
**Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. K. Müller-Hermelink**

**Prognostische und therapeutische Aspekte von Thymomen:
Eine retrospektive Studie von 582 Fällen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

**vorgelegt von
Andrea Bauer
aus Würzburg**

Würzburg, August 2004

Referent: Prof. Dr. med. A. Marx

Korreferent: PD Dr. med. F. Hoppe

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2005

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern in Liebe gewidmet.

1. EINLEITUNG	1
2. MATERIAL UND METHODEN	4
2.1. Beobachtungszeitraum.....	4
2.2. Thymomklassifikation und Tumorstadium	4
2.2.1 <i>Allgemeine makroskopische Befunde bei Thymomen</i>	4
2.2.2. <i>Thymomklassifikation</i>	4
2.2.3. <i>Kombinierte Thymome</i>	10
2.2.4. <i>Staging</i>	10
2.3. Datenorganisation, Datenschutz und Studienendpunkte.....	11
2.3.1. <i>Datenorganisation</i>	11
2.3.2. <i>Datenschutz</i>	11
2.3.3. <i>Studienendpunkte</i>	11
2.4. Erläuterungen zum Fragebogen	12
2.4.1. <i>Fragen mit Bezug auf onkologische/thymombezogene Kriterien</i>	13
2.4.2. <i>Fragen mit Bezug auf Diagnose und Verlauf der Myasthenia gravis</i>	14
2.4.3. <i>Statistische Auswertung</i>	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1. Anzahl der nachbeobachteten Patienten und Beobachtungsdauer	16
3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung von Thymompatienten.....	17
3.2.1. <i>Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)</i>	17
3.2.2. <i>Kombinierte („combined“) Thymome</i>	18
3.2.3. <i>Histopathologische Befunde bei Thymomen mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)</i>	19
3.2.4. <i>Histopathologische Befunde bei kombinierten („combined“) Thymomen</i> ...	19
3.2.5. <i>Tumorprogression</i>	19

3.3. Klinische Befunde	19
3.3.1. Korrelation zwischen histologischem WHO Subtyp und Tumorstadium	19
3.3.2. Assoziation von histologischen Thymomsubtypen mit Myasthenia gravis und anderen Autoimmunerkrankungen	21
3.3.3. Assoziation histologischer Befunde mit Myasthenia gravis	23
3.3.4. Assoziation zwischen Tumorresektionstatus und lokalen Rezidiven	23
3.3.5. Assoziation zwischen Patienten- und Tumorvariablen mit dem Überleben ..	25
3.3.5.1. Assoziation zwischen Patientenvariablen mit dem Überleben.....	25
3.3.5.2. Korrelation zwischen Masaoka-Tumorstadium und Überleben	25
3.3.5.3. Korrelation zwischen histologischem Thymomtyp nach WHO und Überleben	27
3.3.5.4. Korrelation zwischen Tumorresektionsstatus und Überleben	29
3.3.5.5. Korrelation zwischen Tumorrezidiven und Überleben.....	30
3.3.6. Therapeutische Effekte	31
3.3.6.1. Effekte der Thymomresektion auf den klinischen Verlauf der Myasthenia gravis	31
3.3.6.2. Effekte einer adjuvanten Therapie auf Tumorrezidiv und Überleben	32
4. DISKUSSION	35
5. ZUSAMMENFASSUNG	40
6. ANHANG	41
6.1. Publikationen	41
6.2. Literaturnachweis	42

1. EINLEITUNG

Der Thymus ist ein im vorderen Mediastinum hinter dem Sternum gelegenes lymphoepitheliales Organ (Muller-Hermelink and Marx, 2000). In ihm erfolgt die primäre Reifung von T-Zellen, die eine zentrale Rolle in der zellulären und humoralen Abwehr des Körpers spielen. Störungen der T-Zell-Reifung können entweder zu Immundefekten (Reith and Mach, 2001) oder zu Autoimmunphänomenen führen (Marx et al., 2003).

Thymome sind seltene epitheliale Thymustumoren, die in der überwiegenden Zahl der Fälle die Fähigkeit zur Reifung und zum Export von T-Zellen behalten haben. Diese Fähigkeit ist als Ursache für die häufige Assoziation dieser Tumoren mit Autoimmunphänomenen anzunehmen (Muller-Hermelink and Marx, 2000), (Hoffacker et al., 2000), (Strobel et al., 2002). Obwohl bei Thymom-Patienten eine Vielzahl an paraneoplastischen Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses, M. Addison u.a. auftreten können (Marx et al., 2003), ist die Myasthenia gravis (MG) die mit Abstand häufigste autoimmune Manifestation von Thymomen. Neuere Arbeiten konnten zeigen, dass die Antikörperproduktion bei der MG ein T-Zell-abhängiger Vorgang ist, der insbesondere von CD4-positiven T-Helferzellen vermittelt wird (Buckley et al., 2001; Strobel et al., 2002).

Im Thymus werden aus naiven Vorläuferzellen Thymocyten gebildet, die hochspezifisch auf das Individuum geprägt werden und so körpereigenes von körperfremdem Material unterscheiden lernen. Sie durchlaufen zwei kritische Stadien, die positive und die negative Selektion (Laufer et al., 1996). Während der positiven Selektion überleben nur solche T-Zellen, deren T-Zell-Rezeptor den körpereigenen major histocompatibility complex (MHC) Klasse I oder II Komplex erkennt. Abhängig vom erkannten MHC Komplex entstehen Reifungssignale über die Co-Rezeptoren CD4 (MHC Klasse II) oder CD8 (MHC Klasse I), die über die weitere Entwicklung der Zelle zur reifen CD4+ bzw. CD8+ T-Zelle entscheiden. Bei der negativen Selektion kommt es zur Eliminierung von T-Zellen, deren T-Zell-Rezeptor eine zu hohe Bindungsaffinität zu MHC-präsentierten körpereigenen Peptiden aufweist, da diese T-Zellen sonst zu Autoimmunphänomenen führen könnten. Bei vielen Myasthenie-assoziierten Thymomen ist eine verminderte Expression von MHC-II Molekülen nachweisbar

(Nenninger et al., 1998), (Strobel et al., 2001). Aufgrund der zentralen Bedeutung des MHC für die thymische T-Zellreifung ist ein Zusammenhang dieser Veränderung mit dem Auftreten paraneoplastischer Autoimmunphänomene zwar wahrscheinlich, bisher aber nicht direkt experimentell belegt.

Thymome werden nach der gängigen Klassifikation der World Health Organization (WHO) (Rosai and Sobin, 1999) nach morphologischen Kriterien in 5 Kategorien unterteilt: organoide Thymome mit meist erhaltener intratumoröser T-Zellreifung und einer hohen Assoziation mit MG, darunter die Typen A („medulläre“), B („kortikale“) mit den Subkategorien B1 („prädominant kortikale“), B2 („kortikale“) und B3 („hochdifferenzierte Thymuskarzinome“) (Kirchner et al., 1992) sowie einen Mischtyp, das AB Thymom (siehe **Abb. 1-5**). Daneben gibt es die heterogene, nicht-organoide Gruppe der Thymuskarzinome mit z.B. plattenepithelialer oder drüsiger Differenzierung, bei denen der Thymus als Ursprungsorgan häufig nicht ohne Kenntnis des klinischen Befundes ausgemacht werden kann. Tumoren der Gruppe C fehlt die Fähigkeit zur intratumorösen T-Zell-Reifung. Obwohl paraneoplastische Autoimmunphänomene (z.B. Polymyositis) auch in dieser Gruppe vorkommen können, wird eine Myasthenia gravis bei diesen Patienten typischerweise nicht beobachtet. Alle Thymome, organoide wie nicht-organoide, müssen aufgrund lokaler Komplikationen (Phrenicuslähmungen, Gefäßkompressionen usw.) reseziert werden. Die Stadieneinteilung der Thymome erfolgt üblicherweise nach der von Shimamoto modifizierten Einteilung nach Masaoka (Koga et al., 1994).

Während das Tumorstadium als prognostisches Kriterium gut etabliert ist (Kondo and Monden, 2003), liegen zur Bedeutung des histologischen Tumor-Subtyps für die Prognose erst wenige größere Studien vor (Chen et al., 2002; Okumura et al., 2002; Rieker et al., 2002). Diese Frage ist jedoch für die Entscheidung zu einer adjuvanten Therapie von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass bislang nur wenige prospektiv evaluierte Therapieprotokolle zur adjuvanten Therapie von Thymomen existieren.

Gängige adjuvante Protokolle von Thymomen umfassen neben einer fraktionierten Bestrahlung (Latz et al., 1997) auch eine Chemotherapie auf der Basis von Cisplatin (z. B. PAC-Schema) (Loehrer et al., 1997). Darüber hinaus wurde über erste Erfolge beim Einsatz von Octreotid bei primär inoperablen, malignen Thymomen berichtet

(Palmieri et al., 1999). Da eine adjuvante Therapie einerseits mit erheblichen Nebenwirkungen für den Patienten belastet ist, andererseits die niedrige Inzidenz von Thymomen (etwa 1: 1.000.000 (Gripp et al., 1998) bislang prospektive Studien (die eine Durchführung zumindest auf nationaler Ebene erfordern würden) verhindert hat, wurde die vorliegende retrospektive Studie an Fällen des Pathologischen Institutes durchgeführt, in dem seit 1985 etwa 582 Fälle von Thymomen gesammelt wurden.

Mit der vorliegenden Arbeit sollten vor diesem Hintergrund folgende Fragen untersucht werden:

- 1) Ist der histologische Thymomtyp ein unabhängiger Prognosefaktor?
- 2) Wie ist die Gesamtprognose der einzelnen Thymome, abhängig von Stadium, Typ, Alter, MG?
- 3) Welche Indikationen ergeben sich daraus für eine adjuvante Therapie ?
- 4) Welchen Einfluss hat die Thymektomie auf den postoperativen Verlauf der Myasthenia gravis?
- 5) Wie sollten kombinierte Thymome (d.h. Thymome mit unterschiedlich differenzierten Tumorkomponenten) behandelt werden?
- 6) Können aus den gewonnenen retrospektiven Daten relevante Aussagen bezüglich einer zukünftigen prospektiven Therapiestudie abgeleitet werden?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Beobachtungszeitraum

Die Untersuchung von mediastinalpathologischen Veränderungen erstreckt sich insgesamt auf 582 Fälle von Thymomen, die zwischen 1984 und 2002 am pathologischen Institut der Universität Würzburg begutachtet worden waren. Da für epitheliale Neoplasien des Thymus seit 1999 eine WHO-Klassifikation (Rosai and Sobin, 1999) existiert, wurden sämtliche aufgenommenen Fälle histopathologisch re-evaluert und nach WHO Kriterien klassifiziert. Die so erhobenen Befunde und die im pathologischen Institut archivierten Befundkopien waren Grundlage der nachfolgend beschriebenen Follow-Up Studie.

2.2. Thymomklassifikation und Tumorstadium

2.2.1. Allgemeine makroskopische Befunde bei Thymomen

Thymome variieren in der Größe zwischen nur mikroskopisch erkennbaren bis zu 30 cm großen Tumoren. Sie sind von rundlicher oder ovaler Form und häufig von einer fibrösen Kapsel, die unterschiedlich dick sein kann, umgeben. Die Schnittfläche zeigt typischerweise eine bräunliche Lobulierung, die von fibrösen Septen durchzogen wird. Auch Zysten, Einblutungen oder Verkalkungen können vorkommen. Invasive Thymome können die Kapsel durchbrechen und sich auf die umliegenden Strukturen ausbreiten.

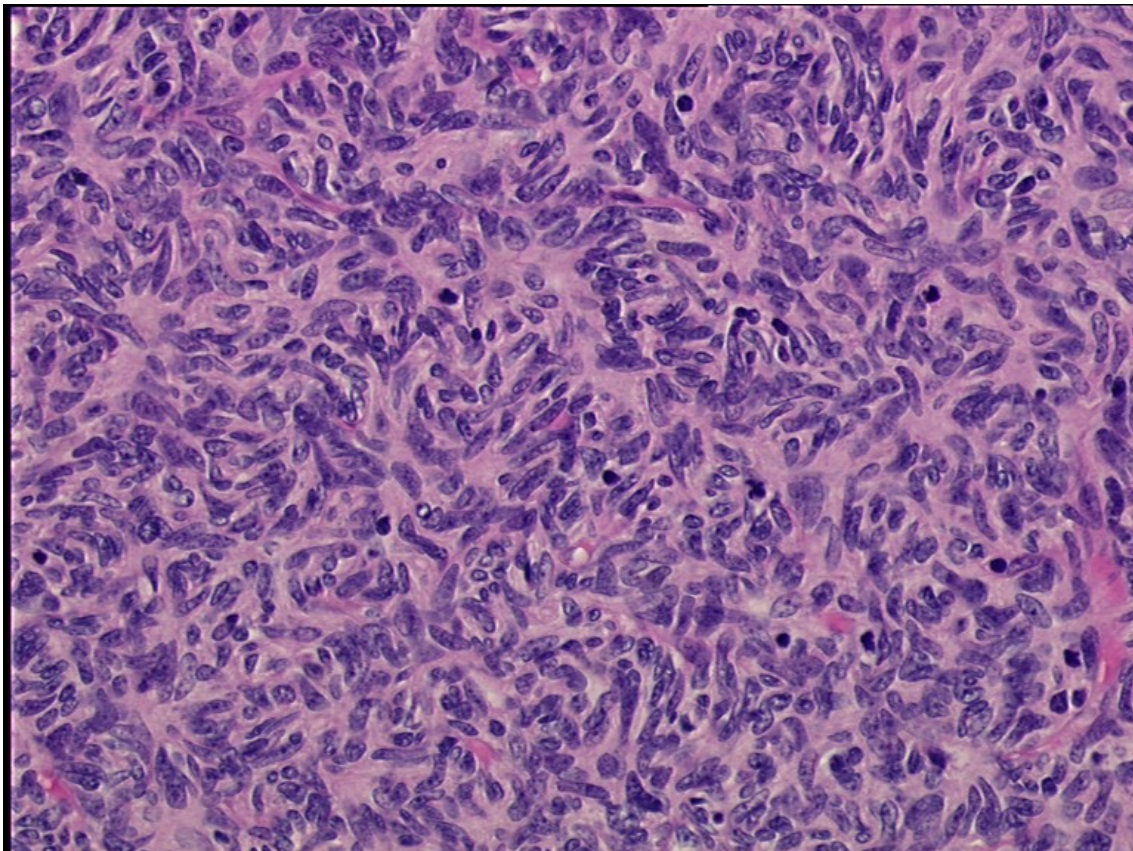
2.2.2. Thymomklassifikation

Die histopathologische Klassifikation der Thymome erfolgte an Paraffinmaterial mittels Hämatoxylin-Eosin, (H.E.) Perjodsäure Schiff (PAS) und Giemsa gefärbter Schnitte, die gegebenenfalls durch geeignete immunhistochemische Zusatzfärbungen ergänzt wurden. Die Einteilung erfolgte nach der gültigen WHO Klassifikation (Rosai and Sobin, 1999). Die WHO Terminologie orientiert sich an morphologischen Kriterien wie

Dichte der Lymphozyten und Morphologie der Tumorepithelzellen sowie an Analogien zur normalen Thymusstruktur. Im einzelnen wurden im Rahmen dieser Arbeit folgende Typen analysiert:

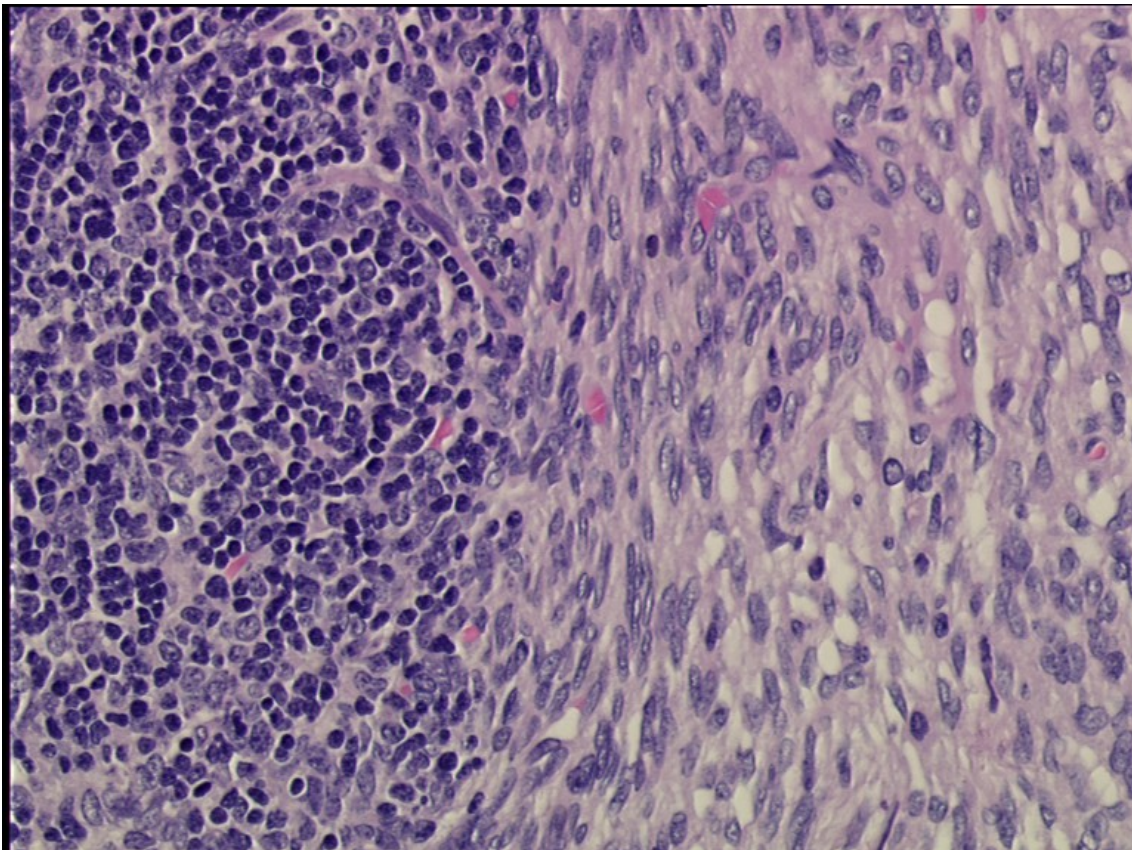
WHO Typ A (medulläre) Thymome sind durch eine oft groß-lobuläre Architektur und neoplastische Epithelzellen charakterisiert, die meist spindelförmig und in faszikulären, storiformen oder perizytomatösen Mustern angeordnet sind. Die Spindelzellen sind lang gestreckt und schmal, oder dick ovoid und besitzen bland aussehende Kerne mit wenig dichter Chromatinstruktur. Nicht selten sind mikrozystische Tumorareale nachweisbar, häufig in subkapsulärer Lokalisation. Mitosen fehlen oder sind sehr selten. Lymphozyten sind typischerweise in geringer Anzahl nachweisbar und besitzen überwiegend einen reifen Phänotyp (siehe Abb. 1).

Abbildung 1: Thymom vom WHO-Typ A



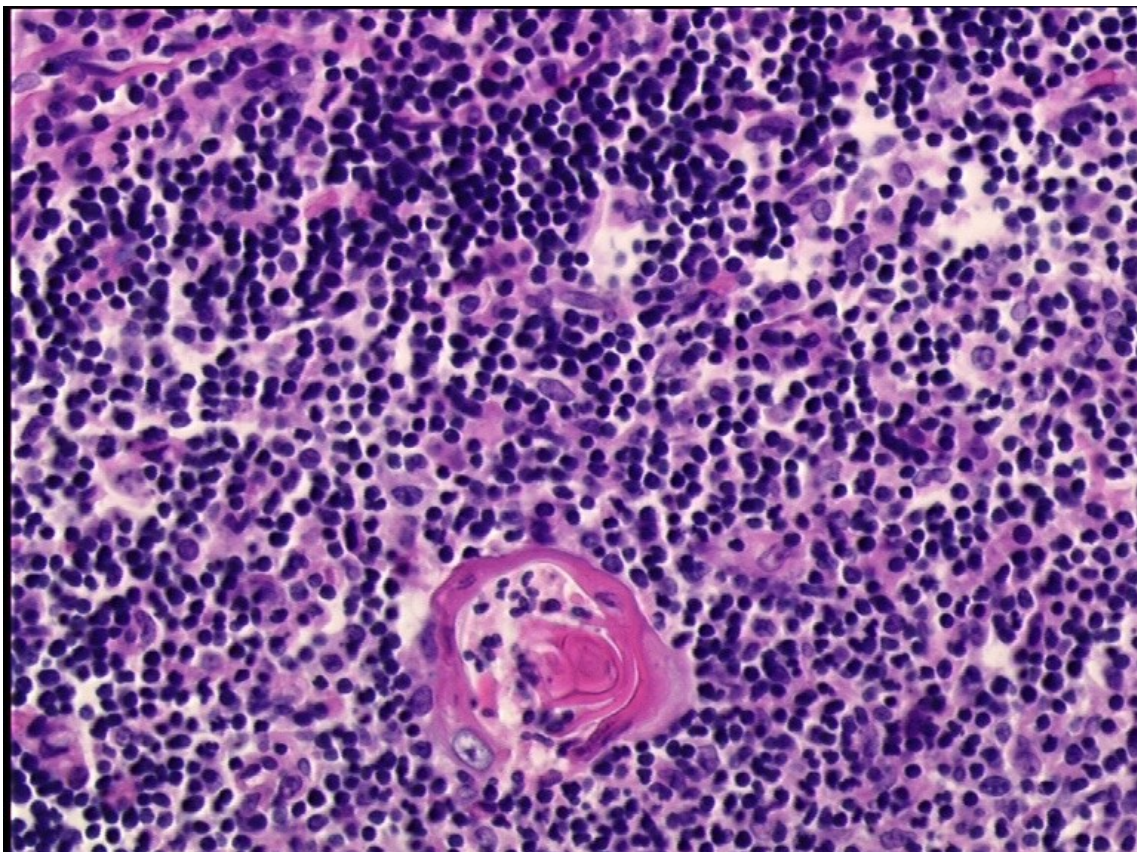
WHO Typ AB (gemischte) **Thymome** sind Tumoren mit meist gut erkennbarer Lobulierung. Dieser Typ ist gekennzeichnet durch ein Nebeneinander von lymphozytenarmen Arealen vom Typ A neben lymphozytenreichen Arealen, zumeist ähnlich dem Typ B1, seltener vom Typ B2 (s.u.). Es existieren sowohl Tumoren, in denen die beiden Komponenten nicht scharf voneinander abgrenzbar sind, als auch solche mit klar begrenzten Typ A Arealen neben scharf begrenzten Typ B Arealen („composite“ thymoma) (siehe Abb. 2). WHO Typ AB Thymome wurden per definitionem von der Gruppe kombinierter Thymome ausgenommen.

Abbildung 2: Thymom vom WHO-Typ AB



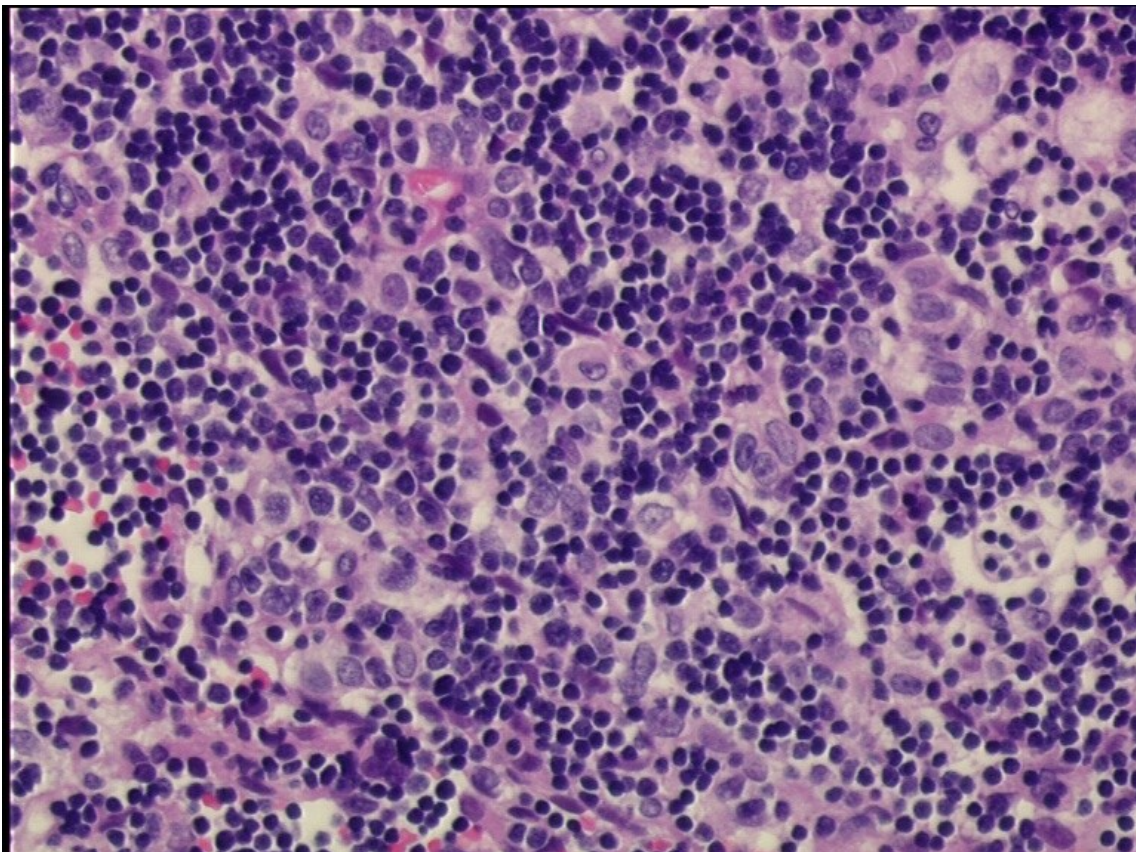
WHO Typ B1 (prädominant kortikale) **Thymome** sind Tumoren mit gut erkennbarer Lobulierung mit fibrösen Septen, deren hervorstechendstes Merkmal in der großen Ähnlichkeit zum normalen Thymus mit sehr zahlreichen unreifen Thymozyten und medullären Arealen mit häufigem Nachweis von Hassallschen Körperchen besteht. Die zytologischen Atypien des Tumorepithels sind minimal (siehe Abb. 3).

Abbildung 3: Thymom vom WHO-Typ B1



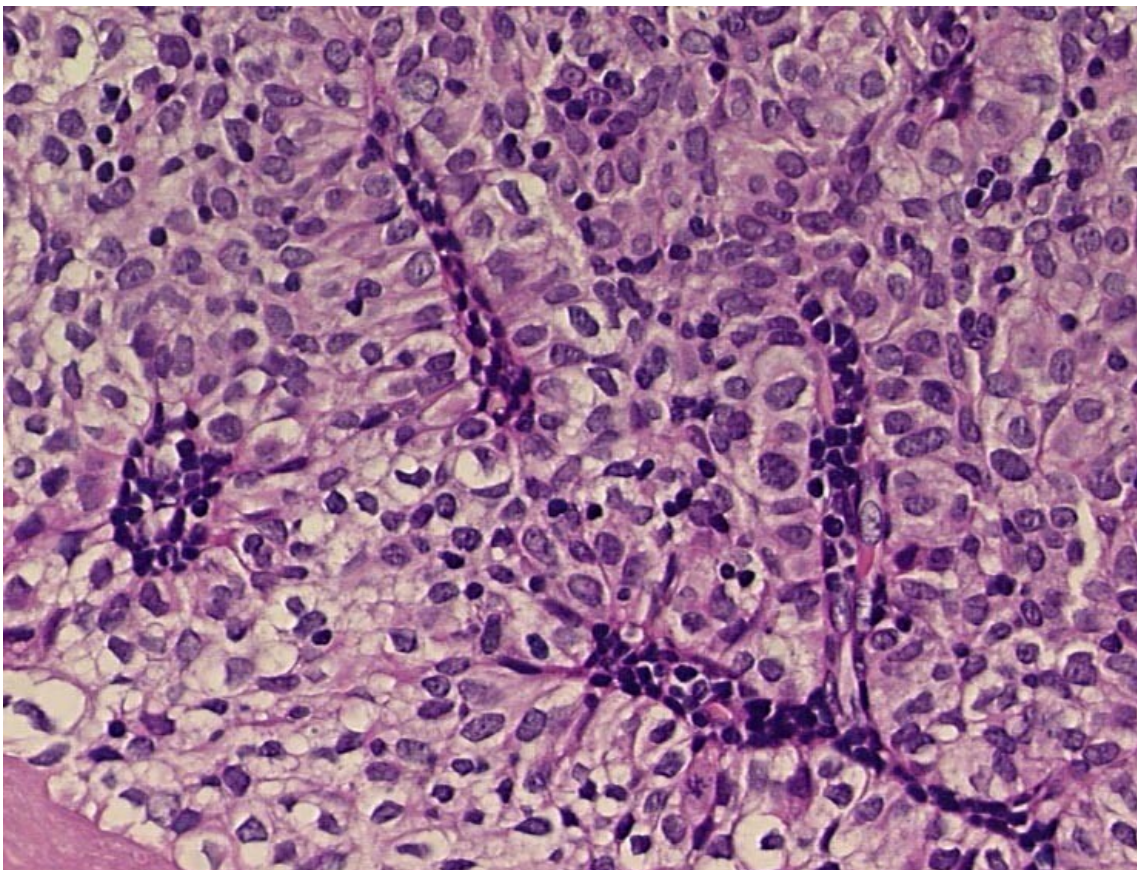
WHO Typ B2 (kortikale) **Thymome** sind Tumoren mit wechselndem, meist etwa ausgewogenem Verhältnis zwischen Tumorepithel und unreifen T-Zellen. Hassallsche Körperchen können vorkommen, sind aber seltener als beim Typ B1. Das gut erkennbare Tumorepithel ist gekennzeichnet durch einen polygonalen Zelleib mit deutlich vergrößerten, rundlichen oder ovalen vesikulären Zellkernen, häufig mit prominenten Nukleolen. Mitosefiguren sind praktisch nie nachweisbar. Im Bereich von Blutgefäßen können die Epithelzellen ein palisadenförmiges Wachstum mit Ausbildung sogenannter perivaskulärer Räume aufweisen (siehe Abb. 4).

Abbildung 4: Thymom vom WHO-Typ B2



WHO Typ B3 Thymome (sog. „hochdifferenzierte Thymuskarzinome“) sind Tumoren mit prominenter epithelialer Komponente, die gegenüber den unreifen Thymozyten überwiegt. Die zytologischen Atypien sind gegenüber den Veränderungen bei Typ B2 Thymomen eher geringer ausgeprägt. Hervorstechendes diagnostisches Kriterium ist das deutliche palisadenförmige Wachstum mit Ausbildung perivaskulärer Räume. Gelegentlich können Mitosefiguren vorkommen (siehe Abb. 5).

Abbildung 5: Thymom vom WHO-Typ B3



2.2.3. Kombinierte Thymome

Der Begriff „kombinierte Thymome“ geht auf eine Publikation aus dem Jahre 1996 zurück (Suster and Moran, 1996) und bezeichnet das Auftreten mehrerer histologischer Differenzierungsmuster innerhalb eines individuellen Tumors. Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden solche Tumoren als kombinierte Thymome bezeichnet, in denen abgrenzbare Areale von mehr als einem histologischen WHO-Subtyp in mehr als 10 % der Fläche nachweisbar waren. Die beobachteten Tumorkomponenten wurden dabei besonders erwähnt (z.B. Kombination aus WHO Typ B2 und B3).

2.2.4. Staging

Die Stadieneinteilung erfolgte durch Kombination histologischer Kriterien und (soweit beim Zeitpunkt der Entnahme mitgeteilt) klinischen Angaben nach der modifizierten Masaoka –Klassifikation (Koga et al., 1994).

Stadium I: makro- und mikroskopisch komplett gekapselter Tumor, der auch die Kapsel befallen kann, jedoch diese nicht durchdringt

Stadium II: mikroskopische transkapsuläre Invasion oder makroskopische Infiltration des Thymus bzw. des mediastinalen Fettgewebes

Stadium III: makroskopische Invasion in angrenzende Organe, z. B. Perikard, Gefäße

Stadium IVa: pleurale Aussaat

Stadium IVb: lymphogene und /oder hämatogene Metastasen

2.3. Datenorganisation, Datenschutz und Studienendpunkte

2.3.1. Datenorganisation

Auf der Grundlage der histopathologischen Befunde sowie Name, Geburtsdatum und Geschlecht der Patienten wurde eine Datenbank erstellt (Microsoft Access Vers. 7.0 für Windows 95).

2.3.2. Datenschutz

Vor jeder weitergehenden Datenerhebung wurde das ausdrückliche Einverständnis des Patienten bzw. bei Verstorbenen das der Angehörigen zur Teilnahme an der Studie telefonisch und/oder schriftlich eingeholt. Hierzu wurde die Adresse des Patienten mittels öffentlich zugänglicher kommerziell erhältlicher Telephon- und Adressenlisten (T-online) ausfindig gemacht. Die Fragebögen zur Datenerhebung wurden nach erfolgter Einverständniserklärung dem behandelnden Arzt des Patienten auf dem Postweg übersandt.

Sämtliche Daten wurden für die statistischen Auswertungen anonymisiert.

2.3.3. Studienendpunkte

Studienendpunkte definieren die Art der Information, aufgrund der ein bestimmtes Untersuchungskriterium der Studie als erfüllt angesehen wurde. In der vorliegenden Studie waren das Auskünfte des Patienten, seiner Angehörigen, und des aktuell behandelnden Arztes. Neben objektivierbaren Kriterien (histologische Diagnose, Tumorstadium, Resektionsstatus, Laborwerten, Röntgenbefunde, OP-Berichte, in Einzelfällen Obduktionsbefunde) gingen hierbei auch einzelne weniger gut objektivierbare Kriterien (erstmaliges Auftreten der Myasthenie, postoperativer Verlauf der subjektiven Beschwerden) mit in die Datenerhebung ein.

2.4. Erläuterungen zum Fragebogen

Abbildung 6: Fragebogen

Retrospektive Studie bei Thymompatienten

Patient: _____
 Datum der Thymomdiagnose: ____-____-____
 Operationsdatum: ____-____-____
 Therapie vor Biopsie: ____-____-____

- Mestinon
- Steroide
- Immunsuppression
- Chemotherapie
- Bestrahlung
- keine
- unbekannt

Status zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

Myasthenia gravis: ja
 nein
 unbekannt

Erstmals dokumentierte Myasthenie: ____-____-____
 Stadium Masaoka: I
 II
 III
 IV a
 IV b

Auslösendes Ereignis vor Ausbruch der Myasthenie: Infekt

- Trauma
- Entzündung
- Medikamente
- andere Erklärung
- unbekannt

Vorerkrankungen:

- Anämie
- Vaskulitis
- Myositis
- Hashimoto- Thyreoiditis
- Rheumatoide Arthritis
- andere Autoimmunerkrankungen (bitte spezifizieren)
- anderes Tumorerleiden (welches?)
- keine
- unbekannt

Präoperatives Labor:

- Leukozyten
- Lymphozyten
- HB
- Thrombozyten
- Azetylcholinrezeptor-Antikörper (nmol/l)

Operation und Verlauf:

Operationsergebnis:

- Komplette Tumoresektion (R0)
- Mikroskopischer Resttumor (R1)
- Makroskopischer Resttumor (R2)
- unbekannt

Therapie nach der Operation:

- Mestinon
- Steroide
- Cyclosporin
- Azathioprin
- Chemotherapie
- Bestrahlung
- keine
- unbekannt

Rezidiv: ja, Rezidivdatum: ____-____-____
 nein
 unbekannt

Postoperativer Verlauf der Myasthenie: komplette Rückbildung

- gebessert
- unverändert
- verschlechtert
- unbekannt
- postoperativ erstmaliges Auftreten am

Letzte Untersuchung am: ____-____-____
 Ggf. Patient verstorben am: ____-____-____
 Todesursache: Folge des Thymoms
 unabhängig vom Thymom
 unbekannt

2.4.1. Fragen mit Bezug auf onkologische/thymombezogene Kriterien

Datum der Thymomdiagnose: Beginn der Follow-Up Dauer jeder Krankengeschichte
Letzte Untersuchung: Ende der Follow-Up Dauer jeder Krankengeschichte. Im Falle eines Versterbens des Patienten wurde zwischen Mortalität (= Versterben innerhalb des Beobachtungszeitraums) und Letalität (= Versterben infolge des Thymoms) unterschieden.

Operationsdatum: Diese Angabe diente zur Berechnung des rezidivfreien Überlebens (= Zeitraum zwischen Operation und dem ersten Auftreten eines Tumorrezidivs).

Stadieneinteilung: Die Stadieneinteilung erfolgte nach Masaoka (s.o.) am histologischen Präparat und wurde gegebenenfalls durch klinische Angaben (z.B. Organmetastasen, Infiltration von Nachbarorganen usw.) ergänzt.

Status zum Zeitpunkt der Diagnose: Hierunter fielen Fragen nach *präoperativen Laborwerten*, um Aufschluss über unspezifische Veränderungen im Rahmen der Grunderkrankung zu gewinnen. Weiterhin sollten Angaben zu *Begleiterkrankungen wie Zweitumoren oder weiteren Autoimmunerkrankungen* einen Überblick über den Gesundheitszustand des Patienten verschaffen.

Operationsergebnis: Hierbei wurde nach dem Resektionsstatus gefragt: komplette Tumorresektion (R0), mikroskopischer Resttumor (R1) oder makroskopischer Resttumor (R2).

Rezidiv: Fragen nach dem Zeitpunkt eines Rezidivs dienten zur Berechnung des postoperativen rezidivfreien Überlebens (Zeitraum zwischen Operation und Auftreten des ersten Rezidivs), sowie des Überlebens nach Auftreten des ersten Rezidivs (Zeitraum zwischen Auftreten des ersten Rezidivs und der gesamten Follow-Up Dauer)

Prä- und postoperative adjuvante Therapie: Hierbei konnte eine adjuvante Chemotherapie bzw. eine Bestrahlung genannt werden. Aufgrund der Limitierung bezüglich der Vergleichbarkeit von Therapieeffekten in einer retrospektiven Studie wurden genauere Angaben bezüglich der Therapie (Gesamtstrahlendosis, Zyklenzahl, Regime usw.) zwar vermerkt, nicht aber systematisch ausgewertet.

2.4.2. Fragen mit Bezug auf Diagnose und Verlauf der Myasthenia gravis

Unter diesen Punkten wurde das Vorliegen einer Myasthenie, ihr erstmaliges Auftreten sowie eventuelle auslösende Ereignisse erfragt. Weiterhin wurde bei Patienten mit einer Myasthenie nach der Höhe des Acetylcholin-Rezeptor-Autoantikörper-Titers gefragt, um eventuelle Korrelationen mit dem klinischen Verlauf, histologischen Tumorsubtyp oder der Tumorgroße erstellen zu können.

Da die Datenerhebung in der Regel durch den betreuenden Hausarzt (in der Regel keine Neurologen) erfolgte, sollten Schweregrad und Verlauf der postoperativen myasthenen Beschwerden durch Fragen nach Art und Dosis der benötigten Medikamente und durch subjektive Einschätzung („gebessert“, „verschlechtert“, „komplett zurückgebildet“) des Patienten oder des behandelnden Arztes orientierend abgeschätzt werden; der Einsatz des Osseman-Schemas war aus diesen Gründen nicht möglich.

Als „komplette Remission“ wurde in diesem Zusammenhang die vollständige postoperative Symptomrückbildung ohne erforderliche medikamentöse Therapie bezeichnet. Als „medikamentöse Remission“ wurde die vollständige Beschwerdefreiheit des Patienten unter medikamentöser Therapie bezeichnet.

2.4.3. Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen unserer Ergebnisse wurden anhand der STATISTICA Software (StatSoft, Inc. (2001) STATISTICA für Windows. Tulsa, OK: StatSoft, Inc., 2300 East 14th Street, Tulsa, OK 74104) auf einem kommerziell erhältlichen Standard IBM-PC durchgeführt.

Die statistische Testung unverbundener Stichproben nicht-zeitabhängiger Variablen (z.B. Häufigkeitsverteilung von Tumorstadium in verschiedenen Thymomsubtypen, durchschnittlicher Tumordurchmesser in verschiedenen Thymomsubtypen) auf signifikante Unterschiede wurden mit dem Chi-Square-Test bzw. dem Mann-Whitney-Test (beides nicht-parametrische Tests) durchgeführt. Alle zeitabhängigen Variablen (z.B. Auftreten eines Rezidivs, Überleben) wurden anhand des Kaplan-Meier Verfahrens mit dem Cox-Mantel-Test auf statistische Signifikanz getestet.

Soweit nicht anders angegeben, wurde für alle Untersuchungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ($p < 0.05$) als statistisch signifikant angenommen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Anzahl der nachbeobachteten Patienten und Beobachtungsdauer

In dieser Studie wurden insgesamt 582 Thymomfälle nach histologischen Subtypen, Alter und Geschlecht untersucht. Bei 405 (70 %) dieser Fälle lagen zusätzlich Informationen über das Tumorstadium vor. Innerhalb dieses Kollektivs waren retrospektive Informationen über den postoperativen Verlauf in 267 Fällen (46 %) verfügbar. Die durchschnittliche Follow-Up Dauer betrug 72 Monate ohne statistische Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Follow-Up (FU) Dauer der verschiedenen Thymomtypen

Tumortypen	Fälle (n)	Dauer der FU-Zeit (Monate)	Durchschnittl. FU-Zeit (Monate)
A	20	6-132	56
AB	49	9-252	71
B1	19	9-192	86
B2	117	3-252	75
B3	37	4-204	71
C	25	1-117	41
Σ	267		72

3.2. Alters- und Geschlechtsverteilung von Thymompatienten

3.2.1. Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Innerhalb unseres Patientenkollektivs von 476 Thymomfällen ohne kombinierte histologische Formen waren die am häufigsten vertretenen Thymome die der Untergruppe AB (30,7 %), gefolgt von den kortikalen Thymomen B2 (23,7 %) und B3 (12,6 %) sowie den Typ C (17,2%) Thymomen. Die am seltensten auftretenden Tumoren waren die der Gruppe A (9 %) und B1 (6,7 %).

Das Alter bei Diagnosestellung betrug durchschnittlich je nach histologischem Subtyp 55-65 Jahre. Es war auffällig, dass Patienten mit Typ A Thymom bei Erstmanifestation signifikant älter waren als bei den anderen Tumortypen (Mann-Witney-U-Test, $p < 0,001$). Bei Frauen waren die Typ AB und B1 Thymome etwas häufiger vertreten als bei Männern (M : F ca. 1: 2), während Thymome der Typen A, B2, B3 bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorkamen.

Tab.2: Häufigkeit, Alters-, und Geschlechtsverteilung bei den verschiedenen Thymomtypen
Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Tumortyp	Fälle in der Datenbank (% ges.)	männlich	weiblich	M:W Ratio	Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung
A	43 (9,0)	20	21	0,95	35-88 (67)
AB	146 (30,7)	51	91	0,56	18-89 (61)
B1	32 (6,7)	10	21	0,48	14-83 (54)
B2	113 (23,7)	46	56	0,82	15-83 (55)
B3	60 (12,6)	28	26	1,1	29-87 (59)
C	82 (17,2)	43	25	1,7	12-82 (57)
Σ	476	198	240	0,83	

3.2.2. Kombinierte („combined“) Thymome

Neben den 476 Tumoren mit einem einzelnen histologischen Muster gab es noch 106 Fälle von kombinierten Tumortypen, wobei sich die meisten als Kombinationen der verschiedenen Untergruppen der Typ B Thymome herausstellten. Häufigste Kombination war die aus Typ B2 mit Anteilen eines Typ B3 Thymoms (87 Fälle; 81 %), gefolgt von B1 Tumoren mit B2 Anteilen (11 Fälle; 10,4 %), bzw. Typ B3 Thymome mit Übergang in epidermoide Thymuskarzinome (Typ C Tumoren) (7 Fälle; 6,7 %). Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei diesen Tumoren unterschied sich statistisch nicht von denen ohne kombinierte Anteile (M-W-U Test, $p > 0.05$).

Tab.3: Häufigkeit, Alters-, und Geschlechtsverteilung bei kombinierten („combined“) Thymomen

Kombination	Anzahl Fälle (n)	Geschlecht		M:W ratio	Alter bei Diagnose
		männlich	weiblich		
B1 + B2	11	6	5	1,2	37-71 (52,3)
B2 + MNT	1	0	1	--	71
B2 + B3	87	36	51	0,71	14-82 (55)
B2 + C	1	0	2	--	49
B3+C	7	5	2	2,5	46-78 (58)
Σ	107	47	60		

3.2.3. Histopathologische Befunde bei Thymomen mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Tumorstadium. Typ A und AB Thymome waren signifikant größer als Typ B Thymome (Mittelwert A und AB - Thymome 7,2 cm (2-10 cm) vs. Typ B Thymome 6,6 cm (0,8 – 30 cm); Mann-Whitney-U Test, $p < 0,01$).

3.2.4. Histopathologische Befunde bei kombinierten („combined“) Thymomen

Tumorgröße und Tumorstadium von kombinierten Thymomen unterschieden sich statistisch nicht von nicht-kombinierten Thymomen.

3.2.5. Tumorprogression

Einzelne Fallbeobachtungen erlaubten, Informationen über das spontane Tumorverhalten und Tumorvoranschreiten zu erhalten. Mit Hilfe von CT-Aufnahmen ließ sich bei zwei Patienten mit Typ AB Thymomen eine jährliche Tumorstadiumsrate von bis zu 12 % des Volumens für diesen Tumortyp berechnen. Im Allgemeinen brachte der Vergleich zwischen Ersttumor und Tumorrezidiv (insgesamt 9 Fälle) keinen Hinweis auf eine morphologische Dedifferenzierung oder Häufung von genetischen Veränderungen über einen sehr langen Follow-Up Zeitraum (50-240 Monate; 20 Jahre). In einem einzelnen Fall eines Rezidivs eines Typ B3 Thymoms wurden im Rezidivtumor zusätzliche genetische Aberrationen (Zettl et al., 2000) beobachtet, die möglicherweise durch eine, bei dem Patienten durchgeführte adjuvante Chemotherapie mitbedingt waren.

3.3. Klinische Befunde

3.3.1. Korrelation zwischen histologischem WHO Subtyp und Tumorstadium

Der größte Anteil (>90%) von Typ A, AB, und B1 Thymomen wurde im Masaoka Stadium I und II gefunden. Im Gegensatz dazu fand man die Typ B2, B3 und C

Thymome oft in den höheren Stadien III und IV in signifikant höheren Frequenzen (35-50 %, Yates-corrected Chi Square, $p < 0,01$) (siehe Tab. 4).

Tab. 4: Häufigkeit der einzelnen Tumorstadien bei den verschiedenen histologischen Thymomtypen

a) Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

	Thymomsubtypen; n =347					
Stadium (Masaoka)	A	AB	B1	B2	B3	C
I	24	75	10	9	0	0
II	11	47	15	50	20	8
III	1	3	2	29	13	10
IVa	0	0	0	5	6	2
IVb	1	0	0	2	1	3
Σ	37	125	27	95	40	23

b) Kombinierte („combined“) Thymome

	Kombinierte Thymome; n = 90		
Stadium (Masaoka)	B1+B2	B2+B3	B3+C
I	2	4	0
II	5	34	2
III	2	22	2
IVa	0	9	0
IVb	1	5	2
Σ	10	74	6

3.3.2. Assoziation von histologischen Thymomsubtypen mit Myasthenia gravis und anderen Autoimmunerkrankungen

Von 355 Patienten mit bekanntem Autoimmunstatus hatten 187 eine MG (52,7 %). MG kam am häufigsten bei Typ B3 Thymomen und bei kombinierten Thymomen mit einer B3 Komponente vor (67 %, bzw. 72 %).

Tab. 5: Häufigkeit einer paraneoplastischen MG und anderen Autoimmunerkrankungen bei den verschiedenen histologischen Thymomtypen

a) Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Tumortyp	n =	MG(+)	MG(-)	MG+ Fälle (%)	Andere Autoimmunerkrankungen	
					MG (+)	MG(-)
A	35	9	26	26	1 SLE, 1 SC	2 PRCA, 1 PV
AB	106	39	67	37	1 PV, 1 SD	1 PRCA, 2 SLE
B1	21	13	8	62	---	1 rhA
B2	79	47	32	59	2 HT	3 SLE, 1 aHep, 2 HT
B3	39	26	13	67	1 rhA	---
∑	280	134	146	47,9	7	13

PRCA: pure red cell aplasia, SLE: systemischer Lupus erythematoses, SC: Sarkoidose, PV: Pemphigus vulgaris, SD: Sklerodermie, rhA: Rheumatoide Arthritis, aHep: Autoimmunhepatitis, PM: Polymyositis, HT: Hashimoto Thyroiditis, ALS: amyotrophe Lateralsklerose

b) Kombinierte („combined“) Thymome

Tumortyp	n =	MG(+)	MG (-)	MG+ Fälle (%)	Andere Autoimmunerkrankungen	
					MG (+)	MG(-)
B1 + B2	6	4	2	67	---	---
B2 + B3	64	46	18	72	1 ALS	---
B3 + C	5	3	2	60	---	---
∑	75	53	22	70,7	1	---

ALS: amyotrophe Lateralsklerose

Das Auftreten einer MG war signifikant höher bei Typ B1, B2 und B3 Thymomen (nicht kombinierte und kombinierte) als bei Typ A und AB Thymomen (Yates corrected Chi square, $p < 0.01$). Zudem war die lymphofollikuläre Hyperplasie (LFH) im Restthymus, sofern sie vorhanden war, hochsignifikant mit der Anwesenheit einer MG vergesellschaftet ($p < 0.001$).

Die Häufigkeit anderer Krankheiten mit vermuteter Autoimmunpathogenese bei Thymompatienten belief sich auf 5,9 %. Der Großteil dieser assoziierten Krankheiten (62 %) trat bei MG(-) Patienten auf (siehe Tab. 5). Die häufigste Autoimmunerkrankung, abgesehen von der MG, war der systemische Lupus erythematodes (6 Fälle, 28,6 %), gefolgt von der Hashimoto Thyreoiditis (4 Fälle, 19 %) und pure red cell aplasia (3 Fälle, 14,3 %) (siehe Tab. 5).

3.3.3. Assoziation histologischer Befunde mit Myasthenia gravis

Mit der Ausnahme von Typ A Thymomen waren MG (+) Thymome signifikant kleiner als MG (-) Tumoren ($p < 0,001$). Diese Tatsache ergab sich wahrscheinlich daraus, dass Patienten mit MG häufig eher medizinische Hilfe aufsuchten. Jedoch wurden auch einzelne MG (+) Thymome von bis zu 18 cm Tumordurchmesser beobachtet (mittlerer Tumordurchmesser 5,6 cm). Daraus ließ sich ableiten, dass Thymome über einen längeren Zeitraum heranwachsen können, bevor Autoimmunreaktionen manifest werden. Weder der histologische Tumortyp noch die Tumorgöße waren signifikant mit dem Acetylcholin-Rezeptor (AChR) Antikörper Titer im Patientenserum korreliert. Auch war die Höhe des AchR Titers nicht proportional zum Schweregrad der MG. Bemerkenswert war in dieser Hinsicht die Fallbeobachtung bei einer 61-jährigen asymptomatischen Frau, bei der ein Anstieg des AChR Titers innerhalb von 36 Monaten von 25 auf 117 nmol/l beobachtet wurde. Erst nach diesem Zeitraum entwickelte sie eine MG, und ein Typ B2 Thymom von 3,5 cm Durchmesser wurde diagnostiziert und reseziert.

3.3.4. Assoziation zwischen Tumorresektionsstatus und lokalen Rezidiven

Mit Berücksichtigung des Tumorstadiums variierte die Resektabilität zwischen den einzelnen Thymomtypen (siehe Tab. 6). Bedingt durch die Lage des Thymus im vorderen oberen Mediastinum, können bei der Resektion größerer Thymome durch die anatomische Nähe von Trachea, Ösophagus, Herz bzw. der großen Gefäße Probleme auftreten.

Tab. 6: Häufigkeit der Resektabilität bei den verschiedenen Thymomtypen

	Thymomtypen					
Resektabilität	A	AB	B1	B2	B3	C (TSCC)
R0	22	74	17	40	15	4
R1	0	3	2	10	3	2
R2	2	0	0	7	7	7
% operable Fälle	92	96	89	70	60	30,8

Somit waren Typ A und AB Thymome in fast allen Fällen komplett, d.h. sowohl makro- als auch mikroskopisch entfernbar (92-96%) und die Typ B1 Thymome in der Mehrzahl der Fälle (89%). Im Gegensatz dazu waren 30-40% der Typ B2 und B3 Thymome und 70 % der Typ C Thymome schon fortgeschrittene Tumoren und daher nicht komplett entfernbar. Tumorrezidive wurden bei komplett entfernten A, AB und B1 Thymomen und Typ B2 und B3 Thymomen mit R0 Resektion so gut wie nicht beobachtet (siehe Tab. 7).

Tab 7: Häufigkeit von Tumorrezidiven bei Thymomen mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Thymomtyp	Fallzahlen (n)	Rezidive
A	17	1 (6 %)
AB	42	1 (2,4 %)
B1	12	1 (8,3 %)
B2	43	9 (20,9 %)
B3	24	10 (41,7 %)
C	6	3 (50 %)
Σ	144	26 (18 %)

Rezidive wurden in einem Zeitraum zwischen 7-204 Monaten (0,5-17 Jahren) nach der primären Operation (Median 75 Monate) beobachtet. Tumorrezidive bei Typ A, AB und B1 Thymomen erschienen in einem Zeitraum von 30 bis 114 Monaten nach der primären Operation und wurden ausschließlich chirurgisch behandelt. Alle Patienten überlebten das Tumorrezidiv bis zu 13 Jahre (156 Monate).

Bei den fortgeschritteneren (Stadium III) Typ B2 und B3 Thymomen war die komplette lokale Tumorentfernung nicht ausreichend, um ein Tumorrezidiv in 20-45 % (20 % bei Typ B3, 43 % bei Typ B2) der Fälle zu verhindern (siehe Tab. 8). Die Fallzahlen bei Typ A+AB –Thymomen waren zu klein, um Aussagen hierzu treffen zu können.

Eine inkomplette Tumorresektion (R1 und R2) bei Typ B2 und B3 Thymomen war in 33-100 % mit einem Tumorrezidiv vergesellschaftet (siehe Tab. 9).

Tab. 8: Häufigkeit von Tumorrezidiven bei kompletter (R0) Resektion

Rezidive	A	AB	B1	B2	B3
Stadium I Thymome	0/12	1/29	0/3	0/5	0/0
Stadium II Thymome	0/3	0/18	1/9	0/14	0/9
Stadium III Thymome	1/2	0/2	0/0	3/7	1/5

Tab. 9: Häufigkeit von Thymomrezidiven bei inkompletter Resektion (R1+R2)

Rezidive	A	AB	B1	B2	B3
Stadium I Thymome	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Stadium II Thymome	0/0	0/1	0/0	2/3	0/0
Stadium III Thymome	0/0	0/1	0/0	1/3	1/2
Stadium IV Thymome	1/1	0/0	0/0	2/4	5/5

3.3.5. Assoziation zwischen Patienten- und Tumorvariablen mit dem Überleben

3.3.5.1. Assoziation zwischen Patientenvariablen mit dem Überleben

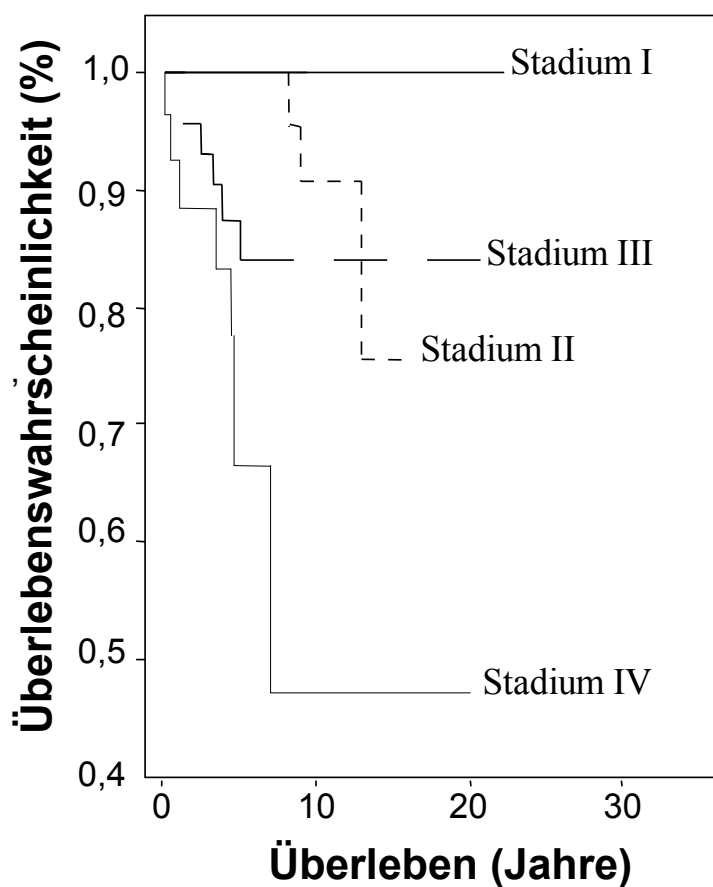
Alter, Geschlecht, Anwesenheit einer MG oder Tumorgröße zeigten keine statistische Korrelation mit dem Überleben in einer multivariaten Analyse.

3.3.5.2. Korrelation zwischen Masaoka-Tumorstadium und Überleben

Das Tumorstadium war einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Thymompatienten. Bei Stadium I Thymomen wurden keine durch Thymome verursachten Todesfälle beobachtet. Dagegen lag die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im Stadium IV bei etwa 47 % ($p < 0,0001$). Obwohl die

Überlebensrate bei Patienten mit Stadium III oder IV Tumoren während der ersten fünf Jahre nach der Resektion sehr ähnlich war (88 % 5-Jahres-Überleben bei Stadium III vs. 85 % bei Stadium IV Tumoren), erreichte die Letalität von Stadium III-Tumoren nach dieser Zeit ein Plateau (0-Jahres-Überlebensrate von 83 %), dagegen stieg die Letalität von Stadium IV Thymomen weiter an (siehe Fig. 1).

Figur. 1: Korrelation zwischen Tumorstadium nach Masaoka und Überleben



Obwohl die Prognose von Patienten mit Stadium-II-Tumoren generell sehr gut war, gab es bei Patienten mit Typ B2 und B3 Thymomen 2 thymom-assoziierte Todesfälle mehr als 10 Jahre nach der Operation.

3.3.5.3. Korrelation zwischen histologischem Thymomtyp nach WHO und Überleben

Der histologische Tumortyp nach WHO war ein wichtiger prognostischer Parameter ($p < 0,001$) (siehe Fig. 2). Während es auf der einen Seite bei Typ A, AB und B1 Thymomen keine tumorbedingten Todesfälle gab, lag auf der anderen Seite die Letalität bei Typ B2, B3 und C Thymomen bei 9-20 % (keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb dieser Gruppe) (siehe Tab. 10).

Tab. 10: Häufigkeit von thymom-assoziierten Todesfällen (TRD) bei

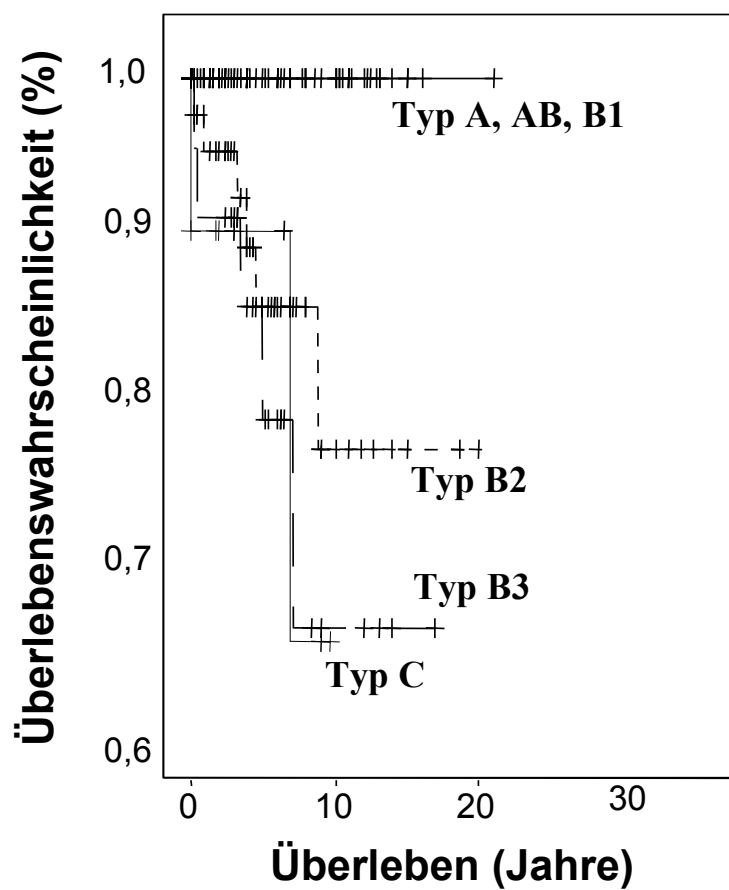
a) Thymomen mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Thymomtyp	Anzahl der Patienten (n)	TRD	Masaokastadium bei Pat. mit TRD
A	22	0	---
AB	57	0	---
B1	14	0	---
B2	58	5 (8.6 %)	1 x II, 2 x III, 2 x IV
B3	26	5 (19.2 %)	2 x III, 3 x IV
C	12	2 (16.7 %)	2 x IV
Σ	189	12	

b) Kombinierten Thymomen („combined“)

Tumortyp	Anzahl der Patienten (n)	TRD	Masaokastadium bei Pat. mit TRD
B1 + B2	4	0	---
B2 + B3	45	6 (13.3 %)	2 x II, 2 x III, 2 x IV
B3 + C	4	0	---
Σ	53	6	

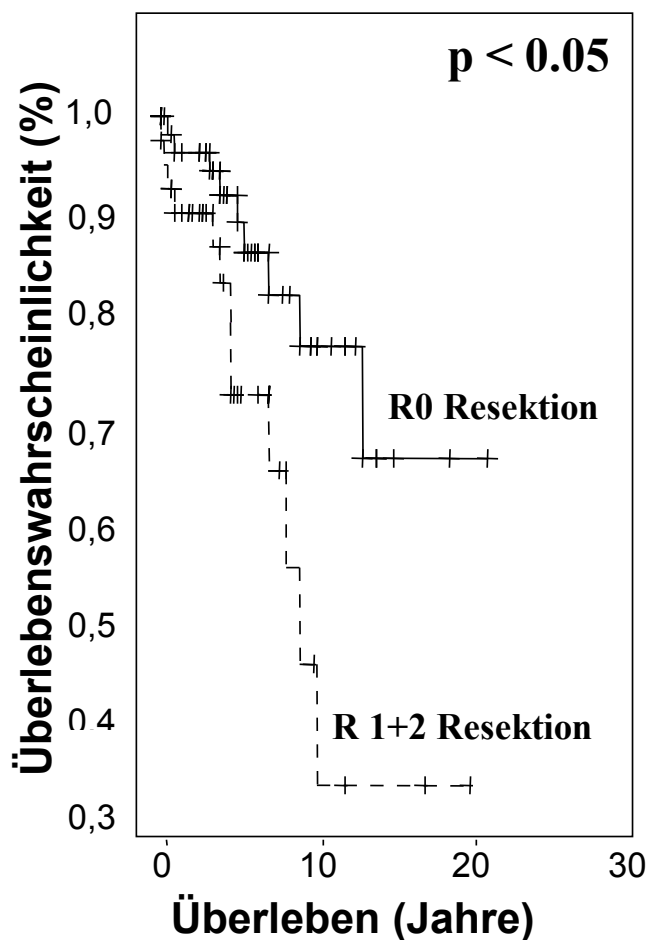
Figur 2: Korrelation zwischen histologischem Thymomtyp nach WHO und Überleben



3.3.5.4. Korrelation zwischen Tumorresektionsstatus und Überleben

Eine inkomplette Tumorresektion (R1 und R2) war ein prognostisch ungünstiger Faktor mit statistisch signifikantem Einfluss auf das Überleben ($p < 0,05$) (siehe **Fig. 3**), wobei der Unterschied am größten 10-20 Jahre nach der Resektion war (5-Jahres-Überlebensrate bei komplett (R0) entfernten 92 % vs. 83 % bei R1+R2 entfernten Tumoren; 10-Jahres-Überlebensrate bei R0 entfernten 78 % vs. 47 % bei R1+R2 entfernten Tumoren; 20-Jahres-Überlebensrate bei R0 resezierten 67 % vs. 34 % bei R1+R2 entfernten Tumoren).

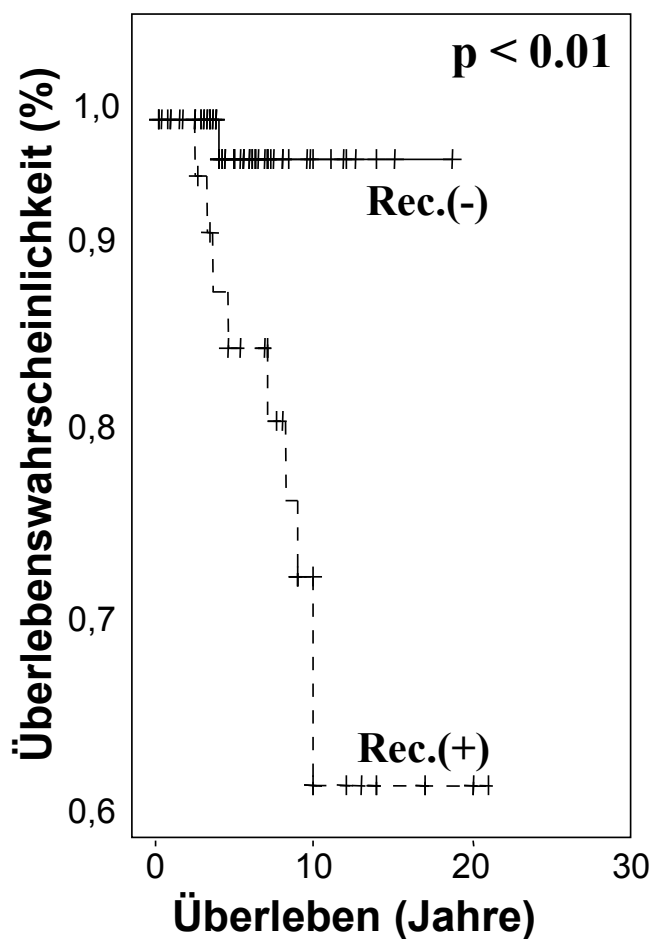
Figur 3: Korrelation zwischen dem Tumorresektionsstatus und Überleben



3.3.5.5. Korrelation zwischen Tumorrezidiven und Überleben

Tumorrezidive waren mit einem hohen Risiko für tumorverursachte Todesfälle belastet. In der multivariaten Analyse waren Tumorrezidive der Faktor mit der höchsten prognostischen Aussagekraft ($p < 0,001$) (siehe **Fig. 4**). Die Rezidive traten 7-204 Monate (17 Jahre) nach der chirurgischen Resektion auf (Median 75 Monate).

Figur 4: Korrelation zwischen Tumorrezidiven und Überleben



3.3.6. Therapeutische Effekte

3.3.6.1. Effekte der Thymomresektion auf den klinischen Verlauf der Myasthenia gravis

In der Mehrheit der Fälle (70 %) hatte die Thymomresektion einen günstigen Effekt auf den klinischen Verlauf der MG mit einer langsamen Verbesserung über Jahre hinweg. Jedoch war der postoperative Verlauf der MG unvorhersehbar, und eine vollständige Remission ohne medikamentöse Therapie konnte nur in 16 % der Fälle beobachtet werden. Zusätzlich konnte bei 10 % der Patienten eine pharmakologische Remission (Symptomfreiheit unter medikamentöser Therapie) erzielt werden. Die postoperative Therapie der MG erforderte in 47 % der Fälle den Einsatz von Azathioprin, in 9 % der Fälle den Einsatz von Steroiden und in 32 % der Fälle eine Behandlung mit beiden Wirkstoffen. Bei manchen Patienten war die MG über 20 Jahre nach der Operation präsent. Die Entwicklung einer MG bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation MG (-) waren, war insgesamt sehr selten und trat bei manchen Patienten erst nach lokalen Tumorrezidiven auf (n = 2). Jedoch wurden einzelne Fälle (n = 3) mit Rezidiven einer MG und erhöhtem AChR Titer im Serum nach initialer oder sogar kompletter Remission bei Typ A und AB Thymomen beobachtet ohne Anhalt für Tumorrezidive über eine lange Follow-Up Periode.

Tab. 11: Verlauf der MG bei den verschiedenen Thymomtypen

	n =	keine Veränderung	Verschlechterung	Verbesserung	Pharmakologische Remission	komplette Remission
A	5	0	0	2 (40 %)	1 (20 %)	2 (40 %)
AB	16	6 (38 %)	2 (13 %)	3 (19 %)	0	5 (31 %)
B1	9	2 (22 %)	0	6 (67 %)	0	1 (11 %)
B2	38	9 (24 %)	3 (8 %)	18 (47 %)	6 (16 %)	2 (5 %)
B3	19	3 (16 %)	2 (11 %)	8 (42 %)	2 (11 %)	4 (21 %)
Σ	86	21 (24 %)	7 (8 %)	37 (43 %)	9 (10 %)	14 (16 %)

3.3.6.2. Effekte einer adjuvanten Therapie auf Tumorrezidiv und Überleben

Die Effekte einer adjuvanten Therapie auf Tumorrezidive und Tumorüberleben waren oft nicht vollständig und darüber hinaus nicht für statistische Analysen geeignet. Neben den Leitlinien einer adjuvanten Radiotherapie (n = 42, Gesamtdosis 53 Gy \pm 9 Gy), gab es erwähnenswerte Varianten bei der Applikation spezifischer Chemotherapeutika, wie das PAC-Schema (Cisplatin, Adriamycin, Cyclophosphamid/Ifosfamid) (Hanna et al., 2001; Loehrer et al., 1997), das CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon), das COPBLAM-Schema (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, Prednisolon, Procarbazine, Bleomycin), das ACO-Schema (Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin/Etoposide), VIP-E (Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Epirubicin), sowie Taxol und high-dose Polychemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Die Heterogenität dieser Behandlung schloss formale Analysen aus. Eine adjuvante Chemotherapie hatte offensichtlich keinen Einfluss auf Patienten mit Typ A, AB und B1 Thymomen sowie bei Patienten mit komplett entfernten Typ B2 oder B3 Tumoren in Stadium II. Soweit gab es nur drei Tumorrezidive und keine Tumor assoziierten Todesfälle in dieser Gruppe (siehe **Tab. 8+10**). Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit an Tumorrezidiven bei "high risk" Patienten mit Typ B2, B3 und C Thymomen bei inkompletter (R1 oder R2) Tumorentfernung oder bei Masaoka Tumorstadium III groß. Rezidive schienen seltener bei Patienten mit adjuvanter Therapie aufzutreten als bei Patienten ohne weitere Therapie (34 % in der aT(+) Gruppe vs. 78 % in der aT(-) Gruppe). Darüber hinaus schien die Häufigkeit Tumor-verursachter Todesfälle (TRD) niedriger bei der aT(+) Gruppe verglichen mit der aT(-) Gruppe zu sein (3 von 22 Fällen (14 %) TRD's in der aT(+) Gruppe vs. 3 von 8 (38 %) TRD in der aT(-) Gruppe). Unter den 13 Patienten mit einer kompletten Entfernung (R0) bei Typ B2, B3 oder C Thymomen in Masaoka Stadium III, wurden 3 mit einer adjuvanten Therapie behandelt.. Es gab keine Tumorrezidive in dieser Gruppe verglichen mit der 40 %igen Rezidivgruppe (4/10 Fälle) bei R0 entfernten Stadium III Thymomen ohne adjuvante Therapie. Im Gegensatz dazu gab es bei inkomplett entfernten (R1 + R2) Stadium III Thymomen, die nur mit einer adjuvanten Radiotherapie behandelt wurden, eine hohe Anzahl an lokalen Rezidiven (3 von 6 Fällen).

Tab. 12: Behandlungsmodi der verschiedenen Thymome

a) Thymome mit einheitlichem histologischem Wachstumsmuster („non-combined“)

Behandlung	Thymomsubtypen; Anzahl der Patienten					
	A	AB	B1	B2	B3	C (TSCC)
OP alleine	17	44	15	21	7	1
OP + RT	1	4	2	14	7	3
OP + CT	1	1	0	1	4	0
OP+ RCT	1	0	0	4	4	5

b) Kombinierte („combined“) Thymome

Behandlung	Kombination; Anzahl der Patienten		
	B1+B2	B2+B3	B3+C
OP alleine	3	13	0
OP + RT	1	10	0
OP + CT	0	5	0
OP + RCT	0	5	2

RT: Radiotherapie CT: Chemotherapie, RCT: Radio-Chemotherapie

Tab. 13: Vorschlag einer am Thymomstadium nach Masaoka und dem histologischen Thymomtyp (nach WHO) orientierten Therapie

Tumortyp	Masaoka II		Masaoka III		Masaoka IV
	R0	R1 + R2	R0	R1 + R2	
A, AB, B1*	keine aT	vs/aT ?	aT ?	vs/aT ?	aRCT
Erwartete Häufigkeit	95 %	<< 5 %	≤ 5 %		≤ 5 %
B2, B3, TSCC**	aRT ?	aRT/RCT ?	aRT/RCT ?	aRCT	aRCT
Erwartete Häufigkeit	37 %	8 %	21 %	14 %	20 %

R0: komplette Tumorentfernung; **R1 + R2:** inkomplette Tumourresektion; **aT:** adjuvante Therapie; **RT:** Radiotherapie; **RCT:** Radiochemotherapie; versus wait and see

* „low risk“ Thymome beinhalten kombinierte B1+B2 Thymome (erwartete Häufigkeit: 38 % aller Thymomfälle);

** „high risk“ Thymome beinhalten kombinierte B2+B3 und B3+TSCC Thymome (erwartete Häufigkeit: Thymomfälle)

4. DISKUSSION

Die gegenwärtige WHO Klassifikation von Thymomen (Rosai and Sobin, 1999) beruht auf morphologischen Kriterien wie dem Gehalt an unreifen Thymozyten und dem Ausmaß zytologischer Atypien (Muller-Hermelink and Marx, 2000). Somit sind im Allgemeinen keine Hilfsmittel nötig, um eine korrekte Diagnose erstellen zu können (Chen et al., 2002).

Es wurde erst kürzlich gezeigt, dass die WHO Klassifikation mit bestimmten genetischen Veränderungen der einzelnen histologischen Thymomtypen korreliert ist. Es finden sich wenige genetische Veränderungen bei Typ A und AB Thymomen und eine zunehmende genetische Instabilität bei Typ B2, B3 und C Thymomen (Inoue et al., 2002; Zettl et al., 2000; Zhou et al., 2001). Diese unterschiedlichen Befunde lassen auch ein unterschiedliches biologisches Verhalten erwarten, insbesondere ist bei Thymomen vom WHO-Typ A und AB in Analogie zu anderen low-grade Tumoren mit wenigen genetischen Veränderungen ein gutartiger klinischer Verlauf zu vermuten, während bei den WHO Subtypen B2, B3 und C mit einem aggressiveren Verlauf zu rechnen ist.

In Übereinstimmung mit diesen genetischen Veränderungen bestätigt die hier vorgelegte Studie, dass die WHO Klassifikation tatsächlich das biologische Verhalten der verschiedenen histologischen Thymomtypen reflektiert. Generelle epidemiologische Ergebnisse wie z.B. die Alters- und Geschlechtsverteilung waren bei allen histologischen Typen gleich und ohne prognostische Signifikanz. Vor allem kombinierte und reine Typ B Thymome waren in bis zu 70 % der Fälle mit einer paraneoplastischen Myasthenie assoziiert, während diese bei Typ A und AB Thymomen weitaus seltener beobachtet wurde. Es gibt gute Hinweise, dass das Auftreten einer Myasthenie mit der Fähigkeit eines Thymoms verknüpft ist, reife T-Zellen zu produzieren und in den peripheren T-Zellpool zu exportieren (Buckley et al., 2001; Hoffacker et al., 2000; Strobel et al., 2002). Die beschriebene unterschiedlich hohe Assoziation mit einer MG ist mit diesen Daten gut vereinbar, da die T-Zellreifung in Typ B Thymomen quantitativ besser erhalten ist als in Typ A und AB Thymomen (Nenninger et al., 1998; Strobel et al., 2001).

Die Angaben über den postoperativen Verlauf der MG müssen mit Vorbehalt interpretiert werden, da hier in den meisten Fällen nur anamnestische Angaben und keine objektivierbaren klinischen Scores zu Grunde gelegt werden konnten. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten schien die Thymektomie einen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf der MG mit einer langsamen Verbesserung über Jahre, eine pharmakologische oder komplette Remission konnte aber nur in etwa 15 % der Fälle erzielt werden. Eine postoperative Verschlechterung der MG (Somnier, 1994) wurde sehr selten und die Erstmanifestation einer MG nach der Operation (Neau et al., 1988) nur als Ausnahmefall (2 von 497 Fällen mit MG, 0,4 %) beobachtet.

Die MG war kein unabhängiger prognostischer Parameter, obwohl MG (+) Thymome sehr wahrscheinlich aufgrund der früheren klinischen Auffälligkeit signifikant kleiner als MG (-) Thymome waren.

In Übereinstimmung mit früheren Arbeiten waren in unserer Studie das Tumorstadium nach Masaoka (Chen et al., 2002; Okumura et al., 2002; Rieker et al., 2002), der histologische Thymomtyp, der Tumorsektionsstatus (komplett vs. inkomplett) (Chalabreysse et al., 2002; Curran et al., 1988; Sperling et al., 2003), sowie das Tumorreizidiv unabhängige prognostische Faktoren. Folglich müssen alle diese Parameter für eine adäquate therapeutische Entscheidung berücksichtigt werden.

Nahezu 100 % der Typ A, AB und B1 Thymome wurden im Tumorstadium Masaoka I oder II diagnostiziert und verhielten sich klinisch gutartig mit einer sehr geringen Rezidivrate (unter 5 %). Im Gegensatz dazu müssen Typ B2 und B3 Thymome als maligne Tumoren mit Metastasierungspotential eingestuft werden. Nach unseren Daten besaß die Unterscheidung von WHO Typ B2 und B3 Thymomen insofern klinische Relevanz, als sich Typ B3 Thymome aggressiver verhielten und eine signifikant höhere Anzahl an Tumorreizidiven aufwiesen. Bezüglich des Überlebens ergaben sich bei diesen beiden Thymomtypen jedoch keine signifikanten Unterschiede.

Ein beträchtlicher Anteil der WHO Typ B Thymome zeigte Kombinationen mit anderen Typ B oder C Subtypen (kombinierte Thymome) (Suster and Moran, 1996), wobei die Kombination von Typ B2 und B3 Anteilen die häufigste war. Aus den Daten über Rezidivhäufigkeit ließ sich ableiten, dass die aggressivere Tumorkomponente über das klinische Verhalten entscheidet (z.B. verhielt sich ein Tumor mit B2 und B3 Anteilen

klinisch wie ein Thymom mit reinen B3 Anteilen). Typ A und AB Thymome traten demgegenüber immer in Reinform auf; in unserem Kollektiv wurde nur ein einziger Fall eines „kombinierten“ Typ A Thymoms zusammen mit einem epidermoiden Thymuskarzinom beobachtet. Zusammen mit früheren genetischen Daten (Inoue et al. 2003) war aus diesen Befunden zu folgern, dass WHO Typ B2 Thymome offenbar in Typ B3 und/oder Typ C Thymome übergehen können, während WHO Typ A und AB Thymome offenbar normalerweise keine phänotypische Progression durchlaufen.

In Übereinstimmung mit anderen Thymomstudien (Agrawal et al., 1999; Berruti et al., 1997) schien die adjuvante Therapie bei einigen fortgeschritteneren Thymomen in Stadium III und IV effektiv zu sein, um lang andauernde Gesamt- oder Teilremissionen hervorrufen zu können. Allerdings war die Patientenzahl für statistische Auswertungen zu gering. Retrospektive Analysen der angewandten adjuvanten Therapieverfahren zeigten ein großes Spektrum an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten und wiesen zugleich auf die Notwendigkeit einer stadienorientierten, standardisierten Therapierichtlinie für die adjuvante Therapie bei Thymomen hin. Wie schon in anderen Studien (Chahinian, 2001; Whooley et al., 2000) traten auch in unserem Kollektiv Rezidive oder Tumorprogression von Typ B2, B3 und C Thymomen trotz intensivierter kombinierter Radiochemotherapie auf. Tumorrezidive hatten einen hochsignifikanten prognostisch ungünstigen Effekt bei Typ B und C, nicht aber bei Typ A, AB und B1 Thymomen. Tumorrezidive konnten in allen histologischen Subtypen mit einer Latenz von bis zu 17 Jahren nach Thymektomie auftreten. Dieser Befund muss demnach bei der Planung von Nachsorgestrategien berücksichtigt werden. Daten über den Effekt einer neoadjuvanten Behandlung waren in unserer Studie (Takahashi et al., 2000; Venuta et al., 2003) nicht enthalten.

Auf der Basis der in dieser Studie erhobenen Befunde (Chen et al., 2002; Schmidt-Wolf et al., 2003) lässt sich das folgende Grundkonzept für eine stadien-adaptierte Therapie von Thymomen ableiten (siehe Tab. 8):

Thymome der Subtypen A, AB und B1 mit Masaoka Stadium I und II sowie einer kompletten (R0) Tumorsektion (90-95 % dieser Tumoren) bedürfen keiner adjuvanten Therapie und erlauben ein abwartendes Verhalten. Tumorrezidive traten in dieser Gruppe selten auf und waren durch Re-Operation ausreichend therapierbar. In Einzelfällen von fortgeschrittenen Thymomen dieser Subgruppen mit

Implant/Metastasenbildung kann eine adjuvante Therapie erforderlich sein, obwohl hierzu keine publizierten Daten existieren.

Im Gegensatz hierzu zeigte eine frühere Studie aus Shanghai (Chen et al., 2002), dass sich die Prognose von Typ B2 und B3 Thymomen von der von Typ A, AB und B1 Thymomen bereits im Stadium II nach Masaoka unterscheidet. In der vorgelegten Studie wurden einzelne Rezidive bei komplett entfernten kombinierten B2+B3 Thymomen beobachtet. In diesen Fällen war aber postoperativ eine Radiatio durchgeführt worden, weswegen diese Fälle aufgrund eines möglichen retrospektiven Bias (Radiatio durch Chirurgen aufgrund eines als erhöht eingestuften Rezidivrisikos empfohlen) nur mit Einschränkung bewertet werden dürfen. Obwohl frühere Serien über einen günstigen Effekt einer adjuvanten Radiotherapie berichtet haben, lassen aktuelle Studien zu diesem Problem keine signifikante Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Radiatio erkennen. Eine generelle Empfehlung einer postoperativen Bestrahlung bei komplett resezierten Typ B und C Thymomen im Stadium II kann daher derzeit nicht gegeben werden.

Dagegen beobachteten wir zwei Todesfälle infolge inkomplett resezierter Typ B2 Thymomen im Stadium II, die alleine mit einer postoperativen Radiotherapie behandelt worden waren. Daraus ist abzuleiten, dass eine alleinige Radiotherapie nach inkompletter Tumorsektion ein Tumorzidiv möglicherweise nicht verhindern kann.

Patienten mit Typ B2, B3 oder C Thymom im Stadium III sollten unabhängig vom Resektionsstatus eine adjuvante Therapie erhalten. In unserer Serie wurden bei komplett resezierten Thymomen im Stadium III mit postoperativer Radiatio keine Rezidive beobachtet, verglichen mit 33 % Rezidiven bei R0 resezierten Thymomen ohne Bestrahlung. Alle höheren Tumorstadien bzw. alle inkomplett entfernten Tumoren konnten dagegen in Übereinstimmung mit früheren Studien durch eine alleinige Radiatio nicht ausreichend kontrolliert werden und stellen daher eine Indikation zur kombinierten Radio-Chemotherapie dar. Standard bei der Thymom-bezogenen Chemotherapie ist derzeit das PAC-Schema (Cisplatin, Doxyrubicin und Cyclophosphamid) (Loehrer et al., 1997). Dieses wird für 2-4 Zyklen (alle 3 Wochen wiederholt) in einer Dosierung von Cisplatin (50 mg/m^2), Doxyrubicin (50 mg/m^2) und Cyclophosphamid (500 mg/m^2) angewandt. Zudem werden Tumor sowie regionale Lymphknotenmetastasen zusätzlich noch mit 54 Gray bestrahlt. Die 5-Jahres-

Überlebensrate unter dieser Therapie wird mit ca. 53 % angegeben (Loehrer et al., 1997).

Die Prognose von Thymomen im Stadium IV war mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 47 % schlecht. Neue multimodale Therapiestrategien (Iwasaki et al., 2002; Thomas et al., 1999), darunter auch neoadjuvante Therapien (Rea et al., 1993; Takahashi et al., 2000), befinden sich bereits in klinischer Erprobung und weisen erste ermutigende Erfolge auf. Auch die derzeit im Rahmen klinischer Studien durchgeführte Therapie mit Somatostatin-Analoga (Loehrer et al., 2004; Palmieri et al., 1999) allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie ist eine vielversprechende Therapiealternative zumindest für eine Untergruppe von Thymompatienten.

Die vorgelegte Studie mit den aufgezeigten problematischen Therapieentscheidungen soll als Hilfestellung für weitere prospektive Studien dienen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegte Studie zeigt die prognostische Relevanz der derzeit gültigen histologischen WHO-Klassifizierung von Thymomen. Das biologische Verhalten der einzelnen Thymomtypen korreliert dabei mit dem Ausmaß zytogenetischer Veränderungen. Wenige klinische und histologische Parameter wie der histologische Subtyp, Tumorstadium nach Masaoka sowie der Resektionsstatus reichen aus, um den Verlauf eines bestimmten Thymoms mit genügender Zuverlässigkeit prognostizieren zu können. Dies konnte in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten in unserer Studie gezeigt werden. Somit müssen vor allem diese drei Parameter berücksichtigt werden, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Angaben zu Alters- und Geschlechtsverteilung können diese Befunde ergänzen, haben jedoch keine prognostische Signifikanz für die Wahl der Therapie. Die erhobenen Befunde der vorgelegten Follow-up Studie können als Grundlage prospektiver klinischer Therapiestudien dienen. Im Zentrum der Bemühungen sollte hierbei nach unseren Ergebnissen die Therapie von „high-risk“ Thymomen des Typ B und C stehen, bei denen eine primäre vollständige Resektion nicht möglich ist, oder bei denen zum Zeitpunkt der Operation bereits Metastasen bestehen.

Therapieoptionen mit multimodalen Therapiestrategien müssen dafür noch weiter modifiziert und über längere Zeiträume erprobt werden. Zudem sollten klinische Studien mit Somatostatin-Analoga als neue Therapiemöglichkeit gefördert werden. Aufgrund der äußerst niedrigen Inzidenz von Thymomen und der niedrigen Frequenz von Patienten mit diesen ungünstigen Thymomverläufen werden diese Versuche nationale oder internationale Bemühungen erfordern.

6. ANHANG

6.1. Publikationen

Grosse Teile dieser Arbeit wurden in *BLOOD* und im *Journal of Clinical Oncology* publiziert.

Strobel, P., Helmreich, M., Menioudakis, G., Lewin, S. R., Rudiger, T., **Bauer, A.**, Hoffacker, V., Gold, R., Nix, W., Schalke, B., *et al.* (2002). Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood* 100, 159-166.

Strobel, P., **Bauer, A.**, Puppe, B., Kraushaar, T., Krein, A., Toyka, K., Gold, R., Semik, R., Kiefer, R., Nix, W., *et al.* (2004). Tumour recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 228 cases. *J Clin Oncol in press.*

6.2. Literaturnachweis

- Agrawal, S., Datta, N. R., Mishra, S. K., Kumar, S., Tandon, V., Ayyagari, S., and Agarwal, A. (1999). Adjuvant therapy in invasive thymoma: an audit of cases treated over an 8 year period. *Indian J Cancer* 36, 46-56.
- Berruti, A., Tampellini, M., Gorzegno, G., and Dogliotti, L. (1997). Objective response to epirubicin and lonidamine. A case of advanced thymoma previously treated with the ADOC scheme and unresponsive to paclitaxel plus cyclophosphamide. *Chest* 111, 1473-1474.
- Buckley, C., Douek, D., Newsom-Davis, J., Vincent, A., and Willcox, N. (2001). Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 50, 64-72.
- Chahinian, A. P. (2001). Chemotherapy of thymomas and thymic carcinomas. *Chest Surg Clin N Am* 11, 447-456.
- Chalabreyse, L., Roy, P., Cordier, J. F., Loire, R., Gamondes, J. P., and Thivolet-Bejui, F. (2002). Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis: a retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 26, 1605-1611.
- Chen, G., Marx, A., Wen-Hu, C., Yong, J., Puppe, B., Stroebel, P., and Mueller-Hermelink, H. K. (2002). New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 95, 420-429.
- Curran, W. J., Jr., Kornstein, M. J., Brooks, J. J., and Turrisi, A. T., 3rd (1988). Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 6, 1722-1727.
- Gripp, S., Hilgers, K., Wurm, R., and Schmitt, G. (1998). Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 83, 1495-1503.
- Hanna, N., Gharpure, V. S., Abonour, R., Cornetta, K., and Loehrer, P. J., Sr. (2001). High-dose carboplatin with etoposide in patients with recurrent thymoma: the Indiana University experience. *Bone Marrow Transplant* 28, 435-438.
- Hoffacker, V., Schultz, A., Tiesinga, J. J., Gold, R., Schalke, B., Nix, W., Kiefer, R., Muller-Hermelink, H. K., and Marx, A. (2000). Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 96, 3872-3879.
- Inoue, M., Marx, A., Zettl, A., Strobel, P., Muller-Hermelink, H. K., and Starostik, P. (2002). Chromosome 6 suffers frequent and multiple aberrations in thymoma. *Am J Pathol* 161, 1507-1513.
- Iwasaki, Y., Ohsugi, S., Takemura, Y., Nagata, K., Harada, H., and Nakagawa, M. (2002). Multidisciplinary therapy including high-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell transplantation for invasive thymoma. *Chest* 122, 2249-2252.
- Kirchner, T., Schalke, B., Buchwald, J., Ritter, M., Marx, A., and Muller-Hermelink, H. K. (1992). Well-differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 16, 1153-1169.
- Koga, K., Matsuno, Y., Noguchi, M., Mukai, K., Asamura, H., Goya, T., and Shimosato, Y. (1994). A review of 79 thymomas: modification of staging system and

reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 44, 359-367.

Kondo, K., and Monden, Y. (2003). Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 76, 878-884; discussion 884-875.

Latz, D., Schraube, P., Oppitz, U., Kugler, C., Manegold, C., Flentje, M., and Wannemacher, M. F. (1997). Invasive thymoma: treatment with postoperative radiation therapy. *Radiology* 204, 859-864.

Laufer, T. M., DeKoning, J., Markowitz, J. S., Lo, D., and Glimcher, L. H. (1996). Unopposed positive selection and autoreactivity in mice expressing class II MHC only on thymic cortex. *Nature* 383, 81-85.

Loehrer, P. J., Sr., Chen, M., Kim, K., Aisner, S. C., Einhorn, L. H., Livingston, R., and Johnson, D. (1997). Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 15, 3093-3099.

Loehrer, P. J., Sr., Wang, W., Johnson, D. H., and Ettinger, D. S. (2004). Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 22, 293-299.

Marx, A., Muller-Hermelink, H. K., and Strobel, P. (2003). The role of thymomas in the development of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 998, 223-236.

Muller-Hermelink, H. K., and Marx, A. (2000). Thymoma. *Curr Opin Oncol* 12, 426-433.

Neau, J. P., Robert, R., Pourrat, O., Patte, F., Gil, R., and Lefevre, J. P. (1988). [Myasthenia appearing after the ablation of a thymoma. Two cases]. *Presse Med* 17, 391-392.

Nenninger, R., Schultz, A., Hoffacker, V., Helmreich, M., Wilisch, A., Vandekerckhove, B., Hunig, T., Schalke, B., Schneider, C., Tzartos, S., *et al.* (1998). Abnormal thymocyte development and generation of autoreactive T cells in mixed and cortical thymomas. *Lab Invest* 78, 743-753.

Okumura, M., Ohta, M., Miyoshi, S., Mori, T., Yasumitsu, T., Nakahara, K., Iuchi, K., Tada, H., Maeda, H., and Matsuda, H. (2002). Oncological significance of WHO histological thymoma classification. A clinical study based on 286 patients. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 50, 189-194.

Palmieri, G., Lastoria, S., Montella, L., Martignetti, A., Lombardi, G., Salvatore, M., and Bianco, A. R. (1999). Role of somatostatin analogue-based therapy in unresponsive malignant thymomas. *Ann Med* 31 *Suppl* 2, 80-85.

Rea, F., Sartori, F., Loy, M., Calabro, F., Fornasiero, A., Daniele, O., and Altavilla, G. (1993). Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106, 543-549.

Reith, W., and Mach, B. (2001). The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol* 19, 331-373.

Rieker, R. J., Hoegel, J., Morresi-Hauf, A., Hofmann, W. J., Blaeker, H., Penzel, R., and Otto, H. F. (2002). Histologic classification of thymic epithelial tumors: comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 98, 900-906.

Rosai, J., and Sobin, L. (1999). Histological typing of tumours of the thymus. In Anonymous. World Health Organization, International Histological Classification of Tumours. (Heidelberg, Springer), pp. 1-16.

- Schmidt-Wolf, I. G., Rockstroh, J. K., Schuller, H., Hirner, A., Grohe, C., Muller-Hermelink, H. K., and Huhn, D. (2003). Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 82, 69-76.
- Sommer, F. E. (1994). Exacerbation of myasthenia gravis after removal of thymomas. *Acta Neurol Scand* 90, 56-66.
- Sperling, B., Marschall, J., Kennedy, R., Pahwa, P., and Chibbar, R. (2003). Thymoma: a review of the clinical and pathological findings in 65 cases. *Can J Surg* 46, 37-42.
- Strobel, P., Bauer, A., Puppe, B., Kraushaar, T., Krein, A., Toyka, K., Gold, R., Semik, R., Kiefer, R., Nix, W., *et al.* (2004). Tumour recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis of 228 cases. *J Clin Oncol in press*.
- Strobel, P., Helmreich, M., Kalbacher, H., Muller-Hermelink, H. K., and Marx, A. (2001). Evidence for distinct mechanisms in the shaping of the CD4 T cell repertoire in histologically distinct myasthenia gravis-associated thymomas. *Dev Immunol* 8, 279-290.
- Strobel, P., Helmreich, M., Menioudakis, G., Lewin, S. R., Rudiger, T., Bauer, A., Hoffacker, V., Gold, R., Nix, W., Schalke, B., *et al.* (2002). Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood* 100, 159-166.
- Suster, S., and Moran, C. A. (1996). Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 20, 1469-1480.
- Takahashi, K., Yoshida, J., Nishimura, M., and Nagai, K. (2000). Thymic carcinoma. Outcome of treatment including surgical resection. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 48, 494-498.
- Thomas, C. R., Wright, C. D., and Loehrer, P. J. (1999). Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 17, 2280-2289.
- Venuta, F., Rendina, E. A., Longo, F., De Giacomo, T., Anile, M., Mercadante, E., Ventura, L., Osti, M. F., Francioni, F., and Coloni, G. F. (2003). Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 76, 1866-1872.
- Whooley, B. P., Urschel, J. D., Antkowiak, J. G., and Takita, H. (2000). A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 19, 3-5.
- Zettl, A., Strobel, P., Wagner, K., Katzenberger, T., Ott, G., Rosenwald, A., Peters, K., Krein, A., Semik, M., Muller-Hermelink, H. K., and Marx, A. (2000). Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am J Pathol* 157, 257-266.
- Zhou, R., Zettl, A., Strobel, P., Wagner, K., Muller-Hermelink, H. K., Zhang, S., Marx and Starostik, P. (2001). Thymic epithelial tumors can develop along two different pathogenetic pathways. *Am J Pathol* 159, 1853-1860.

Diese Arbeit wurde am Pathologischen Institut der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. H. K. Müller-Hermelink erstellt.
Ihm sei für die Bereitstellung der Arbeitsmittel und des Arbeitsplatzes gedankt.

Für die guten Ratschläge bei fachlichen Problemen möchte ich mich an dieser Stelle bei Prof. Dr. A. Marx bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Philipp Ströbel, der mir als zuständiger Betreuer meiner Promotionsarbeit stets zur Seite stand, wann immer es Schwierigkeiten im organisatorischen oder fachlichen Bereich gab.
1000 Dank für die tolle Unterstützung!

Für statistische und computer-technische Hilfestellungen in vielen Fragen sowie immer ermutigende Zusprache möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. Bernhard Puppe bedanken.

LEBENS LAUF

Name: Andrea Bauer
Geburtstag: 11.03.1978
Geburtsort: Marktheidenfeld

Ausbildung

9/97 Abitur am Franz-Ludwig-von-Erthal-Gymnasium Lohr
10/97-5/04 Medizinstudium an der Universität Würzburg
9/99 Physikum
9/00 1.Staatsexamen
9/02 2.Staatsexamen

Tertiale des Praktischen Jahres:
3/03- 4/03 Chirurgie an der Universität Lausanne (Schweiz)
5/03- 6/03 Chirurgie im Kantonsspital Aarberg, (Schweiz)
7/03- 8/03 Innere Medizin an der Universitätsklinik Würzburg
8/03-10/03 Innere Medizin an der Universitätsklinik Montpellier
(Frankreich)
10/03-2/04 Dermatologie an der Universitätsklinik Würzburg

6/04 3.Staatsexamen

seit 8/04 tätig als Ärztin im Praktikum an der Klinik für Dermatologie
und Allergologie im Zentralklinikum Augsburg

Promotion

6/02 bis 12/03 Promotion im Fach Humanmedizin am Pathologischen Institut der
Universität Würzburg bei Prof. Dr. A. Marx über das Thema:
Prognostische und therapeutische Aspekte von Thymomen:
Eine retrospektive Studie von 582 Fällen

Würzburg, Juli 2004