

Diplomarbeit

**Thymusneoplasien:
Evaluierung der stadiengerechten Therapie unter
besonderer Berücksichtigung der Thymektomie und deren
postoperativen Ergebnisse**

eingereicht von

Guido Sponner

Geb.Dat.: 31.05.1988

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie

unter der Anleitung von

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann

und

OA Dr. Nicole Neuböck

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 3. April 2014

Guido Sponner

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für die jahrelange Unterstützung bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt auch meinen DiplomarbeitbetreuerInnen OA Dr. Nicole Neuböck und vor allem Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Jörg Lindenmann, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei Univ. Prof. Dr. Freyja Maria Smolle-Jüttner und Univ.-Prof. Dr. med. univ. Josef Smolle bedanken, die bei der Auswertung der Daten mit ihrer jahrelangen Erfahrung behilflich waren.

Zusammenfassung

Ziele:

Thymome sind seltene epitheliale Neoplasien des Thymus, welche eine äußerst heterogene Gruppe von mediastinalen Tumoren darstellen. Entsprechend ihrem jeweiligen Tumorstadium erfolgt die individuelle Therapie, wobei die chirurgische Resektion des Thymoms die wichtigste therapeutische Option darstellt. Das Ziel dieser Studie war, die Therapiemodalitäten von PatientInnen mit Thymomen unter besonderer Berücksichtigung der Thymektomie zu evaluieren und die Effizienz des chirurgischen Verfahrens und das Therapieergebnis, zu analysieren.

Methoden:

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden 50 PatientInnen ermittelt, die zwischen Jänner 2003 und Dezember 2013 an der Klinischen Abteilung für Thorax -u. Hyperbare Chirurgie des Universitätsklinikums für Chirurgie in Graz aufgrund eines histologisch diagnostizierten Thymoms behandelt wurden. Die Daten wurden gesammelt, anonymisiert und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 29 Frauen (58%) und 21 Männer (42%) mit Thymomen behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 58.3 Jahren. 29 (58%) hatten klinische Symptome, 14 (28%) wiesen eine Myasthenia Gravis auf. 45 PatientInnen (90%) wurden mit Thymektomie behandelt, eine vollständige Resektion wurde davon in 42 Fällen (93.3%) durchgeführt. Histologisch wiesen 6 PatientInnen ein Thymom Typ A auf, 5 Typ AB, 8 Typ B1, 12 Typ B2, 12 Typ B3 und 7 Typ C. Entsprechend der Einteilung nach Masaoka zeigte sich in 20 Fällen ein Stadium I, Stadium II in 18 Fällen, Stadium III in 6 Fällen und Stadium IV in 6 Fällen. 2 PatientInnen wurden einer präoperativen, neoadjuvanten Therapie unterzogen. 25 erhielten eine postoperative, adjuvante Therapie. 5 PatientInnen (11.1%) entwickelten ein intrathorakales Tumorrezidiv, welches mit neuerlicher Resektion behandelt wurde. Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben lag bei 91.6%. 2 PatientInnen starben an Tumorprogression. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben war 89%, die mediane Überlebenszeit betrug 92.1 Monate. Das mediane Überleben der PatientInnen, welche einer Thymektomie unterzogen wurden, lag bei 92.1 Monaten, im Vergleich zu 18.3 Monaten bei Patienten ohne Operation ($p=0.001$). Masaoka-Stadium IV war signifikant assoziiert mit vermindertem Überleben ($p=0.012$). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach vollständiger

Thymomresektion betrug 93.7% und war somit signifikant besser als bei nicht-chirurgischer Therapieführung ($p=0.006$).

Schlussfolgerungen:

Die komplette chirurgische Thymektomie ist essentiell im Hinblick auf das Langzeitüberleben der PatientInnen und sollte demnach immer, soweit onkologisch bzw. onkochirurgisch vertretbar, durchgeführt werden.

Aus diesem Grund bleibt die Thymektomie nach wie vor die tragende Säule in der Therapieführung von nicht metastasierten Thymomen.

Abstract

Objectives:

Thymomas represent a rare and heterogeneous group of intrathoracic tumors requiring different treatment regarding the individual tumor stage. Up to now, thymectomy still represents the therapeutic gold standard. The objective of this study was to review our experience with the treatment of thymoma combined with the purpose to analyse both, the efficacy of our therapeutic algorithm and the outcome after therapy.

Methods:

This is a single-center, institutional review board– approved, retrospective study of 50 patients with thymoma treated at our division between 2003 and 2013.

Results:

There were 29 women (58%) and 21 men (42%), mean aged 58.3 years. 29 (58%) had clinical symptoms, 14 (28%) had myasthenia gravis. 45 patients (90%) underwent thymectomy, complete resection was done in 42 cases (93.3%). Histologic results were: 6 subtype A, 5 AB, 8 B1, 12 B2, 12 B3 and 7 C. The Masaoka staging system detected 20 stage I, 18 stage II, 6 stage III and 6 stage IV. 2 patients had neoadjuvant therapy and 25 received postoperative treatment. 5 (11.1%) had intrathoracic tumor recurrence, treated with re-resection. 5-year disease-free survival was 91.6%. 2 patients died of tumor progression. The 5-year overall survival was 89% and median survival time was 92.1 months. The median survival of patients with thymectomy was 92.1 months as compared to 18.3 months in patients without surgery ($p=0.001$). Masaoka stage IV was significantly associated with reduced survival ($p=0.012$). The 5-year survival rate after complete resection was 93.7% and was considered significantly better than non-surgical treatment ($p=0.006$).

Conclusions:

Complete resection of the thymoma is essential for disease control and long-term survival of patients and should therefore be performed whenever oncologically feasible. Due to these facts, complete thymectomy still remains the mainstay in the treatment of non-metastatic thymoma.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Grundlagen.....	1
1.2 Embryonale Entstehung.....	1
1.3 Anatomie.....	2
1.3.1 Makroskopie	2
1.3.2 Mikroskopie	3
1.4 Physiologie.....	4
1.5 Thymome	5
1.5.1 Grundlagen.....	5
1.5.2 Histologie und Staging	6
1.5.3 Grundlagen der Therapie	7
2 Material und Methoden	12
3 Ergebnisse – Resultate	19
4 Diskussion	28
4.1 Schlussfolgerung.....	33
5 Literaturverzeichnis	34

Glossar und Abkürzungen

MG	Myasthenia Gravis
CT	Computertomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
Gy	Gray = Einheit für Energiedosis ionisierender Strahlung
ASA	American Society of Anaesthesiologists
WHO	World Health Organization
VCS - Syndrom	Vena cava superior – Syndrom = obere Einflusstauung
R0	Entfernung im Gesunden
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
CI	Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lage des Thymus(11).....	2
Abbildung 2: Feinbau des Thymus(12).....	3
Abbildung 3: Studienablauf.....	12
Abbildung 4: Präparat eines Thymoms	16
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der thymom-assoziierten klinischen Symptome.....	19
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung präoperativer Tumorbiopsien	20
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der chirurgischen Zugangswege	21
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der 50 Thymom-PatientInnen nach der WHO-Klassifikation.....	22
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der 50 Thymom-PatientInnen nach dem Masaoka-Stadium.....	23
Abbildung 10: Überleben nach Thymektomie	25
Abbildung 11: Überleben nach R0-Resektion.....	26
Abbildung 12: Überleben nach postoperativer XRT(Strahlentherapie).....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Histologische Einteilung nach WHO(13,17,19).....	6
Tabelle 2: Masaoka Staging(13,14,20).....	7
Tabelle 3: Studienrelevante Parameter	13

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

Der Thymus ist ein primäres lymphatisches Organ und dient der Entwicklung und Reifung von T-Zellen, die anschließend die sekundären lymphatischen Organe besiedeln und dort zur Immunabwehr beitragen.(1-8)

Er liegt als plattes Organ im oberen vorderen Mediastinum hinter dem Sternum und vor dem Herzen bzw. den großen Gefäßen.(1-7) Seine größte Ausdehnung erreicht der Thymus im Kindesalter mit einem Gewicht zwischen 30g und 40g(2-5,7,8), bildet sich nach der Pubertät zurück und wird durch weißes Fettgewebe ersetzt. Ein Thymusrest bleibt jedoch bestehen.(1-7)

Darüber, wann der Thymus am größten ist und wann die Involution beginnt, gibt es unterschiedliche Meinungen: Die einen Autoren geben das größte Gewicht mit bis zu 30g im Kleinkindesalter an(3-5,7), andere Autoren beziffern das Gewicht des Thymus im Jugendalter mit 40g(2) bzw. 30g(8).

1.2 Embryonale Entstehung

Im frühen Entwicklungsstadium bilden sich beim Embryo auf jeder Seite fünf Schlundtaschen, aus denen wichtige Organe entstehen.

Die dritte Tasche besteht aus einer dorsalen und einer ventralen Ausstülpung, aus der die Thymusanlage entsteht und dann in Richtung kaudal und medial wandert.(2-5,9,10) Am Ende des zweiten Entwicklungsmonats verbindet sie sich vor dem Herzbeutel mit der Anlage der anderen Seite.(4)

Zwischen 12. und 16. Entwicklungswoche ist die Entwicklung abgeschlossen.(3)

1.3 Anatomie

1.3.1 Makroskopie

Der Thymus besteht aus zwei ungleich großen Lappen und reicht vom oberen Rand des Brustbeins bis zur 4. Rippe.(3-5,8) Zur Zeit der größten Ausdehnung kann er über die obere Brustkorböffnung bis zur Schilddrüse reichen.(2-4,8) Ventral wird er vom Brustbein begrenzt, dorsal liegt er in Beziehung mit den großen Gefäßen (Aorta, Vena cava superior und Venae brachiocephalicae) und dem Herzbeutel und seitlich wird er von der Pleura mediastinalis bedeckt.(3-5,8)

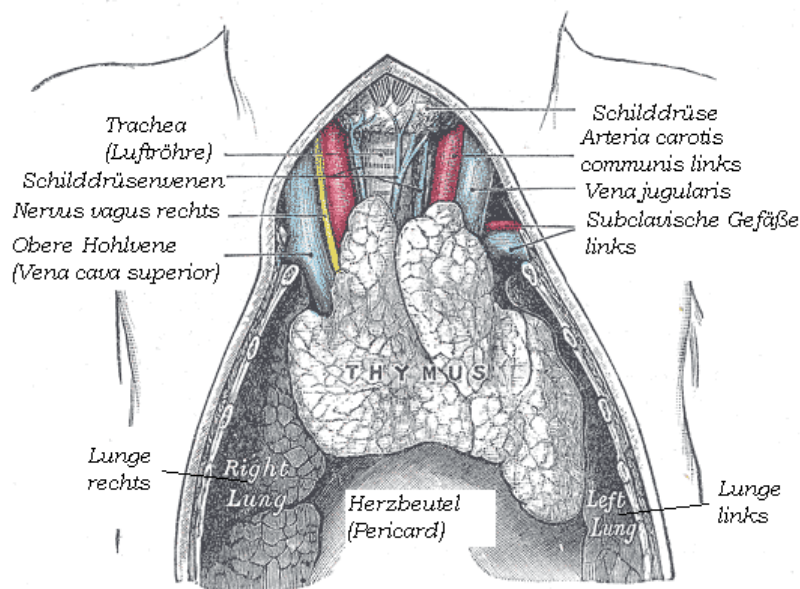


Abbildung 1: Lage des Thymus(11)

1.3.2 Mikroskopie

Die Lappen des Thymus werden von einer Bindegewebskapsel umgeben, von der aus Scheidewände nach innen ziehen und die Lappen in kleinere Läppchen unterteilen.

Mikroskopisch kann man das hellere Mark, mit den dort typischen Hassall-Körperchen (zwiebelschalenartig angeordnete flache Epithelzellen), von der etwas dunkleren zellreichen Rinde abgrenzen.

Man findet neben den Thymusepithelzellen vor allem Lymphozyten, die während sie die Reifung durchgehen, von der Rinde langsam in das Mark wandern.(2-8) Makrophagen bauen die nichtfunktionsfähigen Lymphozyten (ca. 95%) ab. Nur 5% der Vorläuferzellen reifen aus, weshalb sich das Mark heller präsentiert.(2)

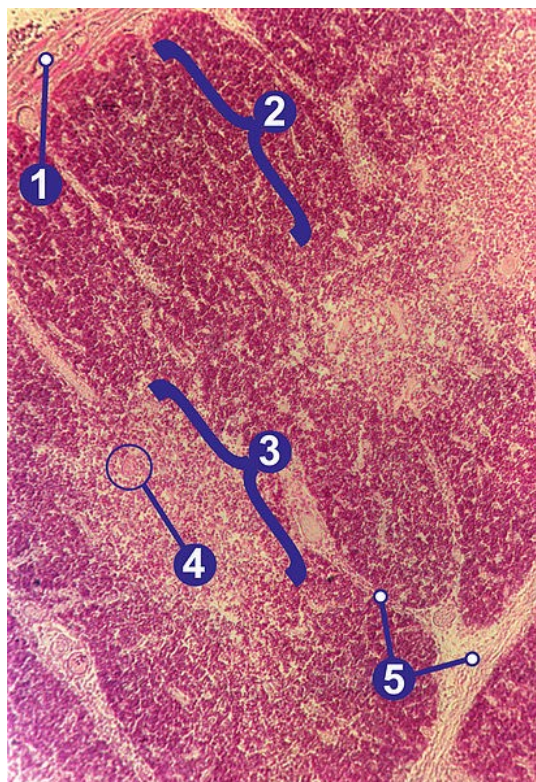


Abbildung 2: Feinbau des Thymus(12)
1) Bindegewebskapsel, 2) Rinde, 3) Mark,
4) Hassall-Körperchen, 5) Bindegewebskapsel

1.4 Physiologie

Die zentrale Aufgabe des Thymus (vor allem beim Embryo) liegt in der Differenzierung der T-Lymphozyten.(5) Prä-T-Lymphozyten wandern aus dem Knochenmark in die äußere Thymusrinde ein, vermehren sich dort und reifen zu drei unterschiedlichen Zelltypen heran:

- T-Helferzellen (stimulieren die Immunreaktion)
- T-Suppressorzellen (verhindern eine überschießende Immunreaktion)
- T-Killerzellen (töten infizierte oder veränderte Zellen)(1,3,5,6)

Die Lymphozyten lernen nur auf bestimmte (körperfremde) Antigene mit Oberflächenrezeptoren zu reagieren. Erfolgt die Prägung nicht, gehen sie zugrunde (positive Selektion). Erkennen sie körpereigene Proteine und Antigene, gehen sie ebenfalls zugrunde (negative Selektion).(4-6)

Nur etwa 5% überleben und gelangen über das Mark und die Blutgefäße in die sekundären lymphatischen Organe (z.B.: Lymphknoten).(2,4,5)

1.5 Thymome

1.5.1 Grundlagen

Thymome sind epitheliale Neoplasien des Thymus unterschiedlicher Dignität. Mit einer Inzidenz von 0.15/100.000 sind sie sehr selten(13,14) und stellen mit einem Anteil von etwa 50% die häufigsten Tumoren des anterioren Mediastinums bei Erwachsenen dar. Thymome sind bei allen Altersgruppen anzutreffen und sind bei Männern und Frauen gleich häufig obwohl Myasthenia Gravis (MG) scheinbar häufiger bei jüngeren und weiblichen Patienten auftritt.(15)

In einem Drittel aller Fälle verursachen Thymome keine klinischen Symptome. Bei den meisten Patienten werden sie zufällig, im Rahmen medizinischer Untersuchungen aus anderen Gründen, entdeckt.(16) Thymom- assoziierte klinische Symptome wie Heiserkeit, Schmerzen, Atemnot und Husten(13,17) und seltener Gewichtsverlust oder eine obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom)(13), entstehen durch kontinuierliches Tumorwachstum mit anschließender Kompression, Verdrängung oder Infiltration der umgebenden Organe. MG, das häufigste paraneoplastische Syndrom, kommt in etwa einem Drittel aller Fälle vor.(16)

Diagnostiziert wird das Thymom durch die entsprechende klinische Symptomatik (sofern vorhanden) und mit Hilfe bildgebender Verfahren wie Thoraxröntgen, CT und PET-CT. Die definitive Bestätigung der Diagnose erfolgt durch die Histologie, gewonnen durch eine Biopsie des Tumors.(13)

Thymome sind tendenziell langsam wachsende Tumore. Mit zunehmender Malignität neigen sie jedoch zu Infiltrationen sowohl in das umgebende Gewebe, in die Pleura, die Lunge, in das mediastinale Fettgewebe oder in das Perikard. Extrathorakale Metastasen sind selten und meist auf Leber und Knochen begrenzt. Darüber hinaus scheinen Thymome die Tendenz für späte lokale Rezidive, auch nach kompletter Thymektomie, zu haben.(15,18)

Die komplette chirurgische Resektion ist noch immer die tragende Säule in der Therapieführung von nicht metastasierten Thymomen und sollte wenn möglich immer durchgeführt werden. Vor allem bei lokal fortgeschrittenen Thymomen, gewinnt die

multimodale Therapie bestehend aus Thymektomie, Chemotherapie und Radiotherapie, angewendet in einer angemessenen Abfolge allein oder kombiniert, vor und/oder nach Thymektomie, immer mehr an Bedeutung.(13-15)

1.5.2 Histologie und Staging

Histologisch lassen sich Thymome nach ihrer epithelialen Differenzierung laut WHO einteilen in:

Histologie nach WHO

Typ A (medulläres Thymom, Spindelzellthymom, benigne)

Typ AB (Mischtyp, benigne)

Typ B1 (lymphozytenreiches Thymom, überwiegend kortikales Thymom, niedrig maligne)

Typ B2 (kortikales Thymom, niedrig maligne)

Typ B3 (gut differenziertes Thymuskarzinom, niedrig maligne)

Typ C (Thymuskarzinom, maligne, heterogen)

Tabelle 1: Histologische Einteilung nach WHO(13,17,19)

Die Anzahl bzw. das Ausmaß der Zellatypie, sowie die Malignität sind von Typ A bis Typ C ansteigend.(13,17)

Typ A ist relativ selten (4-19% aller Thymome) und kommt im Vergleich zu den anderen Subtypen eher im höheren Alter vor.(13) Histologisch zeigen sich spindelförmige Epithelzellen ohne Atypie oder Lymphozyten.(13,14) So gut wie immer ist eine komplette bindegewebige Tumorkapsel nachweisbar. In etwa einem Viertel der Fälle ist dieser Subtyp mit einer Myasthenia Gravis (MG) vergesellschaftet. Die 5- bzw. 10- Jahres-Überlebensraten liegen meist zwischen 90 und 80%.(13)

Typ AB ist vom morphologischen Aspekt her dem Typ A sehr ähnlich, weist aber zusätzlich lymphozytenreiche Anteile auf.

Typ B1 besitzt überwiegend Anteile, die dem normalen funktionellen Kortex ähneln, versprengt mit unreifen Lymphozyten und Anteile die der Medulla ähneln.(13,14) Dieser Subtyp ist, ähnlich wie die Thymome vom Typ B, häufig mit Myasthenia Gravis (MG) oder anderen immunologischen Erkrankungen assoziiert.(13)

Typ B2 besteht aus großen polygonalen Zellen in lockerem Verbund mit einer großen Anzahl an Lymphozyten. Die Zellen haben große Nuclei und ausgeprägte Nucleoli.

Typ B3 besteht aus runden oder polygonalen Zellen ohne oder mit wenig Atypie.(13,14)
Dieser Subtyp ist oft nicht zur Gänze bekapselt und neigt dadurch dazu, das mediastinale Fettgewebe und umliegende Organe lokal zu infiltrieren.

Typ C umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Thymuskarzinomen und wird aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Histologie meist von den anderen Thymomen abgegrenzt. Dieser Subtyp ist zwar sehr selten und macht daher weniger als 10% aller Thymome aus, dafür ist die Prognose wesentlich schlechter als bei den anderen Subtypen.(13)

Je nach Ausbreitung des Tumors wird er nach Masaoka in vier Stadien eingeteilt:

Masaoka Staging

Stadium I	Makroskopisch und mikroskopisch komplett durch Kapsel begrenzt
Stadium IIA	Mikroskopische transkapsuläre Invasion
Stadium IIB	Makroskopische transkapsuläre Invasion
Stadium III	Invasion in Nachbarorgane
Stadium IVA	Pleurale oder perikardiale Ausbreitung
Stadium IVB	Lymphogene oder hämatogene Metastasierung

Tabelle 2: Masaoka Staging(13,14,20)

1.5.3 Grundlagen der Therapie

Therapieoptionen

a) Chirurgische Thymom-Resektion

Die grundlegendste Therapieoption in der Behandlung des nicht-metastasierten Thymoms ist die Entfernung des gesamten Thymoms mitsamt dem umgebenden mediastinalen Fettgewebes.

Der klassische Zugang für die Thymektomie stellt die mediane Sternotomie dar, welche nach kritischer Durchsicht der rezenten Literatur von den meisten Autoren in der Mehrzahl der Fälle empfohlen bzw. durchgeführt wird.(13,14,16,21) Auch im Falle lokal fortgeschrittener Thymome mit infiltrativem Tumorwachstum in die angrenzenden Nachbarorgane stellt die vollständige (erweiterte) Thymektomie das wichtigste Kriterium zur Heilung dar.(13)

Heutzutage werden minimalinvasive Eingriffe aufgrund ihrer niedrigen Morbidität und Mortalität, geringerem Trauma, besserem kosmetischem Ergebnis und geringeren postoperativen Schmerzen bei kürzerem Krankenhausaufenthalt, immer populärer.(21) Der Stellenwert der minimalinvasiven Thymektomie (VATS-Thymektomie) wird großteils noch kontrovers diskutiert(14,16), jedoch wird bei Thymomen im Frühstadium die Thymektomie über videoassistierte Thorakoskopie (VATS) bereits vermehrt durchgeführt.(13) Neue Studien weisen darauf hin, dass es zwischen der offenen Operation und der VATS keinen signifikanten Unterschied bei der 5-Jahres-Überlebensrate und der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate gibt. Allerdings fehlen noch Langzeitdaten über das onkologische Outcome.(22)

b) Chemotherapie:

Thymome sind prinzipiell chemosensitive Tumore und weisen, abhängig vom histologischen Subtyp, eine durchschnittliche Ansprechrate von etwa 70% auf.(13)

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen neoadjuvanter, adjuvanter und definitiver Chemotherapie. Die neoadjuvante Chemotherapie wird bereits präoperativ bei lokal fortgeschrittenen Thymomen mit Tumordinfiltration in die Nachbarorgane eingesetzt. Ziel dieser Induktionstherapie ist die Tumorverkleinerung und somit Erreichung der prinzipiellen Operabilität. Meist wird diese Art der Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Settings angewandt, welches durch die chirurgische Resektion mit eventuell nachfolgender postoperativer Chemotherapie und/oder Strahlentherapie, ergänzt wird.(14)

Die postoperative oder adjuvante Chemotherapie zeigt laut der aktuellen Studienlage keinen signifikanten Überlebensvorteil und ist somit von untergeordneter Bedeutung. Aus diesem Grunde wird die adjuvante Chemotherapie auch heute weitestgehend nicht mehr durchgeführt.(23)

Die definitive Chemotherapie wird bei nicht resezierbaren oder metastasierten Thymomen, im Sinne eines palliativen Therapieansatzes, meist gemeinsam mit einer Radiotherapie verabreicht.(14)

Neueste Studien haben ergeben, dass Kombinationstherapien mit Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid bzw. Doxorubicin, Cisplatin, Vincristin und Cyclophosphamid bezüglich des erreichten Überlebens am wirkungsvollsten sind. Zudem werden auch bei

fortgeschrittenen Tumorstadien gute Ergebnisse mit der Kombination aus Cisplatin und Etoposid erzielt.(13)

c) Radiotherapie:

Bei Thymomen handelt es sich um prinzipiell strahlensensitive Tumore. Grundsätzlich unterscheidet man auch hier zwischen neoadjuvanter, adjuvanter und definitiver Radiotherapie.

Die Indikation zur postoperativen, adjuvanten Radiotherapie besteht hauptsächlich bei resezierten Thymomen Masaoka-Stadium II und III (vor allem nach vorangegangener neoadjuvanter Therapie), sowie nach inkompletter chirurgischer Thymektomie.(13,14) Aber auch höhergradig maligne Thymome werden nach kompletter chirurgischer Resektion einer adjuvanten Radiotherapie zugeführt, da rezente Studien deutlich geringere Rezidivraten als im Vergleich zur alleinigen Thymektomie nachweisen konnten.(13,14,24) Empfohlen wird generell eine Strahlendosis von 45-55Gy, selten ist eine Dosis von mehr als 60 Gy erforderlich.

Eine prophylaktische Bestrahlung des betroffenen Hemithorax oder des gesamten Thorax mit 10x10Gy oder 16x16Gy zeigte zwar eine signifikante Verbesserung der rezidivfreien 5-Jahres- und der Gesamtüberlebensrate, jedoch kam es bei 13% der Patienten zu einer massiven Strahlenpneumonitis und konsekutiver Erhöhung der Morbiditätsrate.(13) Eine präoperative, neoadjuvante Radiotherapie wirkt synergistisch mit einer induktiven Chemotherapie. Ihr Einsatz wird jedoch kontrovers diskutiert, weil sie auf Kosten einer erhöhten Toxizität und chirurgischen Morbidität geht.(25) Aus diesem Grunde wird die neoadjuvante Radiotherapie äußerst streng indiziert und daher nur mehr selten angewandt.

Die definitive Radiotherapie wird bei nicht resezierbaren oder metastasierten Thymomen, im Sinne eines palliativen Therapieansatzes, entweder als alleinige Therapieform oder in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht.(13)

Allgemeine Therapieaspekte:

Grundsätzlich wird die Therapie des Thymoms entsprechend des jeweiligen Tumorstadiums nach Masaoka festgelegt. Vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien, in denen eine multimodale Therapieführung notwendig ist, wird die chirurgische Resektion durch Chemotherapie und/oder Strahlentherapie sinnvoll

ergänzt.(13-15,19,25-27) Im Vergleich zu PatientInnen mit Bronchial-oder Oesophaguskarzinomen sind Thymom-PatientInnen in der Regel jünger und fitter und verkraften daher eine intensive multimodale Therapie deutlich besser.(25) Idealerweise wird die Entscheidung über die stadiengerechte Therapiewahl fächerübergreifend im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards, bestehend aus ThoraxchirurgInnen, OnkologInnen, StrahlentherapeutInnen und PathologInnen, getroffen. Dies ist umso wichtiger zwecks Planung der individuellen adjuvanten Therapieführung und weiterer postoperativer Nachsorge.

Entsprechend des Tumorstadiums nach Masaoka ist der therapeutische Algorithmus wie folgt festgelegt:

Masaoka-Stadium I:

Eine vollständige Thymektomie ist ausreichend. Eine postoperative Radiotherapie ist nicht indiziert. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Tumorstadium beträgt 92%.(15)

Masaoka-Stadium IIA und IIB:

Im Anschluss an die komplette Thymektomie wird meist eine adjuvante Radiotherapie empfohlen, um das Risiko eines Rezidivs zu senken.(24) Inkomplette Resektionen sind in diesem Stadium äußerst selten, bedürfen aber immer einer adjuvanten Radiotherapie.(14) Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Tumorstadium beträgt 82%.(15)

Masaoka-Stadium III:

Aufgrund der fortgeschrittenen Lokalsituation kann in einzelnen Fällen eine Induktionstherapie im Sinne einer neoadjuvanten Chemotherapie indiziert sein. Nach einer kompletten, mitunter auch erweiterten Resektion, ist eine adjuvante Radiotherapie sinnvoll, da das Risiko eines Lokalrezidivs nachweislich reduziert werden konnte.(14,27) Nach inkompletter Resektion ist die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie obligat.(14) Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate in diesem Tumorstadium beträgt 68%.(15)

Masaoka-Stadium IVA:

Auch hier handelt es sich, ähnlich zum Stadium III um temporär nicht resezierbare fortgeschrittene Thymome, die einem multimodalen Therapieregime unterzogen werden.

Nach neoadjuvanter Chemotherapie wird die komplette Resektion angeschlossen, gefolgt von adjuvanter Radiotherapie zum Zwecke der Senkung der Rezidivrate.(14) Bei Thymomen im Stadium IVA liegt heute die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 61%.(15)

Masaoka-Stadium IVB:

Prinzipiell handelt es sich aufgrund der vorliegenden Fernmetastasierung um eine palliative Situation, in der eine kurative chirurgische Resektion nicht mehr möglich ist. Die Therapie der Wahl stellen in diesem Stadium die Chemotherapie bzw. die sequenzielle Chemo-Radiotherapie dar.(13)

2 Material und Methoden

Patienten:

Zwischen 2003 und 2013 wurden 50 PatientInnen mit histologisch verifiziertem Thymom an der Klinischen Abteilung für Thorax –u. Hyperbare Chirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Graz, behandelt. Die Fallrekrutierung erfolgte über die systematische Durchsicht im elektronischen Krankenhausinformationssystem Medocs®. Daraus wurden die definitiven Informationen über die jeweiligen Therapieoptionen (kurativ vs. palliativ) und soweit möglich, alle für die Studie relevanten Parameter (siehe Tabelle 3) erfasst.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Excel 2007® - Tabelle verwaltet und nach Abschluss der Erhebung für die Auswertung anonymisiert.

Der Studienablauf ist in Abbildung 3 tabellarisch aufgeschlüsselt.

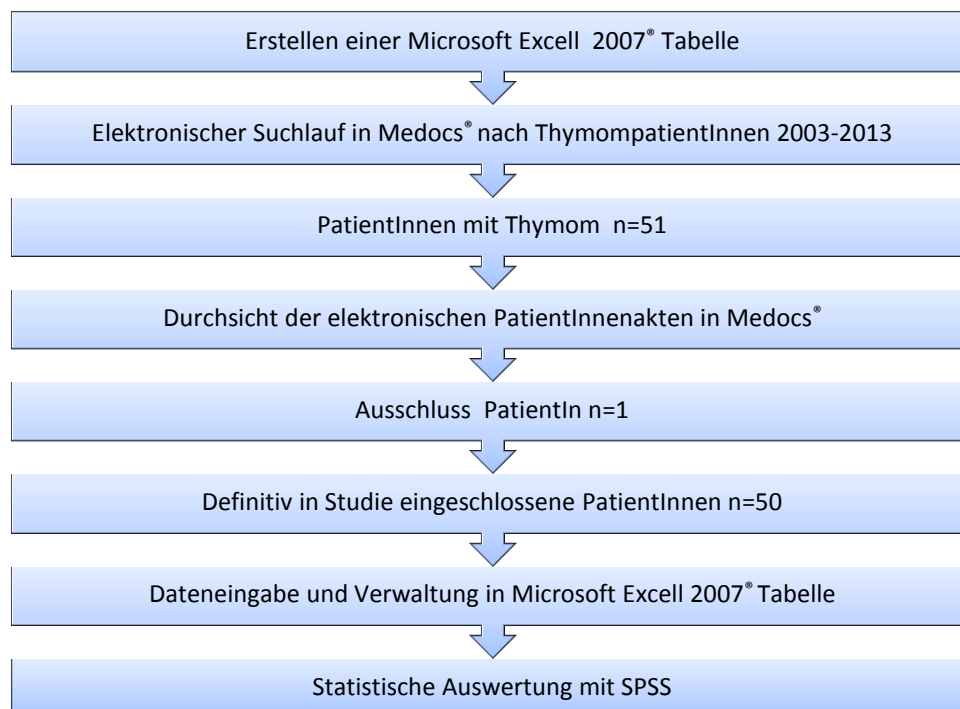


Abbildung 3: Studienablauf

Studienrelevante Parameter		
PatientInnenspezifische Parameter	Therapie	Masaoka Staging
Geburtsdatum	Therapie-Datum	Masaoka I
Alter (Jahre)	Thymektomie	Masaoka IIA
Männlich	VATS rechts	Masaoka IIB
Weiblich	VATS links	Masaoka III
Größe (cm)	VATS beidseitig	Masaoka IVA
Gewicht (kg)	Thorakotomie rechts	Masaoka IVB
ASA 1	Thorakotomie links	Metastasen
ASA 2	Sternotomie	Lymphknoten
ASA 3	Komplikationen	Leber
ASA 4	Myasthenie postoperativ	Lunge
Beschwerden	Blutung	Knochen
Druck	Pleuraerguss	Pleura
Schmerzen	Pleuraempyem	Infiltrationen
Dyspnoe	Recurrensparese	Herz
Dysphagie	Phrenicusparese	Lunge/Pleura
Pleuraerguss	Mukostase	Gefäße
Heiserkeit	Pneumonie	Thoraxwand
Husten	Pneumothorax	Zwerchfell
VCS-Syndrom	Mediastinalemphysem	Resektion
Gewichtsverlust	Weichteilemphysem	R0
Myasthenia gravis	30-Tages-Mortalität	R1
Präoperative Untersuchungen	Thymom Typ	R2
Präoperative Computertomographie	Thymom A	Neoadjuvante Therapie
PET-CT	Thymom AB	Präoperative Chemotherapie
Präoperative CT-Punktion	Thymom B1	Präoperative Strahlentherapie
Offene Tumorbiopsie	Thymom B2	Adjuvante Therapie
VATS rechts	Thymom B3	Postoperative Chemotherapie
VATS links	Thymom C	Postoperative Strahlentherapie
Mediastinoskopie	PatientInnenüberleben	Palliative Therapie
Sternotomie	Lebt	Definitive Chemotherapie
Thorakotomie rechts	Verstorben	Definitive Strahlentherapie
Thorakotomie rechts	Tod (Monate postoperativ)	Rezidiv
	Letzte Kontrolle	Postoperatives Rezidiv
		Time to progression (Monate postoperativ)

Tabelle 3: Studienrelevante Parameter

Die für diese Retrospektiv-Studie relevanten Parameter wurden prospektiv im Krankenhausinformationssystem Medocs® gesammelt und retrospektiv im Rahmen dieser Single Center- Studie evaluiert. Überlebensdaten wurden über das Krankenhausinformationssystem Medocs®, durch Telefoninterviews mit den PatientInnen, ihrem/r Hausarzt/-ärztin oder über das zuständige Standesamt bezogen. Diese retrospektive Datenanalyse wurde durch die hiesige Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nr. 25-548 ex 12/13).

Die funktionelle Evaluierung der PatientInnen beinhaltete eine Echokardiographie, Spiroergometrie und Bodyplethysmographie. Das onkologische bzw. onkochirurgische Staging bestand aus Thoraxröntgen, Computertomographie des Thorax, des Mediastinums und des Abdomens und PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie-CT). Jede/r PatientIn wurde, ungeachtet des präoperativen Vorhandenseins einer Myasthenia Gravis (MG), vor und nach der chirurgischen Tumorresektion bzw. der spezifischen Behandlung neurologisch genau untersucht. Um in Hinblick auf die bevorstehende Operation den individuellen physischen und funktionellen Zustand der PatientInnen objektiv bewerten zu können, wurde die ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) angewandt.

Eine präoperative Tumorbiopsie, wurde bei den meisten PatientInnen durchgeführt um den histopathologischen Typ zu evaluieren. Bei PatientInnen mit kleinen oder mittelgroßen, klar sichtbar bekapselten Thymomen ohne Hinweis auf ein Thymuskarzinom oder lokal fortgeschrittene Tumordinfiltration, wurde keine präoperative Biopsie benötigt.

Therapie:

Basierend auf dem Ergebnis der Tumorbiopsie und nach Komplettierung des präoperativen bzw. präinterventionellen onkochirurgischen Stagings erhielten die PatientInnen eine spezifische, ihrem individuellen Tumorstadium angepasste Therapie, bestimmt durch den Beschluss des hiesigen interdisziplinären Tumorboards „Thorakale Neoplasien“.

Bei PatientInnen mit komplett bekapselten Thymomen ohne Hinweis auf lokale Tumordinfiltration entsprechend Masaoka-Stadium I und II, wurde sofort eine komplette Thymektomie durchgeführt.

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Verdacht auf Infiltration in das umgebende Gewebe entsprechend Masaoka-Stadium III bzw. IVA, wurde vor der chirurgischen Tumorsektion eine neoadjuvante Chemotherapie und/oder Radiotherapie vorgeschaltet.

Bei fortgeschrittenen Thymomen mit Fernmetastasen entsprechend Masaoka-Stadium IVB war eine Operation nicht indiziert, stattdessen wurde eine palliative Chemotherapie und/oder Strahlentherapie durchgeführt.

Thymektomie:

Prinzipiell kann die Thymektomie über drei verschiedene chirurgische Zugänge durchgeführt werden, welche allesamt im Rahmen dieser Retrospektiv-Analyse angewandt wurden: die trans-sternale und trans-thorakale offene Thymektomie, sowie die minimal invasive videoassistierte Thorakoskopie (VATS-Thymektomie).

Der trans-sternale Zugang über eine mediane Sternotomie wurde vor allem bei großen Thymomen, bei Tumoren mit histologisch nachgewiesener hochgradiger Malignität, verifizierter Tumoraladhäsion zu angrenzenden Strukturen bzw. Organen, die eine erweiterte Resektion erfordern, bei Verdacht auf lokale Tumordinfiltration und nach vorausgegangener neoadjuvanter Therapie, angewendet.

Der trans-thorakale Zugang wurde am seltensten gewählt. Er wurde für komplett bekapselte, große in einer Thoraxhälfte gelegene Thymome, ohne Verbindung zur kontralateralen Seite, verwendet. Darüber hinaus wurde dieser Zugang auch nach einer diagnostischen parasternalen offenen Tumorbiopsie gewählt, um in der gleichen operativen Sitzung die ipsilaterale Thymektomie durchführen zu können.

Im Gegensatz dazu wurde die minimalinvasive VATS-Thymektomie (jeweils ein- oder beidseitig) bei komplett bekapselten kleinen oder mittleren Thymomen, ohne Hinweis auf Tumordinfiltration und ohne stattgehabte neoadjuvante Therapie, gewählt.

Bei Komplikationen, technischen Problemen, großen Tumoren, schlechter Übersicht, Verwachsungen oder aufgrund lokal fortgeschrittener Tumorerkrankung mit

perithymischer Infiltration, wurde die VATS-Thymektomie abgebrochen und intraoperativ auf eine Sternotomie oder Thorakotomie konvertiert.

Transsternaler Zugang:

Eine mediane Sternotomie wurde durchgeführt und das gesamte anteriore Mediastinum sorgfältig exploriert. Nach der Eröffnung der Pleura wurde der Nervus phrenicus auf beiden Seiten klar identifiziert und die sorgfältige Präparation wurde, beginnend auf der linken Seite an der unteren Grenze des Thymoms, entlang des Perikards durchgeführt. Es wurde mit Sorgfalt entlang des linken Nervus phrenicus zur Vena brachiocephalica weiter präpariert, ohne den Nerv zu schädigen. Die Vena brachiocephalica wurde identifiziert und die Sektion wurde stumpf, zur vorderen und unteren Circumferenz der Vene, weitergeführt. Die 2-3 dem Thymus entspringenden Venen wurden sorgfältig abgesetzt und die stumpfe Präparation hin zur Vena cava superior weitergeführt. Darüber hinaus war es notwendig den zwei oberen Thymushörnern zu folgen und diese frei zu präparieren bis die Schilddrüse erreicht wurde. Nach der Mobilisation des oberen Teils des Thymoms wurde entlang des Verlaufs des rechtsseitigen Nervus phrenicus bis zum Diaphragma weiter präpariert. Das gesamte Thymom mit dem restlichen Thymus, bestehend aus allen vier Hörnern, wurde zusammen mit dem mediastinalen, perikardialen und diaphragmatischen Fettgewebe, en-bloc reseziert.

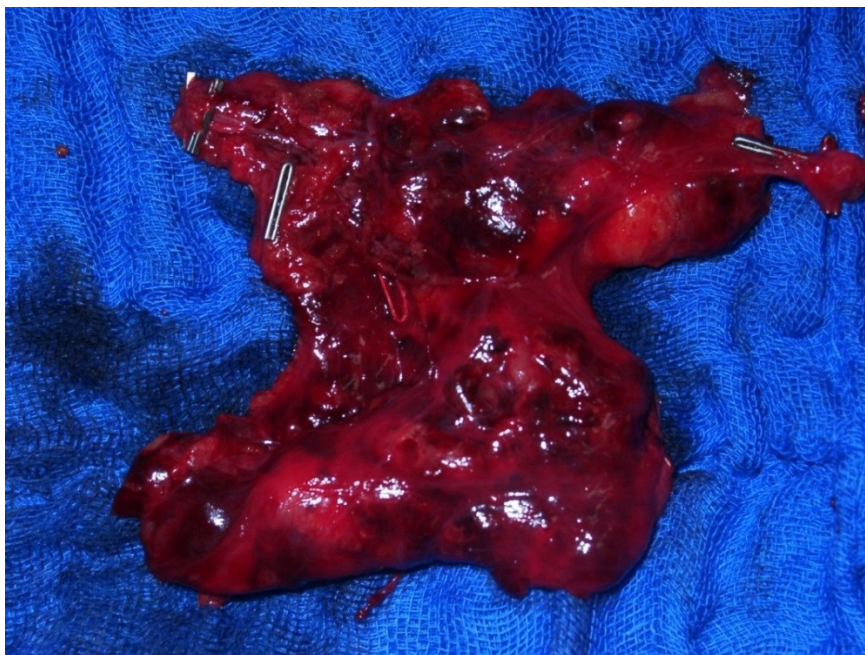


Abbildung 4: Präparat eines Thymoms

kontralateralen Seite wiederholt und das gesamte Präparat en-bloc in einem Beugebeutel über den Port entfernt.

Transthorakaler Zugang:

Nach Sicherstellung der benötigten Ein-Lungen-Ventilation wurde der Thorax über eine muskelsparende antero-laterale Minithorakotomie eröffnet. Nach genauer Exploration des Mediastinums wurde eine en-bloc Resektion analog zum transsternalen Zugang durchgeführt. Nach sorgfältiger Blutstillung und genauer Inspektion des Perikards, des Zwerchfells und der Pleura, wurde eine Thoraxdrainage eingelegt und nach visueller Kontrolle der re-expandierten Lunge, der Thorax verschlossen.

3 Ergebnisse – Resultate

Dieses Kollektiv von 50 PatientInnen bestand aus 29 Frauen (58%) und 21 Männer (42%), mit einem Durchschnittsalter von 58.3 Jahren (22 bis 82 Jahre).

Zum Zeitpunkt der erstmaligen Vorstellung waren 21 PatientInnen (42%) asymptomatisch, die geringe Mehrheit der PatientInnen wies bereits tumor-assoziierte Symptome auf. 6 PatientInnen berichteten über ausgeprägten retrosternalen Druck, geringer Thoraxschmerz war bei 5 PatientInnen evident, 5 PatientInnen klagten über Dysphagie, 3 über Dyspnoe, während Husten in 2 Fällen diagnostiziert wurde und Heiserkeit, verursacht durch Lähmung des Nervus laryngeus recurrens, bei 1 PatientIn. 4 PatientInnen gaben ungewollten Gewichtsverlust an und 2 PatientInnen litten unter diskretem Vena cava superior Syndrom. Myasthenia Gravis (MG) hingegen wurde präoperativ bei 14 PatientInnen (28%) entdeckt.

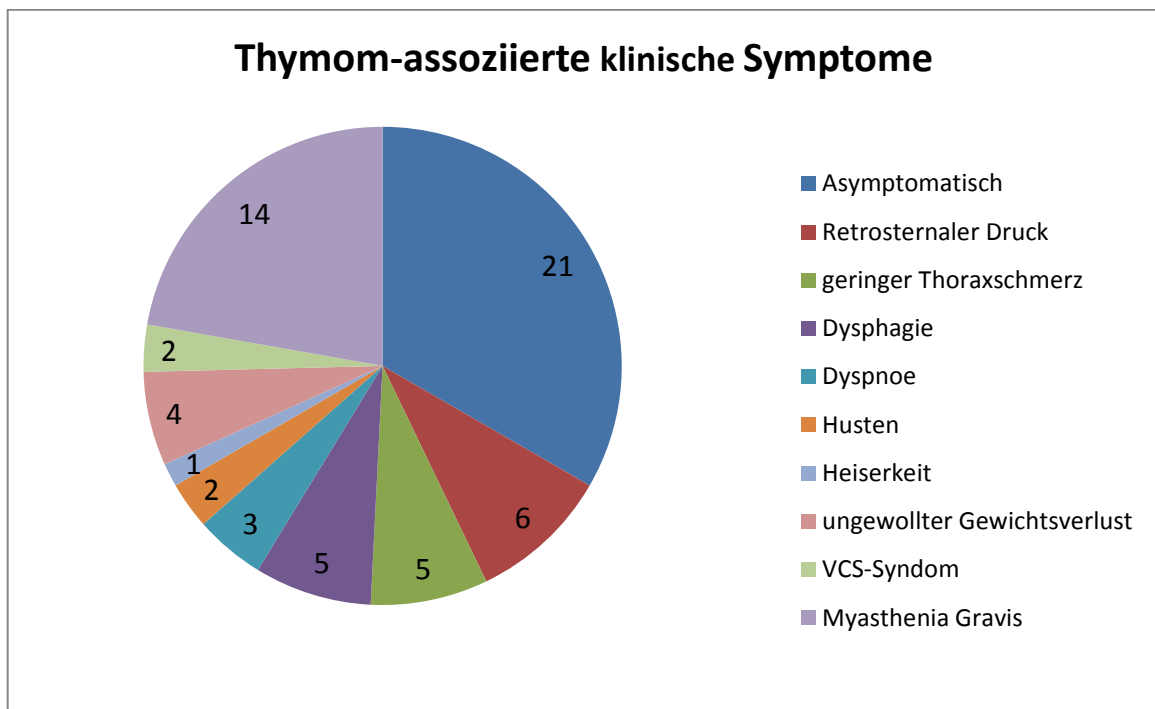


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der thymom-assoziierten klinischen Symptome

Eine präoperative Computertomographie des Thorax und des Abdomens wurde bei allen PatientInnen durchgeführt, ein PET-CT hingegen in der Hälfte der Fälle (50%). Entsprechend der ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists) wurden 26 PatientInnen (52%) als ASA 2 eingestuft, 19 als ASA 3, 3 als ASA 1 und 2 als ASA 4. Der mediane ASA-Score betrug 2.4.

Eine präoperative Tumorbiopsie wurde bei 35 von 50 PatientInnen (70%) vorgenommen. Dies geschah durch eine CT-gezielte Feinnadelpunktion (N=12), durch eine parasternale offene Tumorbiopsie (N=14), mit Hilfe der Thorakoskopie (N=5), über eine muskelsparende Minithorakotomie (N=3) oder durch Mediastinoskopie (N=1).

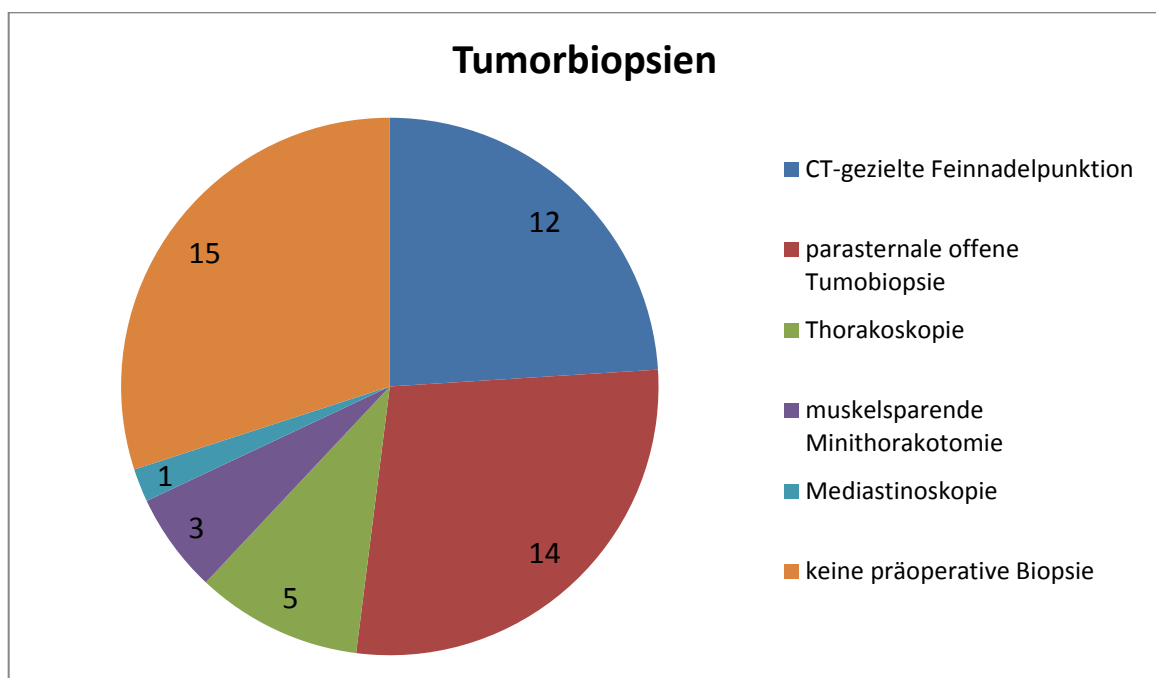


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung präoperativer Tumorbiopsien

Zum Zeitpunkt der Diagnose gab es bei 39/50 PatientInnen (78%) keinen Hinweis auf eine lokal fortgeschrittene Tumorerkrankung bzw. Fernmetastasierung. In den übrigen 11 Fällen konnte bereits lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum mittels Computertomographie verifiziert werden. Inzipiente Tumorinfiltration in das Perikard, entlang der Gefäßwand der Vena brachiocephalica, im Bereich der Pleura visceralis der Lunge und der Pleura parietalis der Thoraxwand, wurden bei 6 PatientInnen suspiziert. Fernmetastasen hingegen wurden bei 5 PatientInnen (10%) diagnostiziert. Bevorzugte Organe dieser Metastasierung waren die Lunge (3), die Knochen (1), und die Pleura (3).

Eine Thymektomie wurde bei 45 PatientInnen (90%) durchgeführt. Der chirurgische Zugang erfolgte primär über mediane Sternotomie in 24 Fällen (53.4%), über videoassistierte Thorakoskopie (VATS) in 15 Fällen (33.3%) und über Thorakotomie bei 6 PatientInnen (13.3%). Bei 7 (15.6%) von diesen 45 PatientInnen war ein intraoperativer Wechsel von der VATS auf eine Sternotomie bzw. Thorakotomie erforderlich.

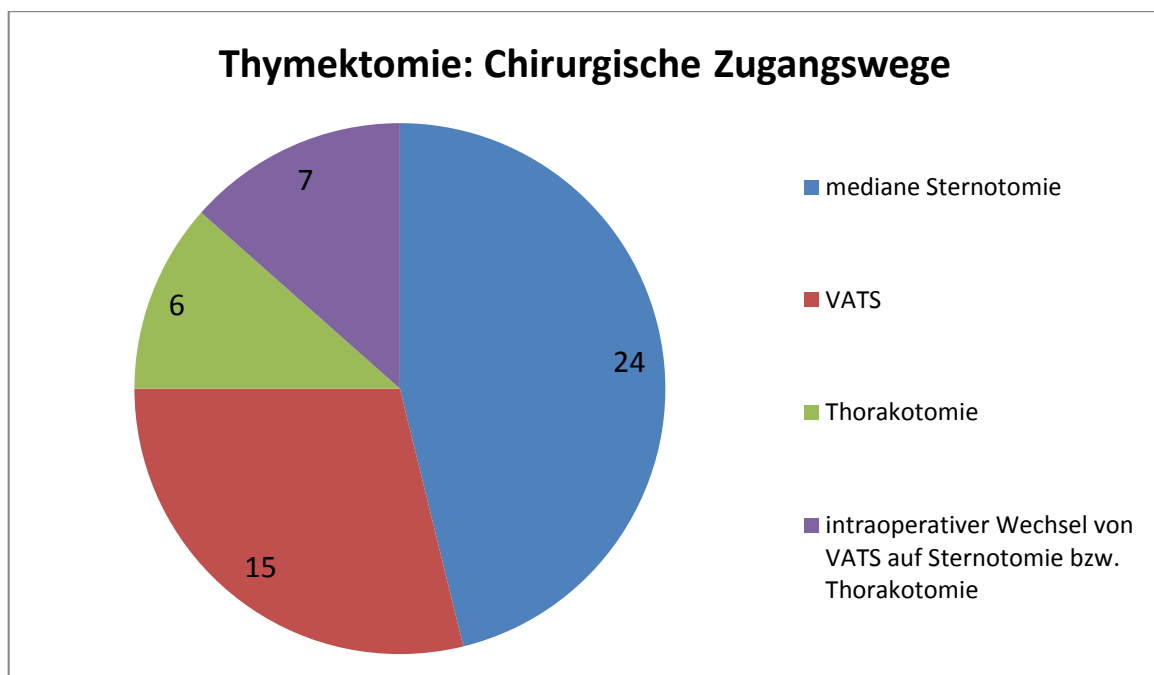


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der chirurgischen Zugangswege

Eine ausgedehnte Resektion war infolge lokaler Tumordinfiltration bei 5/45 PatientInnen (11.1%) notwendig. Die teilresezierten Strukturen umfassten die Lunge (4), das Perikard (1), den Nervus phrenicus (2), die Vena brachiocephalica (1), und die Pleura parietalis (1). Eine präoperative, neoadjuvante Therapie wurde, aufgrund radiologisch suspizierter lokaler Tumordinfiltration bei 2 von diesen 5 PatientInnen eingeleitet (Chemotherapie und Chemo-Strahlentherapie). Eine komplette chirurgische Resektion mit tumorfreien Resektionsrändern entsprechend R0 wurde in 42 Fällen durchgeführt (93.3%). Eine R1 Resektion wurde bei 2 PatientInnen (4.5%) und eine R2 bei 1 PatientIn (2.2%) erreicht.

Die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate gemäß den WHO-Kriterien ergab ein Thymom Typ A bei 6 PatientInnen (12%), Typ AB bei 5 (10%), Typ B1 bei 8 (16%), Typ B2 bei 12 (24%), Typ B3 bei 12 (24%) und Typ C bei 7 (14%).

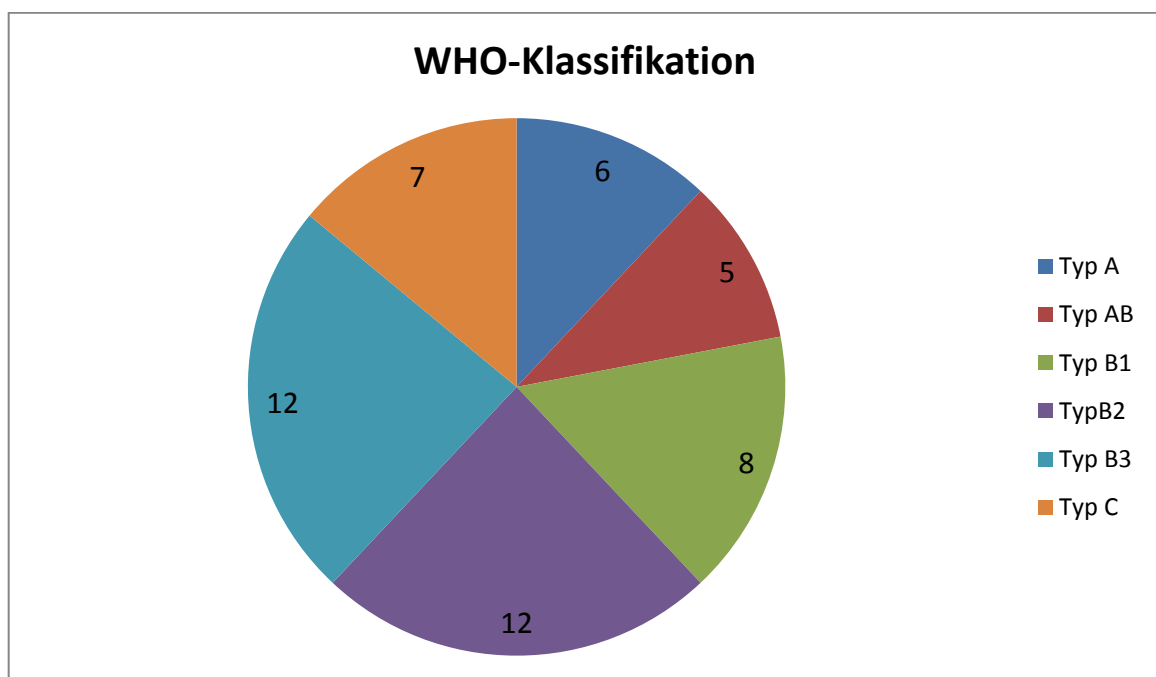


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der 50 Thymom-PatientInnen nach der WHO-Klassifikation

Das komplettierte Tumor-Staging nach Masaoka ergab ein Stadium I bei 20 PatientInnen (40%), Stadium IIA bei 15 PatientInnen (30%), Stadium IIB bei 3 (6%), Stadium III bei 6 (12%), Stadium IVA bei 1 (2%) und Stadium IVB bei 5 PatientInnen (10%).

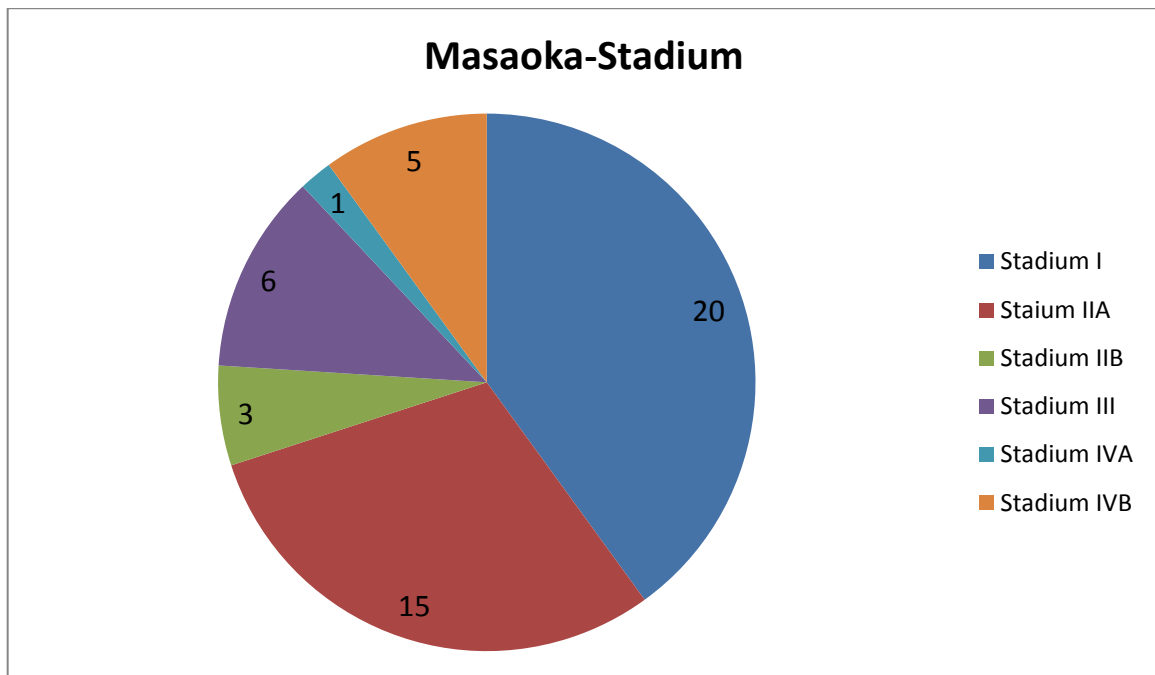


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der 50 Thymom-PatientInnen nach dem Masaoka-Stadium

Die peri- bzw. postoperative Mortalitätsrate betrug 0%. 7 PatientInnen (14%) entwickelten Komplikationen: Eine intraoperative Blutung trat bei 3 PatientInnen auf (dadurch war in einem Fall die intra-operative Konversion auf eine Sternotomie notwendig). Ein postoperatives ipsilaterales Pleuraempyem entwickelte sich in einem Fall und konnte durch frühzeitige chirurgische Revision adäquat therapiert werden. Ein progressives postoperatives Mediastinal –und Weichteil-Emphysem erforderte die zusätzliche Anlage einer Thoraxsaugdrainage bei einem Patienten, während eine postoperative Pneumonie in zwei Fällen durch konservativ- antibiotische Therapie suffizient behandelt werden konnte.

Eine komplette Rückbildung einer bereits präoperativ diagnostizierten Myasthenia Gravis (MG) konnte nach kompletter Thymektomie in 13 Fällen beobachtet werden. Das entspricht einer Remissionsrate von 92.9%.

Im Gegensatz dazu wurde in drei Fällen eine MG erst nach der Thymektomie evident und durch entsprechende neurologische Untersuchung bestätigt. Bei keinem dieser drei

PatientInnen gab es präoperative Hinweise auf eine MG, was sich in unauffälligen präoperativen neurologischen Untersuchungsergebnissen niederschlug. Unter diesen drei PatientInnen war ein Mann und zwei Frauen. Der histologische Subtyp war jeweils ein Thymom Typ B1, B2 und B3. Zwei Fälle davon entsprachen Masaoka-Stadium I, ein Fall war Masaoka-Stadium III. Das Zeitintervall zwischen Thymektomie und dem Auftreten erster MG-assoziiertes Symptome war am ersten Tag, 4 Monate und 5 Jahre nach komplikationsloser Operation. Darüber hinaus wurde im letzten Fall eine postoperative MG erstmalig 1 Jahr nach der Re-Resektion eines Tumorrezidivs, 4 Jahre nach stattgehabter Thymektomie, diagnostiziert.

Von den insgesamt 45 PatientInnen, welche einer Thymektomie unterzogen wurden, erhielten 25 (55.6%) aufgrund des postoperativen histopathologischen Befundes bzw. aufgrund des jeweiligen Tumorstadiums eine adjuvante postoperative Therapie: Eine kombinierte Chemotherapie und Strahlentherapie (konkomitante Radio-Chemotherapie) wurde bei einem/einer 1 PatientIn durchgeführt, eine alleinige Strahlentherapie kam bei den restlichen 24 PatientInnen zur Anwendung.

5 PatientInnen (11.1%) entwickelten nach kompletter Thymektomie ein postoperatives Tumorrezidiv. Das durchschnittliche krankheitsfreie Überleben zwischen Operation und Diagnose des Rezidivs betrug 58.4 Monate (28-77 Monate). Das krankheitsfreie 5-Jahres-Überleben lag bei 91.6%. Alle PatientInnen mit Rezidiven wurden einer neuerlichen kompletten Resektion unterzogen. Zum Zeitpunkt des Studienendes waren 4 PatientInnen noch am Leben. Ein/e PatientIn verstarb, jedoch nicht an den Folgen des Tumorleidens.

Eine palliative Therapie aufgrund nachgewiesener Fernmetastasierung und daraus resultierender Inoperabilität wurde bei 6 PatientInnen vorgenommen. Eine definitive Radiotherapie aufgrund von lokaler Inoperabilität wurde in einem Fall angewandt, eine definitive Chemo-Radiotherapie bei einem weiteren Patienten, sowie eine alleinige Chemotherapie in weiteren 4 Fällen.

Das 5-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 89%, die mediane Überlebenszeit bei 92.1 (95% CI 81.8 bis 102.3) Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Thymektomie betrug 93.7%. PatientInnen, die mit einer Thymektomie behandelt wurden, hatten ein signifikant verlängertes Überleben (Abbildung 10). Ihr medianes Überleben lag bei 92.1 (95% CI 81.8 bis 102.3) Monaten, im Vergleich zu 18.3 Monaten von PatientInnen ohne Operation (p=0.001).

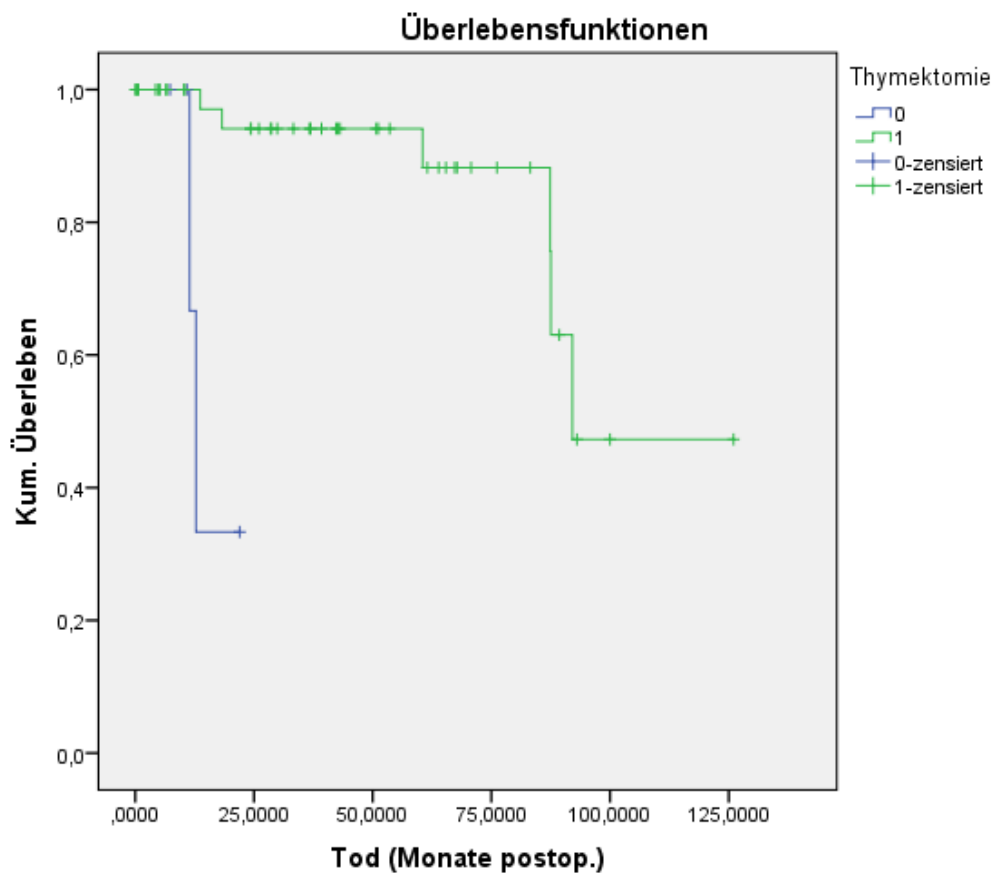


Abbildung 10: Überleben nach Thymektomie

Die R0-Resektion hatte einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der PatientInnen ($p=0.006$). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach R0-Resektion lag bei 93.7% (Abbildung 11).

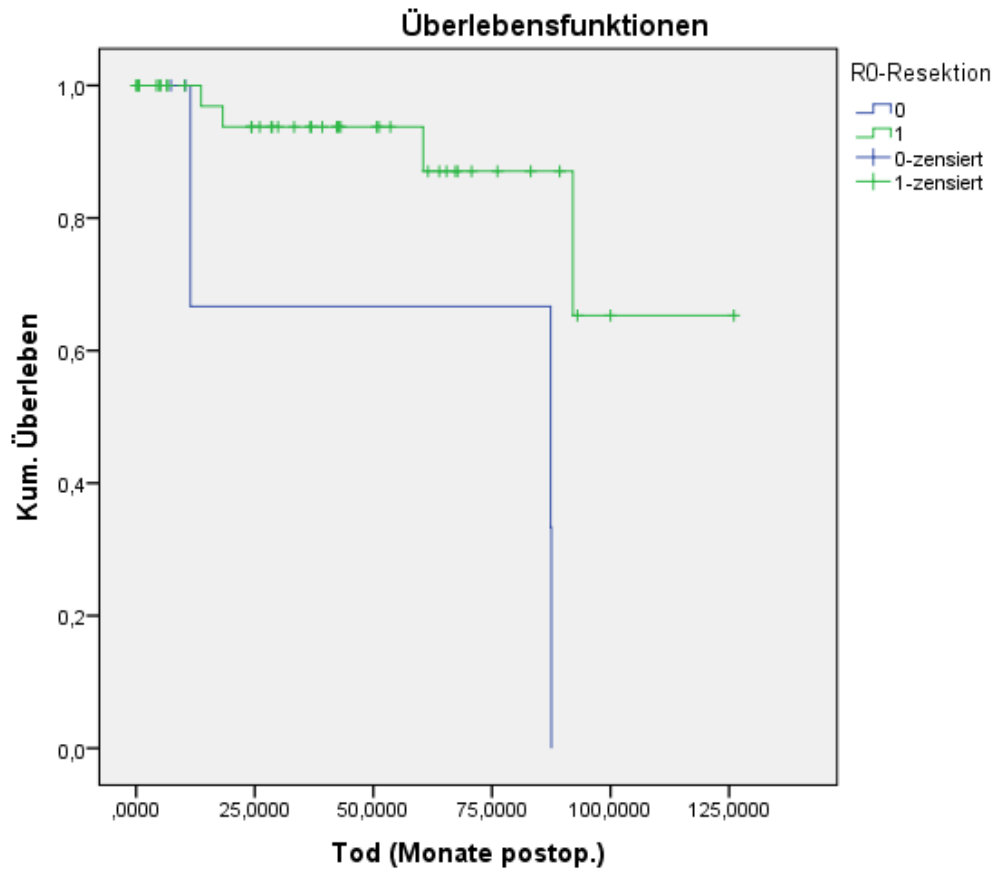


Abbildung 11: Überleben nach R0-Resektion

Tumorhistologie, Tumolvolumen, Masaoka-Stadien I, II, III und MG hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PatientInnenüberleben. Das Auftreten von Metastasen, entsprechend dem Stadium Masaoka IV, war mit statistisch signifikant vermindertem Überleben verbunden ($p=0.012$). Postoperative Radiotherapie war assoziiert mit statistisch signifikant verlängertem Überleben ($p=0.044$), (Abbildung12).

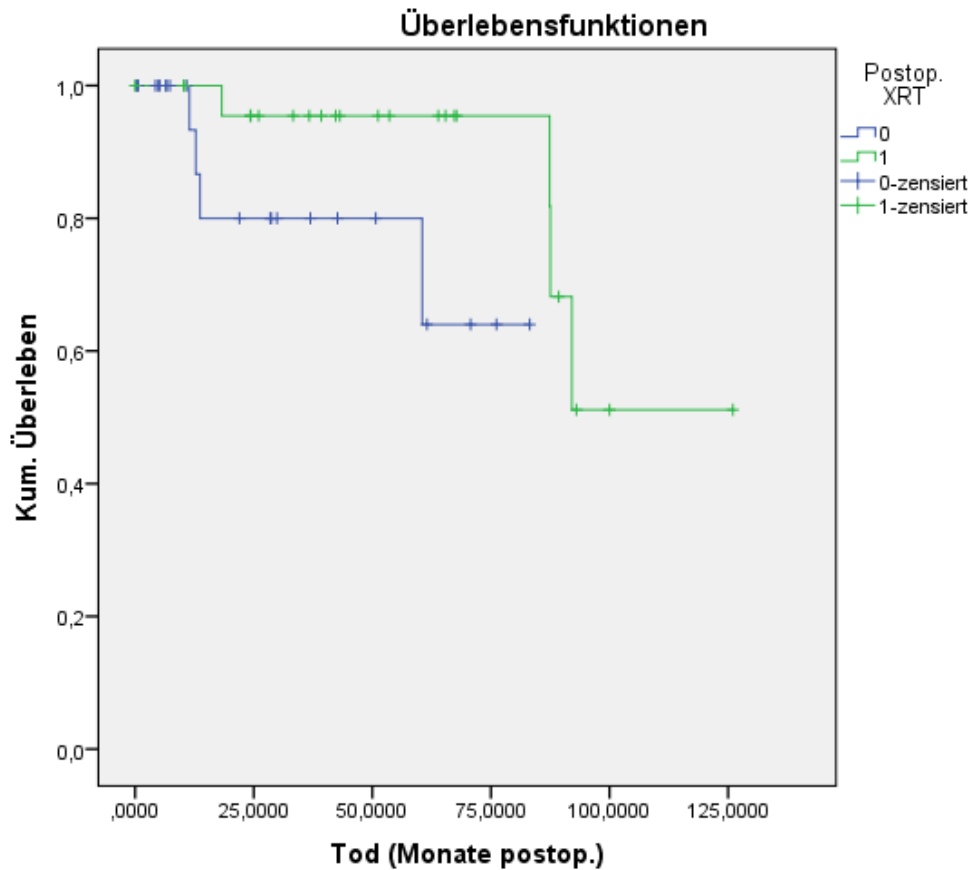


Abbildung 12: Überleben nach postoperativer XRT(Strahlentherapie)

Am Ende des Follow-up mit Dezember 2013, waren 8 von 50 PatientInnen (16%) verstorben, wobei nur zwei Todesfälle durch Tumorprogredienz verursacht waren (Masaoka III und IV). Bei den restlichen PatientInnen waren die Todesursachen Pneumonie (1), Meningitis (1), Schlaganfall (1) und kardiale Insuffizienz (3).

4 Diskussion

Die Diagnose Thymom kann in den meisten Fällen mit der Computertomographie des Thorax und des Mediastinums (CT) gestellt werden, die sich mittlerweile als Standardinstrument der Thymom-Diagnostik und des präoperativen Stagings etabliert hat.(16) Aus diesem Grund wurde bei jeder/m PatientIn in unserem Kollektiv eine CT durchgeführt, während eine PET-CT in 50% aller Fälle veranlasst wurde. Entsprechend neuen Studiendaten wurde die PET-CT zusätzlich in schwierigen und (lokal) fortgeschrittenen Fällen, zur genaueren Differenzierung des Thymoms und zur Evaluierung des Tumor-Stagings eingesetzt. Obwohl die PET-CT nicht zur Standardtechnik für die Beurteilung von Thymustumoren geworden ist(13), kann sie in Kombination mit präoperativer Tumorbiopsie ein optimaleres Tumor-Staging und so eine bessere individuelle Behandlung ermöglichen.(28,29)

Die adäquate und somit stadiengerechte Behandlung eines Thymoms ist abhängig vom prätherapeutischen klinikopathologischen Staging. Die chirurgische Resektion des Thymoms (Thymektomie) repräsentiert noch immer die tragende Säule der Behandlung von nicht metastasierten Thymomen(13) und sollte, wenn onkologisch bzw. onkochirurgisch vertretbar, immer durchgeführt werden. Chemotherapie und Strahlentherapie stellen weitere unterstützende Behandlungsmöglichkeiten dar, die in einer angemessenen Sequenz allein oder kombiniert, vor und/oder nach Thymektomie, entsprechend des individuellen Tumorstadiums, verabreicht werden sollten.(13,14)

Eine Thymektomie wurde in unserer Serie bei 45/50 (90%) der PatientInnen durchgeführt. Unserer Meinung nach ist die präoperative Patientenselektion entsprechend ihrem Tumorstadium ausschlaggebend in Hinblick auf die Wahl des korrekten chirurgischen Zugangs. In Konkordanz mit der Datenlage in der rezenten Literatur war die mediane Sternotomie (24 PatientInnen) die am häufigsten durchgeführte Technik in unserem Kollektiv.(18) Obwohl in 30 Fällen (66.7%) der offene Zugang gewählt wurde, stellt die minimalinvasive Thymektomie (VATS-Thymektomie) bei kleinen Thymomen ohne vaskuläre Infiltration einen sicheren Zugang mit absolut vergleichbaren Resektionsraten dar.(30)

In unserem Kollektiv war die VATS-Thymektomie bei PatientInnen mit kleinen oder mittelgroßen komplett bekapselten Thymomen ohne Hinweis auf Tumordinfiltration und

ohne neoadjuvante Therapie, indiziert. Bei 15 PatientInnen (33.3%) wurde eine VATS-Thymektomie durchgeführt. Davon waren 5 rechtsseitig, 6 linksseitig und 4 doppelseitige VATS.

Thymome im Stadium III und IVA stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. Aufgrund des lokal fortgeschrittenen Tumorstadiums ist eine initiale chirurgische Resektion oft nicht möglich. In diesen Fällen wird eine multimodale Therapie bestehend aus Chemotherapie, Thymektomie und Radiotherapie durchgeführt.(14) Die Entscheidung über das konkrete therapeutische Vorgehen sollte nicht von der/m ThoraxchirurgIn alleine getroffen werden. Aus diesem Grund werden besonders diese komplexen Fälle im wöchentlichen interdisziplinären Tumorboard, bestehend aus ThoraxchirurgInnen, OnkologInnen, StrahlentherapeutInnen, PathologInnen, RadiologInnen und PulmologInnen, diskutiert und in weiterer Folge ein stadiengerechter therapeutischer Algorithmus festgesetzt.

Aufgrund lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums wurde in unserem Kollektiv eine ausgedehnte Resektion bei 5 PatientInnen notwendig. Zu den teilresezierten Strukturen zählten Lunge (4), Perikard (1), Nervus Phrenicus (2), Vena brachiocephalica (1) und Pleura parietalis (1). In diesen Fällen wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt und die Tumordinfiltrationen in die umliegenden Organe chirurgisch entfernt.

3 von diesen 5 PatientInnen wurden einer initialen Operation unterzogen. Eine R0-Resektion wurde in zwei Fällen, eine R1-Resektion in einem Fall erreicht. Unabhängig davon erhielten alle 3 PatientInnen eine postoperative Radiotherapie.

Im Vergleich dazu untersuchte Cardillo 61 PatientInnen mit Thymomen Stadium III und IVa. 30 PatientInnen wurden sofort operiert, 31 erhielten eine neoadjuvante Chemotherapie vor der Resektion. Eine postoperative Strahlentherapie wurde in 34 Fällen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass komplette Thymektomie, Masaoka-Stadium, neoadjuvante Chemotherapie und histologische WHO-Klassifikation, unabhängige Prädiktoren für das Überleben bei lokal fortgeschrittenen Thymomen darstellen.(31)

Bei den übrigen 2 PatientInnen unseres Kollektivs wurde eine neoadjuvante Therapie durchgeführt. Der/die erste PatientIn zeigte ein komplettes Ansprechen nach präoperativer Chemotherapie (Masaoka-Stadium III). Nach erfolgreich durchgeführter R0-Resektion wurde eine Strahlentherapie verordnet. Der/die zweite PatientIn erhielt eine

Radiochemotherapie aufgrund leichter Tumordinfiltration in die Pleura parietalis (Masaoka-Stadium IVA). Diese/r PatientIn zeigte ebenfalls ein komplettes Ansprechen und wurde einer ausgedehnten R0-Resektion unterzogen. Entsprechend der Entscheidung des Tumorboards wurde keine adjuvante Chemo- oder Radiotherapie benötigt.

Wright konnte die Wichtigkeit der präoperativen Radiochemotherapie bei 10 PatientInnen mit Thymom Stadium III und IVA aufzeigen. Er konnte über einen Therapie-Response von 100% berichten, der eine chirurgische Resektion erst möglich machte.(26)

In unserer Serie erhielten 25 von 45 thymektomierten PatientInnen (55.6%) eine adjuvante Therapie: Ein/e PatientIn mit R2-Resektion erhielt eine Radiochemotherapie. Attaran bestätigte, dass PatientInnen mit Thymom Stadium III einer adjuvante Radiochemotherapie unterzogen werden sollen.(23) Die übrigen 24 PatientInnen mit Thymom Stadium I-IV erhielten eine postoperative Strahlentherapie. Obwohl Detterbeck schon feststellte, dass bei PatientInnen mit Thymomen im Stadium I und II eine komplette Thymektomie als alleinige therapeutische Maßnahme ausreichend sei(15), erhielten alle PatientInnen in unserem Kollektiv mit Thymom Stadium II, trotz erfolgreicher R0-Resektion, eine adjuvante Strahlentherapie, um einem Tumorrezidiv vorzubeugen. Darüber hinaus erhielten 2 PatientInnen mit R0-reseziertem Thymom B3 Stadium I aufgrund ihrer ungünstigen Histologie eine postoperative Radiotherapie.(24) PatientInnen mit Thymom Stadium III und IV erhielten eine adjuvante Strahlentherapie im Zuge des multimodalen Settings, weil hier klare Evidenz besteht, die eine postoperative Radiotherapie unterstützt.(13,14) Wir konnten diese Ergebnisse bestätigen und aufzeigen, dass eine adjuvante Strahlentherapie einen statistisch signifikanten Einfluss auf das PatientInnenüberleben hat ($p=0.044$).

Tumorrezidive nach Thymektomie stellen nach wie vor eine große therapeutische Herausforderung dar. Detterbeck gibt in seinem neuesten Review eine Tumorrezidivrate für Thymome Stadium II und III von 16% und 26% an. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen Thymektomie und Diagnose des Thymomrezidivs wird für Stadium II bis IV mit 3 Jahren angegeben (15,16), was mit unserer Erfahrung übereinstimmt.

In unserem Kollektiv trat bei 5 von 45 thymektomierten PatientInnen (11.1%) ein Tumorrezidiv, nach einem durchschnittlichen tumorfreien Überleben von 58.4 Monaten (28-77 Monate), auf. Das tumorfreie 5-Jahres-Überleben lag in unserem Kollektiv bei 91.6%. Bei 3 PatientInnen war der Primärtumor Masaoka-Stadium IIA (R0). Die restlichen

2 waren Masaoka-Stadium III: Im ersten Fall wurde eine Thymektomie (R0) ausgedehnt bis zum Perikard und der Lunge. Im zweiten Fall (Stadium III) konnte nur eine R2-Resektion erreicht werden. Intrathorakale Tumorrezidive wurden bei allen 5 Fällen entdeckt(15), obwohl jede/r PatientIn eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hatte. Bae und KollegInnen konnten in einer retrospektiven Studie bestätigen, dass Histologie (nach WHO), Masaoka-Stadium, Vollständigkeit der Resektion, sowie Tumorgröße Prädiktoren für Tumorrezidive sind.(32)

Die chirurgische Resektion des Rezidivs ist die Behandlung der Wahl(14) und ist definitiv mit einem besseren Ergebnis verbunden, wie von den meisten Autoren berichtet.(33,34) Ist diese jedoch nicht realisierbar, bleibt als letzte Möglichkeit nur mehr die Radiotherapie. Biologicals werden zurzeit noch nicht empfohlen.(14)

In unserem Kollektiv war bei allen PatientInnen mit Thymomrezidiv eine vollständige chirurgische Resektion des Rezidivs möglich. Eine sichere R0-Resektion ist das wichtigste Kriterium um weitere Rezidive zu vermeiden.(33) Bei einem/r PatientIn, mit vorangegangener ausgedehnter Thymektomie, musste ein aggressiveres chirurgisches Vorgehen mit Teilresektion des Zwerchfells und der Thoraxwand, angewendet werden. Die Rekonstruktion wurde mit synthetischen Netzen bewerkstelligt. Margaritora konnte beweisen, dass PatientInnen mit chirurgischen Zweiteingriffen ein signifikant besseres Outcome aufweisen, als PatientInnen, die nur mit Radio- und/oder Chemotherapie behandelt wurden. Somit ergab eine wiederholte vollständige Resektion des Tumorrezidivs ein viel besseres Ergebnis als eine unvollständige Resektion, die naturgemäß mit einer schlechten Prognose assoziiert war.(33)

Bis zum Ende unseres *follow-up* waren 4 von diesen 5 PatientInnen noch am Leben und zeigten keine Hinweise auf weitere Rezidive oder Metastasen. Ein/e PatientIn starb 15 Monate nach einer wiederholten Operation, der Tod war jedoch nicht tumorassoziiert.

Myasthenia Gravis (MG) stellt bei PatientInnen mit Thymomen einen wesentlichen Co-Faktor dar und tritt bei etwa 25-33% der Patienten mit Thymomen auf.(16,35) In unserer Studie wurde jede/r PatientIn, unabhängig von einer zugrundeliegenden MG, einer genauen neurologischen Untersuchung unterzogen. Vor allem die PatientInnen mit präoperativer MG wurden therapeutisch mit entsprechender Medikation optimal eingestellt, um peri –bzw. postoperative neurologisch-respiratorische Komplikationen möglichst hintan zu halten. Die weitere postoperative spezifische Medikation wurde entsprechend den Angaben der zuständigen Neurologen verabreicht.

In unserem Kollektiv wiesen 14 von 50 Thymom-PatientInnen (28%) eine präoperative MG auf. Nach der Operation klang die MG, teilweise unterstützt durch entsprechende Medikation, zunehmend ab. Unsere Remissionsrate (13/14; 92%) ist vergleichbar mit den Ergebnissen in der rezenten Literatur.(35) Dieses gute Ergebnis in Bezug auf die postoperative MG- Remission unterstreicht eindringlich die Wichtigkeit einer kompletten chirurgischen Thymektomie einerseits, als auch die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen Thoraxchirurgie und Neurologie.

Trotz optimaler prä- und postoperativer Betreuung tritt bei etwa 1-3% aller thymektomierten PatientInnen eine postoperative MG erstmals auf, obwohl präoperativ keine MG nachgewiesen werden konnte.(36) Der genaue Mechanismus dieses seltenen Phänomens ist noch unklar und wird in der Literatur teils kontrovers debattiert.(37) In unserem Kollektiv wurde diese sogenannte „Postthymektomie-MG“ bei insgesamt 3 PatientInnen mit fehlender MG diagnostiziert. In einem Fall konnte eine orale Kombinationstherapie mit Cholinesterasehemmern und Kortikosteroiden zu einer kompletten Remission führen. Bei einem/r PatientIn wurde aufgrund einer myasthenen Krise, eine postoperative neuerliche Intubation kombiniert mit einer Plasmapherese, notwendig. Bei dem/r dritten PatientIn war ein chirurgischer Zweiteingriff mit ausgedehnter Resektion des residuellen mediastinalen Fettgewebes in Kombination mit einer postoperativen Immunglobulintherapie indiziert.

Abschließend sei erwähnt, dass in der internationalen Literatur ein exzellentes 5- und 10-Jahres-Überleben für vollständig resezierte Thymome im Frühstadium bestätigt werden konnte.(15,16) Als potenzielle Faktoren, die für ein signifikant besseres Überleben bei ThymompatientInnen nach Thymektomie verantwortlich zeichnen, konnten sowohl die vollständige chirurgische Resektion, als auch die Thymom-Frühsstadien Masaoka I und II(20), und zusätzlich die WHO-Klassifikation(38), nachgewiesen werden. Darüber hinaus scheinen die Masaoka-Stadien und die histologische WHO-Klassifikation zwar einen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben aber nur in Hinblick auf die vollständige chirurgische Resektion konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.(14) Diese Daten entsprechen im Wesentlichen auch unseren Ergebnissen. In unserem Kollektiv war ein signifikant verlängertes Überleben eindeutig assoziiert mit der kompletten Thymektomie und der Vollständigkeit der chirurgischen Resektion. Zurück zu führen ist dies einerseits auf die hohe Rate an Thymom-Frühsstadien (Masaoka I und II) von 76%,

andererseits auch auf die hohe Rate an kompletter chirurgischer Resektion (R0- Resektion) von 93.3%,

4.1 Schlussfolgerung

Die komplette chirurgische Thymektomie ist im Hinblick auf das Langzeitüberleben der PatientInnen, besonders in den Tumor-Frühsstadien, von immenser Wichtigkeit und sollte demnach immer, soweit onkologisch bzw. onkochirurgisch vertretbar, durchgeführt werden. Außerdem ist eine vollständige Entfernung des Thymus bzw. des Thymoms unter Mitnahme des angrenzenden mediastinalen Fettgewebes essentiell, um sowohl ein Tumorrezidiv, als auch eine etwaige postoperative MG a priori vermeiden zu können. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Thoraxchirurgie und Neurologie ist verpflichtend, um ein optimales Ergebnis erreichen zu können.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Faller A, Schünke M, Schünke G. Lymphatische Organe. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion. 15., komplett überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 325-328.
- (2) Schiebler TH, Korf HW. Thymus. Anatomie. 10., vollständig überarbeitete Auflage ed.: Steinkopff; 2007. p. 294-296.
- (3) Waldeyer A. Bries, Thymus. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin: De Gruyter; 2012. p. 498-500.
- (4) Lippert H. Thymus. Lehrbuch Anatomie. 7., erweiterte Auflage ed. München, Jena: Urban & Fischer; 2007. p. 260-263.
- (5) Benninghoff A, Drenckhahn D. Thymus. In: Detlev Drenckhahn, editor. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2. 16., vollständig neu bearbeitete Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2004. p. 153-156.
- (6) Schwarzacher H, G., Schnedl W. Thymus. In: Wachtler F, editor. Histologie: Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 7., verbesserte Auflage ed. Wien: Facultas; 2005. p. 282-285.
- (7) Junqueira, L., C., U., Carneiro J. Thymus. In: Gratzl M, editor. Histologie. 6., neu übersetzte, überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2005. p. 229-233.
- (8) Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Thymus. Prometheus Lernatlas der Anatomie: Hals und innere Organe Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 132-133.
- (9) Benninghoff A, Drenckhahn D. Schlundtaschen und ihre Abkömmlinge. In: Drenckhahn D, editor. Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. 17., durchgesehene Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2008. p. 632-634.
- (10) Sadler T, W. Schlundtaschen. Medizinische Embryologie: Die normale Menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 11., aktualisierte und überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 356-359.
- (11) Gray's Anatomie, Sjoehest. File:Thymus de.png - Wikimedia Commons. 2008; Available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thymus_de.png. Accessed 02.11.2013, 2013.
- (12) Gleiberg. File:Thymus (Mensch).jpg - Wikimedia Commons. 2013; Available at: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Thymus_%28Mensch%29.jpg. Accessed 02.11.2013, 2013.

- (13) Venuta F, Anile M, Diso D, Vitolo D, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 Jan;37(1):13-25.
- (14) Spaggiari L, Casiraghi M, Guarize J. Multidisciplinary treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol* 2012 Mar;24(2):117-122.
- (15) Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004 May;77(5):1860-1869.
- (16) Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2013;126(11):2186-2191.
- (17) Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Thymome. Pathologie. 3., völlig überarbeitete Auflage* ed. München: Urban & Fischer; 2004. p. 571-572.
- (18) Davenport E, Malthaner RA. The Role of Surgery in the Management of Thymoma: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):673-684.
- (19) Park MS, Chung KY, Kim KD, Yang WI, Chung JH, Kim YS, et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. *Ann Thorac Surg* 2004 Sep;78(3):992-998.
- (20) Rea F, Marulli G, Girardi R, Bortolotti L, Favaretto A, Galligioni A, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Aug;26(2):412-418.
- (21) Ng CSH, Wan IYP, Yim APC. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy: The Better Approach. *Ann Thorac Surg* 2010;89(6):S2135-S2141.
- (22) Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE, et al. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011 Mar;141(3):694-701.
- (23) Attaran S, McCormack D, Pilling J, Harrison-Phipps K. Which stages of thymoma benefit from adjuvant chemotherapy post-thymectomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012 Aug;15(2):273-275.
- (24) Patel S, Macdonald OK, Nagda S, Bittner N, Suntharalingam M. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr 1;82(5):1797-1801.
- (25) Huang J, Riely GJ, Rosenzweig KE, Rusch VW. Multimodality Therapy for Locally Advanced Thymomas: State of the Art or Investigational Therapy? *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):365-367.
- (26) Wright CD, Choi NC, Wain JC, Mathisen DJ, Lynch TJ, Fidias P. Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2008 Feb;85(2):385-389.
- (27) Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008 Feb;55(1-2):17-28.

- (28) Fukumoto K, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Kato K, et al. The utility of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 Dec;42(6):e152-6.
- (29) Lococo F, Cesario A, Okami J, Cardillo G, Cavuto S, Tokunaga T, et al. Role of combined 18F-FDG-PET/CT for predicting the WHO malignancy grade of thymic epithelial tumors: a multicenter analysis. *Lung Cancer* 2013 Nov;82(2):245-251.
- (30) Jurado J, Javidfar J, Newmark A, Lavelle M, Bacchetta M, Gorenstein L, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg* 2012 Sep;94(3):974-81; discussion 981-2.
- (31) Cardillo G, Carleo F, Giunti R, Lopergolo MG, Salvadori L, De Massimi AR, et al. Predictors of survival in patients with locally advanced thymoma and thymic carcinoma (Masaoka stages III and IVa). *Eur J Cardiothorac Surg* 2010 Apr;37(4):819-823.
- (32) Bae MK, Lee CY, Lee JG, Park IK, Kim DJ, Yang WI, et al. Predictors of recurrence after thymoma resection. *Yonsei Med J* 2013 Jul;54(4):875-882.
- (33) Margaritora S, Cesario A, Cusumano G, Lococo F, Porziella V, Meacci E, et al. Single-centre 40-year results of redo operation for recurrent thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 Oct;40(4):894-900.
- (34) Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, 3rd, Wigle DA, Deschamps C, et al. The role of surgical management in recurrent thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2012 Jul;94(1):247-54; discussion 254.
- (35) Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, Basolo F, Palmiero G, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009 May;35(5):812-6.
- (36) Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jul;28(1):22-25.
- (37) Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, Sano A, Takamoto S, Ohtsu H. Postthymectomy myasthenia gravis: relationship with thymoma and antiacetylcholine receptor antibody. *Ann Thorac Surg* 2008 Sep;86(3):941-945.
- (38) Mineo TC, Ambrogi V, Mineo D, Baldi A. Long-term disease-free survival of patients with radically resected thymomas: relevance of cell-cycle protein expression. *Cancer* 2005 Nov 15;104(10):2063-2071.