Current Experience and Future Direction in Therapy. Drugs 1993; 45:477-487.

Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophasamide in metastatic or recurent thymoma:final results of an intergroup trial. J Clin Oncol 1994; 12:1164-1168.

Loehrer PJ, Current approaches to the treatment of thymoma, Ann Med 1999, 31 Supp 2:73-79.

Luketich JD, Ginsberg RJ. The current management of patients with mediastinal tumors. Adv.Surg 1996; 30:311-332.

Maggi G, Giaccone G, Donalda M, et al. A Review of 169 cases, with particular reference to result of surgical treatment . Cancer 1985; 58:765-776.

Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R , Molinatti M, Ruffini E. Tymoma:results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991; 51:152-156.

Mantegazza R, Confalonieri P, Antozzi C, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy (VATET) in myasthenia gravis: Two-year follow-up in 101 patients and comparison with the transsternal approach. Ann New York Acad Sci 1998; 841/-:-752

Marino M, Müller-Hermelink HK, Thymoma and thymic carcinoma:relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. Virchow Arch A Patholog Anat 1985, 407:119-149.

Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlöhner S, Nenninger R. Pathogenesis of myasthenia gravis. Virchows Arch 1997; 355-364.

Masaoka A, Monden Y, nakahara K, TaniokaT. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stage. Cancer 1981; 48:2485-2492.

Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extendet thymectomy for myasthenia gravis patients, a 20-year review. Ann Thorac Surg 1996; 3:853-859.

Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy. Eur J Cardiothorac.Surg 1994; 8:251-253.

Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. Ann Thorac Surg 1996; 62:853-859.

McCart JA, Gaspar L, Inculet R, Casson AG. Predictors of survival following surgical resection of thymoma. J Surg Oncol 1993; 54:233-238.

Mineo TC, Biancari F. Reoperation for recurrent thymoma: experience in seven patients and review of the literature. Ann Chir.Gynaecol. 1996; 85:286-291.

Monden Y. Recurrence of thymoma:Clinicopathological features , therapy, and prognosis. Ann of Thorac Surg 1985; 202:165-169.

Monden Y. Treatment for thymus-related malignant tumors. Nippon.Geka.Gakkai.Zasshi. 1998; 99:308-311.

Mornex F, Resbeut M, Richaud P, et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialists. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Int.J Radiat.Oncol Biol.Phys. 1995. 32:651-659.

Mulder DG. Extendet transsternal thymectomy. Chest Surg Clin N Am 1996; 6:95-105.

Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, Schumacher U, Kirschner T. Immunohistological evidences of cortical and medullary differtiation in thymoma. Virchows Arch 1985; 408:143-161.

Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestero G. Pathology of thymic epithelial tumors. Curr Top Patholog 1986; 75:207-268.

Müller-Hermelink HK. The diagnosis of thymic epithelial tumors. In: Sarrazin R, Vrousos C, Vincent F.(eds):Thymic tumors. Basel: 1989: 37-44.

Müller-Hermelink HK, Marx A, 3rd conference on clinical and biological aspects of thymic epithelial tumors London, 2000, Conference Scripts.

Nakahara K, Ohno K, Hashimoto T, et al. Thymoma: Results with complete resection and adjuvant postoperativ irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:1041-1047.

Nakahara K, Fujii Y, Matsumura A, et al. The role of thoracotomy for malignant mediastinal tumors (MMT)-- survey of consecutive 223 patients. Nippon.Kyobu. 1995; 43:825-830.

Nakajima K, Fukuzawa M, Minami M, et al. Videothoracoscopic resection of anterior mediastinal teratoma in a child. Report of a case. Surg Endosc. 1998; 12:54-56.

Nakamura H, Tanaka Y, Horio H, et al. Long-term results of the surgical treatment for thymoma. Rinsho.Kyobu.Geka. 1994; 14:309-312.

Nakamura H, Teramoto S, Suzuki Y, Taniguchi Y, Hara Y, Mori T.A surgical case of invasive thymoma with postaortic left innominate vein. Nippon.Kyobu.Geka.Gakkai.Zasshi. 1995; 43:1766-1769.

Nakanishi F, Sakamaoto K, Shijubo N, Shiratori M, Honma S. Thymic anaplastic carcinoma successfully controlled by combination chemotherapy. Nihon.Kokyuki.Gakkai.Zasshi. 1998; 36:613-617.

Nakayama H, Kase M, Osqwa H, et al. A clinicopathological study of thymomas: a review of 52 cases, with particuar reference to results of treatment. Kyobu.Geka. 1993; 46:13-20.

Nix WA. Indications and value of thymectomy in myasthenia gravis. Nervenarzt. 1997; 68:85-93.

Noda M, Matsumura Y, Handa M, Tanita T, Fujimura S. Video-assisted thoracoscopic surgery of bilateral dissemination of invasive thymoma: report of a case. Kyobu.Geka. 1997; 50:886-889.

Okumora M, Miyoshi Y, Takeuchi Y, et al. Results of surgical treatment of thymomas with special reference to the involved organs. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117:605-613.

Otani Y, Yoshida I, Ishikawa S, et al. Preoperative intra-arterial infusion chemotherapy for invasive thymoma: a case report. Jpn.J Clin Oncol 1996; 26:476-479.

Otto HF, Hüsselmann H. Thymus-Karzinoid. Z Krebsforsch 1976; 88:55-67.

Otto HF. Pathologie des Thymus. Berlin: Springer-Verlag, 1998:142-143.

Papatestats AE. Prognosis in occult thymomas in myastheia gravis folowing transcervical tymectomy. Arch Surg 1987; 122:1352-1356.

Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F D, et al. Analysis of prognostic factors and clinicipathological staging of thymoma. Ann Thorac Surg 1990; 50:534-538.

Pich A, Chiarle R, Chiusa L, Palestro G . Argyrophilic nuclear organizer region counts survival in thymoma. Cancer 1994; 74:1568-1574.

Pollack A, Komaki R, Cox JD, et al. Thymoma:treatment and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:1037-1043.

Quintanilla- Martinez L, Wilkens EW jr., Choi N, Efird J, Harris N, Hug E. Thymoma, Histologic Subclassification Is an Independet Prognostic Factor. Cancer 1994; 74:606-617.

Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: A series of 307 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; -384.

Regnard JF, Zinzindohoue F, Magdeleinat P, Guibert L, Spaggiari L, Levasseur P. Results of re-resection for recurrent thymomas. Ann Thorac Surg 1997; 64:1593-1598.

Rosai J, Higa E. Mediastinal endocrine neoplasma, of probable thymis origin, related to carcinoid tumor, clinicopathologic study of 48 cases. Cancer 1972; 29:1061-1074.

Rosai J, Levine GD. Tumors of the tymus , Atlas of tumor pathology. Washington: Armee of USA, 1976:34-166.

Rosai J. Intrathyroidal epithelial thymoma. World J Surg 1985; 9:134-135.

Rosai J. The pathology of thymic neoplasia. In: Berard GW, Dorfman RF, Kaufman N., eds. Malignant Lymphoma. Baltimore: International Academy of Pathology, 1987: 161-183.

Rosai J, Histological typing of tumors of the thymus: the novel WHO classification, Proccedings, 3re conference on clinical and biological aspects of thymic epithelial tumors, 2000.

Rosenberg JC. Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VT, Helmann S, Rosenberg SA., eds. Cancer, Principles&pratice of oncology. Philadelphia: 1993: 759-775.

Roviaro G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Maciocco M, Scalambra SM. Videothoracoscopic excision of mediastinal masses: indications and technique. Ann Thorac Surg 1994; 58:1679-1683.

Roviaro GC, Rebuffat C, Varoli F, et al. Major thoracoscopic operations: pulmonary resection and mediastinal mass excision. Int.Surg 1996; 81:354-358.

Rückert JC, Gellert K, Rudolph B, et al. Müller JM. Thorakoskopische Thymektomie wegen Myasthenie bei Thymom. Akt Chir 1996; 31:55-57.

Rückert JC, Gellert K, Einhäupel K, Müller JM. Thoracoscopic thymectomy for treatment of myasthenia gravis. Zentralbl.Chir. 1998; 123/5:A-1.

Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment, and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113:55-63.

Saito R, Kondo T, Matsumura Y, et al. Clinicopathologic assessment of primary thymic carcinoma based on eighteen cases Kyobu.Geka. 1996; 49:797-801.

Salyer WR, Eggleston JC, Thymoma: a clininical and pathological study of 65 cases. Cancer 1976; 37:229-249.

Sassa K, Mizushima Y, Kusajima S, Sugiyama S, Noto H, Kobayashi M. Clinical study on thymoma, assessment of prognostic factors . Anticancer Res 1996; 16:3895-900.

Sato Y, Watanabe I, Mukai K, et al. A immunohistochemical study of thymic epithelial tumors. Am J Surg Patholog 1986; 10:826-870.

Schmidt R, Monig SP, Selzner M, Krug B. Surgical therapy of malignant thymoma. J Cardiovasc Surg Torino. 1997; 38:317-322.

Schmincke A. Pathologie des Thymus. In: Henke F, Lubarsch O., eds. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: 1926: 760-809.

Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Prauer HW. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. Ann Surg Oncol 1997; 4:46-56.

Schulze N, Laczkovics ARJ, Sindern E. Thymektomie bei Myasthenia gravis-eine Standortanalyse. Der Chirurg 1998; 1345-1351.

Scilletta B, Aronica G, Trombatore G, et al. Surgical treatment for thymoma Startegis terapeutica nei timomi. Minerva.Chir. 1992; -782.

Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. Ann Internat Med 1998; 1992:-104.

Shin HC, Katz RL. Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses: A practical approach to the differential diagnosis. Acta Cytol. 1998; 42/4:-864.

Späth G, Inniger R., Laberke H-G, Hoffmeister H.E. Tymome - Eine retrospective Studie über 48 Fälle. Der Chirurg 1987; 58:529-536.

Sur RK, Pacella JA, Levine CV, Cooper K . Role of radiotherapy in stage III invasive thymoma. S Afr J Surg 1997; 35:206-209.

Suster S, Rosai J. Mutilocular thymic cyst :an acquired reactive process:Study of 18 cases. Am J Surg Patholog 1991; 15:388-398.

Suster S, Rosai J. Cystic thymomas.A clinicopathologic study of te cases. Cancer 1992; 69:92-97.

Urchel JD, Grewel RP. Thymectomy for myasthenia gravis. Postgrad.Med J 1998; 74:139-144.

Venuta F DÁrcangelo, Rendina EA, Pescarmona E, et al. Multimodality treatment of thymoma, a prospective study. Ann Thorac Surg 1997; 64:1591-1592.

Verley JM, Hollman KH. Thymoma:Acomparativ study of clinical stage, histologic features, and survival in 200 cases. Cancer 1985; 55:1074-1086.

Watanabe I, Tezuka F, Yamaguchl M, Sagawa J, Kaise N. Thymic carcinoma of the thyroid. Pathol Int.; -456

Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, Wiliams SD. Thymic Carcinoma, a Distinct Clinical Entity Responsive to Chemotherapy. Cancer 1993; 71:1219-1223.

Wick MR, Scott RE, Li C-Y, Carney JA. Carcinoid tumor of the thymus. a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature. Mayo Clin Proc 1980; 55:246-254.

Wick MR, Scheithauer BW. Thymic carcinoid.a histologic, immunhistochemical and ultrastrucktural study of 12 cases. Cancer 1984; 53:474-484.

Wick MR. Assessing the prognosis of thymoma. Ann Thorac Surg 1990; 521-522.

Wick MR, Rosai J. Endocrine pathology of the thymus:An update. In: AnonymousEndocrine pathology update. New York: Medical Publisher, 1990: 215-236.

Wick MR, Rosai J. Neuroendocrine, germ cell,and nonepithelial tumors. In: Givel J-C., ed. Surgery of the thymus. Springer Verlag Berlin: 1990: 109-150.

Wilkins EW, Grillo HC, Scanell JG, Moncure AC, Mathisen DJ. Role of Staging in Prognosis and Management of Thymoma. Ann Thorac Surg 1991; 51:888-892.

Wilkins Bass W, Sheikh E, Grenn R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. Ann Surg 1999, 4:562-574.

Wolff H, Naundorf M. Diagnostik und Therapie von Thymustumoren. Zentralbl.Chir. 1991; 116:3-12.

Wu MH, Low TL. Distribution of thymic hormones in thymic tumors and myasthenic thymus. Proc Natl.Sci Counc.Repub.China.B. 1996; 20:1-5.

Yano T, Hara N, Ichinose Y, Asoh H, Yokoyama H, Ohta M. Treatment and prognosis of primary thymic carcinoma. J Surg Oncol 1993; 52:255-258.

Yim AP. Video-assisted thoracoscopic resection of anterior mediastinal masses. Int.Surg 1996; 81:350-353.

Yokoi K, Miyazawa N, Mori K, et al. Multidisciplinary treatment of advanced invasive thymoma. Kyobu.Geka. 1993; 46:26-30.

Zhang Z, Ge F, LI S, et al. Factors affecting removal and prognosis of thymic tumors. Chin.Med Sci J 1995; 10:229-231.