

Thymuskarzinom nach koronarer Bypassoperation

S. Dziomber¹, J. Doberentz¹, K. Bochmann²,
K. Zöphel³, O. Dirsch⁴

Kasuistik

Ein 70-jähriger Patient erlitt eine Synkope aufgrund exzessiver rezidivierender monomorpher ventrikulärer Tachykardien. Erwähnenswert ist eine zweifache koronare Bypassoperation 16 Jahre vor den aktuellen Ereignissen. Nach rhythmologischer Diagnostik wurde dem Patienten notfallmäßig ein DDD-ICD-System implantiert. Im Anschluss trat eine Sepsis auf mit Verdacht auf Vegetationen an der ICD-Sonde. Nach Sondenexplantation erfolgte im Rahmen der Umfelddiagnostik bei Sepsis eine Computertomografie (CT) des Thorax und des Abdomens. Dabei stellten sich eine malignomsuspekte, dem koronaren Bypass folgende, das Mediastinum und das Myokard von links infiltrierende Raumforderung und linkspulmonale Belüftungsstörungen dar. In der F-18-FDG (Fluorodesoxyglucose)-PET (Positronenemissionstomografie)/CT fand sich eine deutlich gesteigerte Glukoseutilisation im Mediastinum paramedian links übergehend auf das linksventrikuläre Myokard. Für Lymphknoten- oder Fernmetastasen ergab sich kein Anhalt. Mittels Magnetresonanztomografie des Schädels konnten Hirnfiliae ausgeschlossen werden.

Die histologische Aufarbeitung des in der CT-gestützten Stanzbiopsie gewonnenen Materials einschließlich immunhistochemischer Untersuchungen ergab die Diagnose eines plattenepithelial differenzierten Thymuskarzinoms.

Aufgrund der Herzinfiltration war eine Tumorsektion nicht möglich. Im interdisziplinären Tumorboard wurde die Entscheidung zu einer palliativen Chemotherapie getroffen. Aufgrund der kardialen Begleiterkrankung und einer eingeschränkten Nierenfunktion erhielt der Patient als Einzelfallentscheidung ein modifiziertes P(A)C-Schema (Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ohne Doxorubicin und mit Carboplatin im Austausch gegen Cisplatin. Der erste Chemotherapiezyklus wurde vom Patienten gut toleriert. Im Verlauf kam es zu einer SARS-CoV-2-Infektion mit Entwicklung einer COVID-19-Pneumonie. Unter dem Bild einer pulmonalen, kardialen und renalen Dekompensation kam der Patient leider ad exitum. Ungeklärt bleibt die Frage, ob und welchen Einfluss die vorangegangene koronare Bypassoperation auf die Entwicklung und Ausbreitung des Thymuskarzinoms hatte.

Mediastinale Tumoren

Mediastinale Tumoren treten selten auf und werden meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr diagnostiziert [17]. Mehr als 60 Prozent der mediastinalen Tumoren sind gutartig. Maligne Tumoren finden sich am häufigsten im vorderen Mediastinum [8]. Raumforderungen des Thymus liegen im vorderen Mediastinum, das ventral durch das Sternum und dorsal durch das Perikard begrenzt wird [17]. Gemäß der neuen

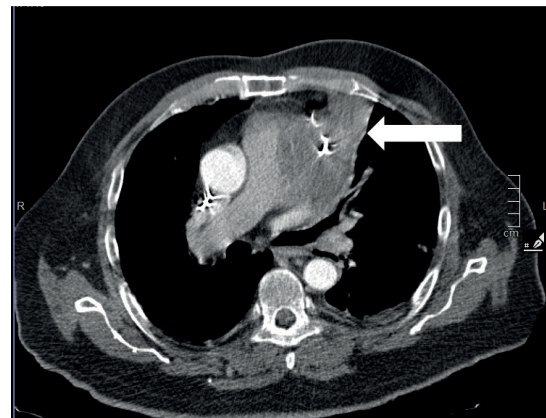


Abb. 1: CT axial im Weichteilfenster, Raumforderung pfeilmarkiert



Abb. 2: Fusion der 18-FDG-PET/CT axial, Untersuchung wegen Dyspnoe nur in Linksseitenlage möglich

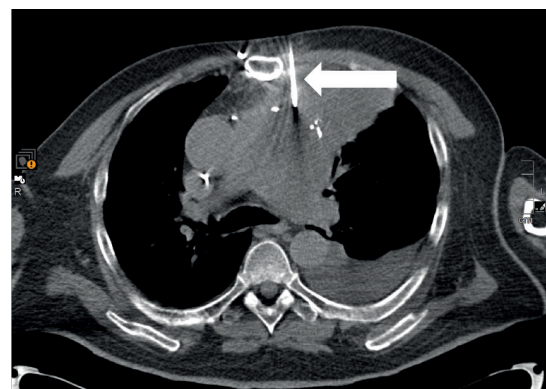


Abb. 3: CT-gestützte Punktion der Raumforderung, axiale Ebene, Biopsienadel pfeilmarkiert

¹ Institut für Radiologie und Neuroradiologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

² Klinik für Innere Medizin IV der Klinikum Chemnitz gGmbH

³ Klinik für Nuklearmedizin der Klinikum Chemnitz gGmbH

⁴ Institut für Pathologie der Klinikum Chemnitz gGmbH

Kompartimenteinteilung des Mediastinums liegen Thymustumoren im prävasikulären Kompartiment. Diese auf CT-Bilddaten basierende Einteilung wurde unter Mitwirkung der Internationalen Interessengruppe für Thymusmalignome (ITMIG) eingeführt [23]. Häufigste Symptome mediastinaler Raumforderungen sind Husten, Thoraxschmerz, Fieber und Dyspnoe [8].

Thymus

Der Thymus ist der Reifungsort der T-Zellen. Nach dem Kindesalter durchläuft der Thymus eine Altersinvolution. Veränderungen umfassen kongenitale Läsionen, infektiöse oder inflammato-

Tab. 1: Ursache von Thymusläsionen

kongenital	- DiGeorge-Syndrom
	- Thymus-Zysten
Infektiös/inflammatorisch	- Lymphofollikuläre Thymitis
	- Stressinvolution
Neoplasie	- Benigne (Thymom)
	- Maligne (Thymus-Karzinom, T-ALL)

rische Erkrankungen sowie benigne und maligne Neoplasien [6]. Entsprechend der embryonalen Entwicklung des Thymus aus den dritten Schlundtaschen kann ektopes Thymusgewebe zwischen Schädelbasis und Diaphragma zu finden sein. Thymusektopien sind selten und werden häufig bereits im Kindes- und Jugendalter manifest. [19]

Thymom

Thymome werden meist zwischen der 5. und 6. Lebensdekade diagnostiziert und sind häufiger mit Autoimmunphänomenen vergesellschaftet. Darunter fallen die Erythrozytopenie („pure red cell aplasia“), die Hypogammaglobulinämie, die limbische Enzephalitis oder Neuromyotonien [25, 7]. Bei 30 bis 45 Prozent der Thymompatienten besteht eine Myasthenia gravis. 10 bis 15 Prozent der Patienten mit Myasthenia gravis leiden unter einem Thymom [1].

Ektopes Thymusgewebe kann noch Jahre nach Resektion der orthotop liegenden Thymusanteile zu einer Verschlechterung einer Myasthenia-gravis-Symptomatik führen [19]. Thymuskarzinome entstehen nur selten auf dem Boden von Thymomen [25].

Thymuskarzinom

Die Inzidenz wird mit etwa 1,3 bis 3,2/1 Million Einwohner/Jahr angegeben [27, 22]. Thymuskarzinome treten vor allem bei Männern im mittleren Alter auf. Die Symptomatik umfasst meist lokale Symptome wie Husten, Heiserkeit und Dyspnoe oder ein Vena-cava-superior-Syndrom, zudem Fatigue, Gewichtsver-

lust und Anorexie [1, 8]. Bei Thymuskarzinomen ist eine Myasthenia gravis eine Seltenheit [25]. In Einzelfällen werden distante Metastasen beschrieben [16, 27] oder Metastasen anderer Karzinome in Thymomen [5].

Pathologie und Klassifikation von Thymusläsionen

Das Spektrum epithelialer Thymustumoren umfasst Thymome, neuroendokrine Neoplasien des Thymus und Thymuskarzinome [12, 14]. Thymome bestehen aus epithelialen und lymphozytären Zellen, vor allem T-Lymphozyten. Die epitheliale Zelle wird als Ursprungszelle der Thymome und Thymuskarzinome angesehen [1].

Die erste Klassifikation von Thymusneoplasien erfolgte 1916 durch James Ewing. Erst 1999 wurde eine WHO (World Health Organisation)-Klassifikation von Thymustumoren vorgestellt,

um die seither entstandenen mannigfaltigen Klassifikationen zu vereinheitlichen [12].

Die epithelialen Zellen werden nach ihrer Morphologie beurteilt und in die Typen A, AB, B1 bis B3 und Thymuskarzinome eingeteilt [18].

Bei 70 bis 80 Prozent der Thymuskarzinome handelt es sich um Plattenepithelkarzinome [25]. Es werden zahlreiche weitere Subtypen unterschieden [18]. Die WHO-Klassifikation wurde letztmals 2021 unter Mitwirkung eines interdisziplinären Expertenteams und unter Berücksichtigung der Daten einer retrospektiven internationalen Erfassung der Thymustumoren (International Thymic Malignancy Interest Group, ITMIG) revidiert.

Einen wichtigen prognostischen Faktor stellt die Tumorinvasivität dar, die im Masaoka-Koga-System beschrieben und in vier Stadien eingeteilt wird [12].

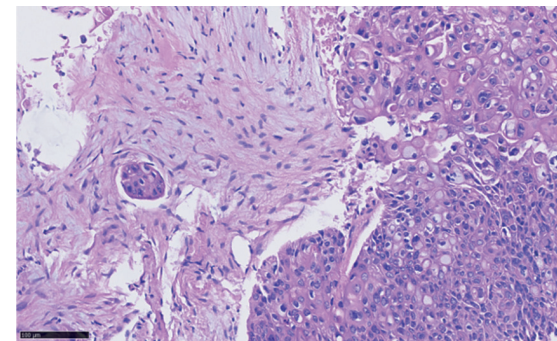


Abb. 4: HE-(Hämatoxylin-Eosin)-Färbung

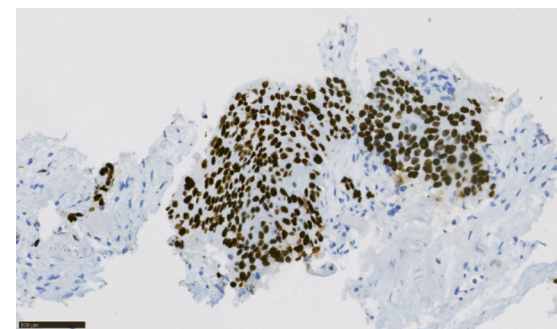


Abb. 5: Immunhistochemie mit p40-Antikörper

Die aktuelle 8. Auflage der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation der Thymustumoren beruht auf einer Zusammenarbeit zwischen der ITMIG und der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC).

Die Masaoka-Koga-Stadien I, IIa und IIb werden im TNM-System als T1a zusammengefasst. Das TNM-Stadium 1b beschreibt eine Infiltration der Pleura gemäß Masaoka-Koga-Stadium III. Eine T2-Klassifikation bedeutet eine Perikardinfiltration. Im Stadium T3 wird eine Tumordinvasion in die Lunge, die Venae brachiocephalicae, in den Nervus phrenicus, in die extraperikardialen Lungenarterien oder -venen oder in die Brustwand abgebildet. Im Stadium T4 bestehen Tumordinfiltrationen in die Aorta, die intraperikardialen Lungenarterien, das Myokard, die Trachea oder den Oesophagus.

Lymphknotenmetastasen werden in der Masaoka-Koga-Einteilung nicht berücksichtigt, da sie bei Thymustumoren nur selten auftreten. In der TNM-Klassifikation bedeutet N1 das Vorhandensein von tumorbehafteten Lymphknoten perithymisch, N2 distale Lymphknotenmetastasen thorakal oder zervikal.

Die M-Kategorie beschreibt pleurale oder perikardiale Metastasen als M1a, entsprechend des Masaoka-Koga-Stadiums IVa, intraparenchymale Lungenmetastasen oder Fernmetastasen werden als M1b beschrieben gemäß Masaoka-Koga-Stadium IVb.

Die Seltenheit von Thymusneoplasien, ihre besonderen morphologischen Charakteristika und die Fülle nichtneoplastischer Zellen im Thymus erschwerten molekulargenetische Untersuchungen, sodass erst nach Einführung sensitiver Techniken, zum Beispiel NGS (Next Generation Sequencing), ein exaktes molekulares Profil von Thymustumoren erstellt werden konnte. Bisher

Tab. 2: Stadien nach Masaoka-Koga (aus [27])

Masaoka-Koga-Stadium	Beschreibung
I	Makro- und mikroskopisch komplett abgekapselter Tumor
IIa	Mikroskopisch transkapsuläre Infiltration
IIb	Makroskopische Invasion in Thymus oder umgebendes Fett oder anhaftend an mediastinale Pleura oder Perikard, aber nicht infiltrierend
III	Makroskopische Infiltration benachbarter Strukturen (z. B. Perikard, große Gefäße, Lunge)
IVa	Pleurale oder perikardiale Tumormanifestation
IVb	Lymphogene oder hämatogene Metastasierung

konnten zahlreiche molekulare Alterationen nachgewiesen werden, sodass Thymustumoren in vier Gruppen eingeteilt werden konnten:

- Subtyp 1: B-Thymome (lymphozytenreich)
- Subtyp 2: Thymuskarzinome
- Subtyp 3: die meisten AB-Thymome (lymphozytenreich und GTF2I-Mutation)
- Subtyp 4: eine Mischung aus Typ-A- und Typ-B-Thymomen (GTF2I- und HRAS-Mutation) [12].

Treibermutationen wurden bisher nicht festgestellt. Thymome weisen eine starke PD-L1-Expression (Programmed cell death 1 ligand 1) auf [18].

Bildgebung

Projektionsradiografisch kommt eine Raumforderung des vorderen Mediastinums vor allem als Zufallsbefund im seitlichen Strahlengang zur Darstellung [8]. Den diagnostischen Goldstandard stellt die *kontrastverstärkte Computertomografie* (CT) dar. Die CT erlaubt eine Beurteilung der Läsionsgröße und hinsichtlich einer Resektabilität. Für ein malignes Geschehen sprechen ein infiltrierendes Wachstum, Gefäßumscheidungen sowie pleurale Absiedlungen [1]. Auch mittels *Magnetresonanztomografie* (MRT) lassen sich Tumoren des prävasculären Raumes näher charakterisieren. Mittels Cine-MRT kann eine Infiltration kardiovaskulärer Strukturen differenziert werden [17].

Die *F-18-FDG-PET/CT* gibt Hinweise auf ein höhergradiges Thymom (WHO B2 oder B3), ein Thymuskarzinom oder ein malignes Lymphom sowie Fernmetastasen [21, 13]. Obwohl auch hypermetabole Befunde nichtmaligner Genese, zum Beispiel eine Rebound-Hyperplasie des Thymus, eine vermehrte Radioglucosespeicherung aufweisen, lässt diese sich doch leicht als solche charakterisieren, da ihr immer eine Chemotherapie in der jüngeren Anamnese vorausgeht, am häufigsten bei hämatologischen Erkrankungen. Ein *Indium-111-Octreotid-Scan* kann bei inoperablen Thymustumoren den Nutzen einer Octreotid-Induktionstherapie bewerten, wenngleich seit circa 20 Jahren diese Bildgebung ebenfalls in der PET, mehrheitlich mit Ga-68-markierten DOTA-Konjugaten durchgeführt wird, weil diese deutlich sensitiver als die konventionelle Szintigrafie mit In-111-Octreotid ist [2]. Zentren, die heute Thymusneoplasien behandeln, verfügen ausnahmslos über diese PET-Diagnostik. Die Stärke der PET liegt nicht in der Beurteilung des Primärtumors, sondern vielmehr in der Detektion von Metastasen, im Therapiemonitoring sowie in der Rezidivdiagnostik [11]. Daher ist es unerlässlich, in jedem individuellen Fall eine prätherapeutische Ausgangs-PET zu akquirieren, da sonst eine suffiziente Verlaufsbeurteilung unmöglich ist. Zudem bietet die Nuklearmedizin eine therapeutische Option für die Somatostatinrezeptor-positiven

Thymome, was sich in Gestalt der Peptidrezeptorradioterapie (PRRT) mit ¹⁷⁷Lu-DOTA-Konjugaten eruiieren lässt [15].

Differenzialdiagnosen

Die wichtigsten Differenzialdiagnosen der Tumoren im vorderen Mediastinum sind als „four terrible Ts“ bekannt: „thymoma, thyroid gland, teratoma and (terrible) lymphoma“ [17, 24].

Therapie

Sofern nach bildgebender Diagnostik die Raumforderung des Thymus als resektabel beurteilt wird, sollte eine vorherige bioptische Sicherung unterbleiben. In Fallberichten wurden Stichkanalmetastasen beschrieben. Bei primär irresektablen Befunden, wie in unserem Kasus dargestellt, sollte im Rahmen der Biopsie eine transpleurale Biopsie vermieden werden [17]. Wichtigster prognostischer Faktor ist die R0-Resektion. Die Thymektomie einschließlich Resektion des umgebenden Fettgewebes ist somit Goldstandard.

Je nach Lage des Tumors können video- oder roboterassistierte thorakoskopische Eingriffe (VATS/RATS) erfolgen, eine Mediastinoskopie oder eine offene Resektion durch eine mediane Sternotomie. Intraoperativ sollte auf einen Funktionserhalt des Nervus phrenicus geachtet werden. In Einzelfällen kann bei Beteiligung kardiovaskulärer Strukturen eine Herz-Lungen-Maschine eingesetzt werden. Bei Pleurabeteiligung können auch kombinierte Zugänge und ein zweizeitiges Vorgehen notwendig werden. Vielversprechende Ergebnisse wurden durch eine hypertherme intrathorakale Chemotherapie (HITOC) mit cisplatinhaltigen Lösungen erzielt. Die intraoperative Clipmarkierung der Resektionsränder ist hilfreich, um die Planung einer adjuvanten Radiotherapie zu erleichtern. Auch im Rezidivfall oder bei Metastasierung stellt eine

Tab. 3: Differenzialdiagnosen der Tumoren des vorderen Mediastinums modifiziert nach Baum und Crapo (aus [8] und [4])

benigne	maligne	intermediär
Thymuszyste	Thymuskarzinom	Teratom
Perikardzyste	Thymome	
Nebenschilddrüsenadenom	Thymuskarzinoid	
Intrathorakale Struma	Lymphom	
Aortenaneurysma	Seminom	
Lymphangiom		
Lipom/mediastinale Lipomatose		

R0-Resektion die einzige kurative Behandlung dar [17, 10, 24].

Neoadjuvante, adjuvante und palliative Systemtherapien werden zumeist gemäß PAC-Schema (Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid) durchgeführt [17]. Bei Komorbiditäten kommen entsprechende Modifikationen zum Einsatz, wie in unserem Fall geschildert.

In der Zweitlinientherapie kommen sowohl Multidrug- als auch Monotherapie zum Einsatz, beispielsweise Carboplatin/Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, mTOR-Inhibitoren (Everolimus), Multikinaseinhibitoren (Sunitinib) oder Immuncheckpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab). [12, 26]. Einerseits konnte in einer multizentrischen retrospektiven Analyse ein Trend für ein besseres Gesamtüberleben und eine bessere objektive Ansprechrate durch Applikation einer Multidrug-Therapie bei guter Verträglichkeit nachgewiesen werden [29]. Zum anderen zeigt eine prospektive Studie aufgrund der Überexpression von VEGF in Thymuskarzinomen ein gutes Ansprechen einer Multikinaseinhibitortherapie (Sunitinib) [28]. In elf Prozent der Thymuskarzinome lassen sich zudem Mutationen der Tyrosinkinase KIT nachweisen, sodass sich bei diesen Patienten ein Ansatz zur Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib ergibt [12].

Derzeit wird in mehreren Phase-II-Studien die Wirksamkeit weiterer Medika-

mente (targeted therapies, Immuntherapien) in der Primärtherapie untersucht. Das Fehlen von Biomarkern erschwert dabei eine Verlaufsbeurteilung [20]. Einzelfallbeschreibungen zeigen gute Remissionsraten metastasierter Plattenepithelkarzinome des Thymus bei Primärtherapie mit Chemotherapie in Kombination mit Pembrolizumab [3].

Im Masaoka-Koga-Stadium III besteht eine klare Evidenz für eine adjuvante Strahlentherapie. Im Stadium I ist nach R0-Resektion keine adjuvante Radiotherapie erforderlich. Im Stadium II wird der Nutzen einer Radiotherapie kontrovers diskutiert. Zur Radiotherapie im Stadium IV existieren nur wenige Daten [9].

Bei zeitlich unbegrenzter Rezidivneigung von Thymomen und Thymuskarzinomen ist eine Langzeit-Nachbeobachtung notwendig [24]. ■

Literatur unter www.slaek.de → Über Uns → Presse → Ärzteblatt

Interessenkonflikt: Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Susann Dziomber
Institut für Radiologie und Neuroradiologie
der Klinikum Chemnitz gGmbH
Flemmingstraße 2, 09116 Chemnitz
E-Mail: s.dziomber@skc.de