

Der Thymus entspringt dem 3. und 4. Kiemenbogen und befindet sich im vorderen Mediastinum. Er besteht aus epithelialen und bindegewebigen Zellen des Kiemenbogens und lymphoiden Vorläuferzellen, die dem Mesoderm entstammen. T-Vorläuferzellen des Knochenmarkes wandern in den Thymus, um hier ihre Differenzierung zur T-Zelle abzuschließen. Der Thymus wird in verschiedene funktionelle Regionen unterteilt. Während sich in der Rinde des Thymus ungefähr 85 % der lymphoiden Vorläuferzellen ansiedeln, befinden sich im Mark ungefähr 15 % lymphoide Vorläuferzellen. Wenig differenzierte Knochenmarksvorläuferzellen dringen im Bereich des Rinden-Mark-Überganges in den Thymus ein und wandern von der Rinde in Richtung der Außenbereiche des Organs in Richtung Markraum, während der Wanderung kommt es zur Ausreifung der Zellen. Der Phänotyp medullärer Thymozyten kann nicht eindeutig von T-Zellen des peripheren Blutbildes oder von Lymphknoten unterschieden werden.

Obwohl Fehlbildungen des Thymus vorkommen, sind diese selten. Kommt es zu Fehlbildungen in der Entwicklung des Thymus, so ergeben sich daraus schwere Defekte in der T-Zellentwicklung und schwere Immundefekte (z. B. DiGeorge-Syndrom, **Kap. 374**). Neoplastische Transformationen lymphoider Zellen innerhalb des Thymus prädisponieren die Entwicklung von Lymphomen. Der überwiegende Anteil der lymphatischen Tumoren, die sich im Thymus entwickeln, entstammen Vorläufer-T-Zellen und entsprechen einem T-lymphoblastischen Lymphom (**Kap. 134**). Vereinzelt existieren auch B-Zellen im Thymus, nach neoplastischer Transformation entwickeln sich mediastinale (thymische) B-Zelllymphome (**Kap. 134**). Auch das Hodgkin-Lymphom, insbesondere der nodulär-sklerosierende Typ, manifestiert sich oft im vorderen Mediastinum. Im Rahmen eines Sjögren-Syndroms oder anderer Autoimmunerkrankungen können extranodale Marginalzelllymphome (MALT-Lymphome) den Thymus befallen, auf den Lymphomzellen wird oft IgA statt IgM auf der Zelloberfläche exprimiert. Auch eine Castleman-Krankheit kann den Thymus einbeziehen. Gelegentlich kommen Keimzelltumoren und Karzinoide im Thymus vor. Das Thymom bezeichnet dabei die maligne Transformation der epithelialen Zellen des Thymus.

KLINISCHES BILD UND DIFFERENZIALDIAGNOSEN

Das Thymom ist mit einer Inzidenz von 0,1–0,15 Neuerkrankungen auf 100.000 Menschen jährlich eine seltene Tumorerkrankung. Es stellt jedoch die häufigste Ursache für eine Verbreiterung des vorderen Mediastinums beim Erwachsenen dar; bei ungefähr 40 % aller Mediastinalverbreiterungen liegt differenzialdiagnostisch ein Thymom vor. Das mediane Erkrankungsalter für Thymome liegt in der 4. bis 6. Lebensdekade, bei Kindern treten sie gewöhnlich nicht auf. Die Geschlechterverteilung ist ausgeglichen. Weitere häufige Ursachen für Verbreiterungen des vorderen Mediastinums sind neben Lymphomen u. a. Keimzelltumoren und substernale Schilddrüsentumoren, daneben können auch Karzinoide, Lipome und Thymuszysten radiologisch als mediastinale Raumforderung imponieren. Nach Kombinationschemotherapien bei Malignomen können bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in den ersten Monaten nach Beendigung der Behandlung Hyperplasien des Thymus auftreten, sog. Thymusrebound. Granulomatöse entzündliche Erkrankungen (Tuberkulose, Sarkoidose) führen ebenfalls zur Vergrößerung des Thymus.

Die Erkrankung verläuft bei 40–50 % der Patienten asymptomatisch. Im Rahmen von Routineröntgenuntersuchungen des Thorax bzw. inzidentell werden Thymome in der weiterführenden Abklärung diagnostiziert. Sofern es zu Symptomen kommt, können Husten, Brustschmerzen, Dyspnoe, Fieber, Stridor, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Anorexie auftreten. Gelegentlich können Thymome zu einem Verschluss der Vena cava superior führen bzw. es findet sich ein Perikarderguss. Bei ungefähr 40 % der Patienten mit einem Thymom finden sich symptomatische systemische Autoimmunerkrankungen, die mit dem Thymom assoziiert sind. Bei ungefähr 30 % der Patienten mit einem Thymom liegt eine Myasthenia gravis vor, 5–8 % der Patienten haben eine Pure Red-Cell-Aplasie und unge-

fähr 5 % eine Hypogammaglobulinämie. Das gleichzeitige Vorkommen von Thymomen und Hypogammaglobulinämie wird auch als Good-Syndrom bezeichnet. Bei 10–15 % aller Patienten mit Myasthenia gravis besteht ein Thymom. Darüber hinaus können Thymome selten assoziiert sein mit Polymyositis, systemischem Lupus erythematoses, Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom, Colitis ulcerosa, perniziöser Anämie, Addison-Krankheit, Stiff-person-Syndrom, Sklerodermie oder Panhypopituitarismus. In einem größeren Patientenkollektiv fand sich bei 70 % aller Patienten mit Thymomen eine zusätzliche systemische Erkrankung.

DIAGNOSTIK UND STAGING

Die histologische Sicherung einer dignitätsunklaren mediastinalen Raumforderung erfolgt durch primäre Mediastinoskopie bzw. Thorakotomie, hier kann ausreichend Gewebe zur histologischen Aufarbeitung entnommen werden. Eine Feinnadelaspiration oder Stanzbiopsie ist aufgrund der geringen Menge an auswertbarem Material nicht zu empfehlen. Die Unterscheidung zwischen Lymphom und Thymom ist nicht sicher möglich, da hier eine ausreichende Gewebemenge vorliegen sollte, um basierend auf der Gewebearchitektur eine detaillierte Diagnose zu stellen und prognostische Informationen ableiten zu können. Lediglich bei V. a. Keimzelltumoren bzw. Karzinometastasen stellt die zytologische Untersuchung eine Methode zur histologischen Sicherung dar.

Die Computertomografie des Thorax stellt die wichtigste diagnostische Methode zur Identifikation, Charakterisierung und präoperativen Ausbreitung dar. Beninge Strukturen können von malignitätssuspekten Läsionen abgegrenzt werden und die lokale Ausdehnung und Infiltration umgebender Mediastinalstrukturen als wichtige Prognosefaktoren können abgebildet werden. Wenngleich das MRT im Staging von Tumoren des hinteren Mediastinums etabliert ist, so ist derzeit noch unklar, ob es gegenüber dem CT im Staging anteriorer mediastinaler Tumoren wesentliche Zusatzinformationen liefert. Somatostatin-Rezeptor-Scans mit Indium-markierten Somatostatinanaloge können auch hinsichtlich zukünftiger therapeutischer Optionen durchgeführt werden. Sofern sich mit bildgebendem Verfahren keine Invasion nachweisen lässt, ist eine radikale Tumorresektion anzustreben. Bei Infiltration von Nachbarstrukturen kann eine neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden (siehe Behandlung unten).

Ungefähr 90 % der Thymome liegen im vorderen Mediastinum, selten finden sich jedoch auch Manifestationen in anderen mediastinalen Gebieten oder im Bereich des Halses, welche von versprengtem Thymusgewebe ausgehen.

Das Staging von Thymomen erfolgt operativ im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes nach der Klassifikation von Masaoka und Kollegen (**Tab. 123e-1**, **Tab. 123e-2**). Wesentliche Grundlage der Einteilung ist die lokale anatomische Ausdehnung und Invasion umgebender Mediastinalstrukturen durch den Tumor. Das Fünf-Jahres-Überleben von Patienten im Stadium I liegt bei 96 %, 86 % im Stadium II, 69 % im Stadium III und 50 % im Stadium IV. Eine Erweiterung der Masaoka-Klassifikation stellt das GETT-Staging der französischen Studiengruppe dar. Hier erfolgt zusätzlich zu o. g. Kriterien die Einbeziehung des Resektionsgrades als ein wesentlicher prognostischer Parameter für Patienten. Tumoren im Stadium I werden um die Zusatzbezeichnung A für eine radikale Resektion und B bei mikroskopischer Kapselinvasion bzw. Invasion/Adhäsion mediastinaler Strukturen unterteilt. Konsekutiv entspricht mit III A einem subtotal resezierten Tumor, während III B eine bioptische Sicherung des Tumors darstellt.

PATHOLOGIE UND ÄTIOLOGIE

Thymome sind epitheliale Tumoren und haben durchweg malignes Potenzial, eine Unterscheidung in benigne und maligne Tumoren erfolgt nicht. Den wesentlichen prognostischen Faktor stellt die Invasion des Tumors in umgebende Mediastinalorgane dar. Ungefähr 65 % der Thymome sind eingekapselt und nicht invasiv, wohingegen unge-

TABELLE 123e-1 Masaoka-Staging-Systeme des Thymoms

Stadium	Diagnostische Kriterien
I	Makroskopisch und mikroskopisch vollständig eingekapselt; kein Kapseldurchbruch
II	A Mikroskopische Invasion bis jenseits der Kapsel
	B Makroskopische Invasion in das umgebende Fettgewebe oder Kontakt zu Pleura oder Perikard
III	A Makroskopische Invasion in benachbarte Organe, ins Perikard, in die Pleura, aber nicht in größere Gefäße
	B Makroskopische Invasion in umgebende Organe einschließlich großer Gefäße
IV	A Pleurale oder perikardiale Aussaat
	B Lymphatische oder hämatogene Metastasen

Stadium	Häufigkeit (%)	5-Jahres-Überleben (%)	10-Jahres-Überleben (%)
I	36	95–100	86–100
II	26	70–100	50–100
III	22	68–89	47–60
IV	10	47–69	0–11

Quelle: Masaoka et al: Cancer 48:2485, 1981. Aktualisiert nach S Tomaszek et al: Ann Thorac Surg 87:1973, 2009, und CB Falkson et al: J Thorac Oncol 4:911, 2009.

TABELLE 123e-2 GETT-Staging (Groupe d'études des tumeurs thymiques) des Thymoms

Stadium	Kriterien
I	IA Einkapselter Tumor vollständig reseziert
	IB Makroskopisch eingekapselter Tumor vollständig reseziert; mediastinale Invasion/Adhäsion vorhanden oder Verdacht auf mikroskopische Kapselinvasion
II	Invasiver Tumor vollständig reseziert
III	A Invasiver Tumor subtotal reseziert
	B Invasiver Tumor lediglich biopsiert
IV	A Supraklavikuläre Metastasen oder Pleurakarzinose
	B Fernmetastasen

Quelle: Gamondes JP et al: Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. Eur J Cardiothoracic Surg 5:124–31, 1991.

fähr 35 % ein invasives Wachstum aufweisen. In den Tumoren finden sich unterschiedlich hohe Anteile an Lymphozyten, in Studien konnte molekulargenetisch eine polyklonale Verteilung nachgewiesen werden. Die epitheliale Komponente der Tumoren kann vorwiegend aus runden oder ovalen Zellen bestehen, welche ihren Ursprung in der Rinde nehmen oder aus spindelförmigen Zellen, die dem Mark entstammen bzw. aus einer Kombination beider Formen (WHO-Klassifikation, **Tab. 123e-3**). Zytologische Merkmale stellen keine zuverlässigen Prädiktoren des biologischen Verhaltens dar. Diese Unzuverlässigkeit könnte zum Teil auf der nur mäßigen Reproduzierbarkeit des WHO-Systems beruhen. Ungefähr 90 % der A-, AB- und B1-Tumoren sind lokalisiert. Nur ein sehr geringer Anteil der Tumoren weist histologische Merkmale malignen Tumoren, ähnlich Karzinomen, auf. Thymuskarzinome sind aufgrund des invasiven Wachstums mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Genetische Veränderungen treten zahlreich in Thymomen auf. Häufig ist das Chromosom 6 an 6p21.3 (MHC-Locus) und 6p25.2-25.3 (Verlust der Heterozygotie) betroffen. Außerdem finden sich genetische Alterationen von Genen, ähnlich anderen Tumoren, wie p53, RB, FHIT und APC. Zusätzlich können Überexpressionen von c-Kit, HER2 oder für Rezeptoren für Wachstumsfaktoren (Epidermal Growth Factor und Insulin-like Growth Factor) in Thymuskarzinomen nachgewiesen werden. In einigen Tumoren liegt eine Überexpression des p21-ras-Genproduktes vor. Zusammengefasst bleibt die molekulare Pathogenese unklar. In Tierexperimenten konnte bei

TABELLE 123e-3 Histologische WHO-Klassifikation von Thymustumoren

Typ	Histologie
A	Medulläres Thymom
AB	Gemischtes Thymom
B1	Überwiegend kortikales Thymom
B2	Kortikales Thymom
B3	Gut differenziertes Thymuskarzinom
C	Thymuskarzinom

Typ	Häufigkeit in %	Prognose (10 Jahre krankheitsfreies Überleben) in %
A	8	100
AB	26	90–100
B1	15	78–94
B2	28	83
B3	15	36
C	8	0–35

Quelle: Aus S Tomaszek et al: Ann Thorac Surg 87:1973, 2009.

Ratten ein Thymom-Suszeptibilitätslokus auf Chromosom 7 identifiziert werden, aber ein Zusammenhang zwischen diesem Genlocus (Tsr1) und menschlichen Thymomen wurde bislang nicht nachgewiesen.

EINFLUSS DER THYMEKTOMIE AUF DEN VERLAUF VON BEGLEITENDEN ERKRANKUNGEN

Patienten mit Myasthenia gravis haben eine hohe Inzidenz von Thymusauffälligkeiten (ungefähr 80 %), jedoch findet sich ein Thymom nur bei 10–15 % der Patienten mit Myasthenia gravis. Man geht davon aus, dass der Thymus in der Fehlregulierung der Selbsttoleranz und der Generierung von autoreaktiven T-Zellen, die den Acetylcholinrezeptor als ein fremdes Antigen erkennen, eine wesentliche Rolle spielt. Obgleich Patienten mit Thymom und Myasthenia gravis eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Remission der Myasthenie nach Thymektomie haben als Patienten mit sonstigen Thymusauffälligkeiten, so ist doch der Verlauf der Myasthenia gravis nicht signifikant unterschiedlich bei Patienten mit oder ohne Thymom. Eine Thymektomie führt bei ungefähr 65 % der Patienten mit Myasthenia gravis zu einer symptomatischen Besserung der klinischen Symptome. Bei einer großen Patientenserie war das Langzeitüberleben von Thymompatienten mit Myasthenia gravis nach Thymomresektion verbessert gegenüber Patienten ohne begleitende Myasthenia gravis.

Ungefähr 30–50 % der Patienten mit einer Pure-Red-Cell-Aplasie haben ein Thymom. Hier lässt sich durch eine Thymektomie bei ungefähr 30 % der Patienten eine langfristige Remission der Pure-Red-Cell-Aplasie erzielen. Zusätzlich liegt bei ungefähr 10 % der Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie ein Thymom vor, jedoch spricht diese Erkrankung in der Regel nicht auf eine Thymektomie an.

BEHANDLUNG: THYMOM

Die Behandlung wird durch das Masaoka-Stadium bestimmt, ein weiterer wichtiger Prognosefaktor für das Langzeitüberleben stellt die Radikalität der Resektion dar. Bei Patienten mit lokalisiertem, kapselbegrenztem Tumorwachstum im Stadium I nach Masaoka kann nach radikaler Resektion unter Mitnahme des perithymischen Fettgewebes eine langfristige Remission bei 96 % der Patienten erreicht werden. Bei Patienten mit Stadium II ist nach radikaler Resektion zusätzlich eine postoperative Bestrahlung des Tumorbettes mit 30–60 Gy empfohlen, allerdings ist der Nutzen der Strahlentherapie bei dieser Indikation nicht gesichert. Bei Patienten im Stadium III und IV konnte nach multimodaler Therapie mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von radikaler Operation, Bestrahlung und zusätzlicher Konsolidierungstherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden. Wirksame Chemotherapieregime setzen sich aus Platinkomponenten (Cisplatin oder Carboplatin) und Anthrazyklinen zusammen, eine

zusätzliche Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison verbessert das Ansprechen. Die Ansprechrate lag zwischen 50–93 % in mehreren Fallserien bis 40 Patienten. Ein nachgewiesenes überlegenes Therapieregime liegt nicht vor. Sofern keine radikale Operation nach neoadjuvanter Chemotherapie möglich ist, kann eine adjuvante Strahlentherapie (Gesamtdosis 50–60 Gy) die lokale Rezidivrate reduzieren. Weiterhin kann im Stadium IV zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle pleural intraoperativ eine hypertherme intrathorakale Chemotherapie (HITHOC) mit Cisplatin erfolgen. Die postoperative Komplikationsrate lag nach Pleurektomie, Dekortikation und intrapleuraler hyperthermer Chemotherapie in Studien zwischen 12–47 % mit einer postoperativen Mortalitätsrate unter 2,5 %.

Multimodale zytostatische Therapieansätze sind einem alleinigen chirurgischen Vorgehen mit Bestrahlung überlegen, das 5-Jahres-Überleben liegt bei 50 % in fortgeschrittenen Stadien.

Einige Thymuskarzinome exprimieren c-Kit. In einem Einzelfallbericht wurde bei einem intensiv vorbehandelten Patienten mit mutiertem c-Kit-Gen ein sehr gutes Ansprechen auf eine Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib mesylate berichtet. Viele Tumoren exprimieren zusätzlich den epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor (EGFR), Wirksamkeitsnachweise monoklonaler Antikörper bzw. Tyrosinkinaseinhibitoren liegen nicht vor. Bei Positivität der Tumoren für Somatostatin kann durch eine Behandlung mit Octreotid und Prednison bei ungefähr einem Drittel der Patienten ein Ansprechen erzielt werden.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- BERNARD C et al: Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 15(1):82–92, 2016
- BUTI S et al: Impressive response with imatinib in a heavily pretreated patient with metastatic c-KIT mutated thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 29(33):e803–5, 2011
- LOMBE DC, JEREMIC B: A Review of the Place and Role of Radiotherapy in Thymoma. *Clin Lung Cancer* 16(6):406–12, 2015
- RIED M et al: State of the art: diagnostic tools and innovative therapies for treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg pii: ezv426*, 2015