

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Minimalinvasive Chirurgie
in der Behandlung von Thymomen – klinische Erfahrung an der
Charité - Universitätsmedizin Berlin

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Inderhees

aus Cottbus

Datum der Promotion: 04.09.2015

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	6
1.1	Deutsche Version	6
1.2	Englische Version	8
2	Abkürzungsverzeichnis	9
3	Einleitung	11
3.1	Anatomie des Thymus	11
3.2	Ontogenese des Thymus	11
3.3	Histologie des Thymus	12
3.4	Die Geschichte der Thymektomie	13
3.4.1	Von den Anfängen der Thymektomie	13
3.4.2	Die Sternotomie als Wegweiser für die Thymektomie	14
3.4.3	Minimalinvasive Verfahren zur Thymektomie	14
3.4.4	Die Geschichte der Thymektomie an der Charité	15
3.5	Erkrankungen des Thymus	16
3.6	Thymome	17
3.6.1	Thymom - Epithelialer Thymustumor	17
3.6.2	Diagnostik von Thymomen	18
3.6.3	Klassifikationen von Thymomen	20
3.6.3.1	Klassifikation nach zytomorphologischen Kriterien	21
3.6.3.2	Klassifikation nach der Kapselintegrität	23
3.6.4	Therapie von Thymomen	25
3.6.4.1	Wahl des chirurgischen Verfahrens zur Thymektomie bei Thymomen	25
3.6.4.2	Strahlentherapie bei Thymomen	26
3.6.4.3	Chemotherapie bei Thymomen	27
3.6.5	Prognose von Thymomen	28
3.7	Paraneoplastische Syndrome bei Thymustumoren	28
3.7.1	Myasthenia gravis pseudoparalytica als häufigstes paraneoplastisches Syndrom	29
3.7.2	Weitere paraneoplastische Syndrome bei Thymomen	30
3.8	Fragestellung	31

4	Methodik.....	33
4.1	Grundlagen der prospektiven Studie	33
4.2	Einschlusskriterien.....	33
4.3	Ausschlusskriterien	34
4.4	Ethische Grundlage.....	34
4.5	Statistische Grundlagen.....	34
4.6	Follow – up bei Thymomen	35
4.6.1	Systematik der Follow – up Untersuchung bei Thymomen.....	35
4.6.2	Quantifizierung der myasthenen Symptomatik bei Patienten mit einem Thymom anhand des ADL Scores	36
4.7	Operationsverfahren.....	37
4.7.1	Präoperative Bewertung von Thymomen	37
4.7.2	Lagerung und präoperative Vorbereitung zur Thymektomie	37
4.7.3	Perioperatives Management während der Thymektomie.....	38
4.7.4	Positionierung der Trokare zur Thymektomie	38
4.7.5	Minimalinvasive linksseitige Technik zur Thymektomie.....	39
4.7.6	Spezifik der roboterassistierten Thymektomie	40
4.8	Aufbereitung des en bloc Thymuspräparates.....	42
4.9	Adjuvante Therapie bei Thymomen.....	43
5	Ergebnisse.....	44
5.1	Minimalinvasive Thoraxchirurgie zur Thymektomie an der Charité	44
5.2	Kohortenanalyse minimalinvasiver Thymektomien an der Charité.....	45
5.3	Zusammenhang zwischen der Myasthenia gravis und Thymomen	47
5.3.1	Erkrankungsalter von Patienten mit einem Thymom und einer MG zum Zeitpunkt der Thymektomie	47
5.3.2	Zusammenhang zwischen der Myasthenia gravis und Masaoka-Koga bzw. WHO Klassifikation	47
5.4	Allgemeines und spezifisches Überleben von Thymomen nach thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomie	49
5.5	Histopathologische Eigenschaften von Thymomen.....	50

5.5.1	Größe und Gewicht des en bloc Präparates	50
5.5.2	Resektionsstatus nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie	51
5.5.3	Masaoka-Koga und WHO Klassifikation nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie.....	53
5.5.4	Allgemeines Überleben in Abhängigkeit von der WHO Klassifikation.....	54
5.5.5	Allgemeines Überleben in Abhängigkeit von der Masaoka-Koga Klassifikation	55
5.5.6	Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und der WHO Klassifikation	55
5.5.7	Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und der Tumorgröße .	56
5.5.8	Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und dem Erkrankungsalter	57
5.5.9	Zusammenhang zwischen der WHO Klassifikation und dem Erkrankungsalter.....	58
5.6	Operationszeit.....	59
5.6.1	Zusammenhang zwischen der Operationszeit und der Masaoka-Koga Klassifikation	60
5.6.2	Zusammenhang zwischen der Operationszeit und dem Geschlecht	60
5.6.3	Zusammenhang zwischen der Operationszeit und der Tumorgröße.....	60
5.7	Schweregrad der Myasthenia Gravis bei thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomie von Thymomen.....	61
5.8	Perioperative Auswertung des ADL Scores der Myasthenia gravis bei Thymomen	62
5.9	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	64
6	Diskussion	65
6.1	Klinische Voraussetzungen zur Anwendung thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomien bei Thymomen.....	65
6.2	Minimalinvasive Techniken zur Resektion von Thymomen.....	66
6.3	Vor- und Nachteile thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomien in der Behandlung von Thymomen	69
6.4	Resektionsausmaß von Thymomen – Komplette Thymektomie versus Thymomektomie.....	71

6.5	Resektabilität und Langzeitüberleben von Thymomen nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie.....	73
6.6	Die WHO und die Masaoka-Koga Klassifikation – angemessene Klassifikationen für jegliche Art von Thymomen?.....	75
6.7	Besondere klinische Befunde bei Thymomen mit Rückschlüssen auf die Epidemiologie	77
6.8	Größe des Präparates und Dauer der Thymektomie.....	78
6.9	Die Rolle der Myasthenia gravis bei Thymomen	79
6.10	Postoperative Myasthenia gravis bzw. Myasthene Krise nach Thymektomie bei Thymomen	80
6.11	Nachsorge von Thymomen nach Thymektomie.....	81
7	Zusammenfassung.....	83
8	Literaturverzeichnis	85
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	95
10	Eidesstattliche Versicherung	97
11	Lebenslauf	98
12	Danksagung.....	99

1 Abstrakt

1.1 Deutsche Version

Einleitung:

Thymome sind seltene Tumoren des vorderen Mediastinums, deren Therapie die komplette Thymektomie (THX) darstellt. Die zur Resektion geforderte Radikalität untersteht, entgegen der Therapie der Myasthenia gravis (MG), dem Dogma der transsternalen THX. Publikationen minimalinvasiver Verfahren (MIV) mit primärem Bezug zu Thymomen sind selten und verweisen insbesondere auf die MG. Das Ziel dieser Arbeit ist, unter 426 THX, die im Zeitraum zwischen dem 01.10.1994 und dem 31.03.2012 an der Charité durchgeführt wurden, die Anwendung MIV bei Thymomen zu untersuchen.

Methodik:

Innerhalb des gesamten Datensatzes von 426 THX wurden insgesamt 361 minimalinvasive THX (tTHX: n = 79; rTHX: n = 282) durchgeführt. Darunter konnten 56 Thymome (Masaoka-Koga I + II) nachgewiesen werden, welche vollständig durch eine tTHX (n = 8) bzw. rTHX (n = 48) reseziert wurden. Das Langzeitüberleben, die Radikalität sowie die Rezidivfreiheit wurden überprüft. Zusätzlich wurden Daten wie Erkrankungsalter, Geschlecht, OP-Dauer, MG, ADL-Score sowie Eigenschaften des Präparates analysiert.

Ergebnisse:

Die 56 Thymome (weiblich 27, männlich 29) wurden nach WHO (Stadium A = 6, AB = 14, B1 = 9, B2 = 19, B3 = 6) sowie Masaoka-Koga (Stadium I = 24, Stadium II = 32) klassifiziert. Eine R0 Resektion konnte in 96,4 % erzielt werden (n = 54). Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 54,6 Jahren (Spanne 14 – 85a; Frauen 50,4 a; Männer 58,5 a; $p < 0,05$). 46 Patienten hatten eine MG, deren Symptomatik sich anhand des ADL Scores postoperativ verringerte (ADL prä 7,74; ADL post 2,60; $p < 0,05$). In einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 51,9 Monaten (Spanne 1 – 210 Monate) konnte ein 100 %-iges thymomspezifisches Überleben, ohne Anhalt für ein Rezidiv nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Anhand des vollständigen Langzeitüberlebens und des Mangels an Rezidiven konnte die Anwendung MIV in der Behandlung von Thymomen sowie deren Radikalität unter Beweis gestellt werden. Insbesondere die rTHX stellte durch die 7 Freiheitsgrade der Instrumente in

der Therapie der Thymome ein technisch hochwertiges Verfahren mit ausgezeichneter Radikalität dar. Zusätzlich konnte die Symptomatik der MG verbessert werden, allerdings wirkte die MG nicht als prognostischer Faktor in der Früherkennung von Thymomen. Frauen besaßen ein früheres Erkrankungsalter als Männer. Die komplette en bloc Thymektomie sollte der Thymomektomie aus Radikalitätsgründen vorgezogen werden. Masaoka-Koga und WHO Klassifikation sind prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben. Weitere Langzeituntersuchungen, gegebenenfalls in Multizenterstudien, müssen angeschlossen werden, um weitere aussagekräftige Daten zu erhalten.

1.2 Englische Version

Background:

Thymomas are rare tumors of the upper mediastinum, which have to be resected by extended thymectomy (THX). Unlike the therapy of myasthenia gravis (MG), it is still the habit to remove thymoma by using transsternal THX due to its radicality. Minimally invasive surgery (MIS) for THX with primary connection to thymomas is rare, however not if it's related to MG. The aim of this study is to investigate the feasibility of MIS out of 426 THX at Charité considering radicality, survival and relapse, between 01.10.1994 and 31.03.2012.

Methods:

Among the population of 426 conducted THX, 361 thoracoscopic (tTHX, N = 79) and robotic THX (rTHX; n = 282) were conducted altogether. Among these, 56 thymomas (Masaoka-Koga I + II) could be detected which were completely resected by tTHX (n = 8) and rTHX (n = 48). The overall survival rate, relapse and radicality were checked. Further data such as initial date of diagnosis, gender, date and duration of operation, MG, ADL-Score and characteristics of the specimen were analysed.

Results:

56 thymomas (female 27, male 29) were divided in WHO stage A = 6, AB = 14, B1 = 9, B2 = 19 and B3 = 6 patients; according to Masaoka-Koga there were 24 cases of stage I, and 32 cases of stage II. 96,4 % had a complete resection (n = 54). The mean age was 54,6 (range 14 – 85a; female 50,4 a; male 58,5 a; $p < 0,05$). 46 patients with a MG had a reduction of symptoms by the measurement of ADL score (ADL prä 7,74; ADL post 2,60; $p < 0,05$). Within an average follow-up of 51,9 months (range 1 – 210 months) a thymoma related survival of 100 % as well as no relapse could be shown.

Conclusion:

This paper demonstrates the radicality of rTHX and tTHX by a full thymoma related survival and no relapse after complete THX. Especially the rTHX is a therapy with an excellent radicality due to the articulation of the instruments. Although the symptoms of MG will be improved, MG is no prognostic factor for thymoma. Women develop thymoma in earlier ages than men. Due to radicality, the en bloc resection of the specimen is preferable to a thymothymectomy.

Masaoka-Koga and WHO stage classifications are prognostic factors for survival. More researches are necessary, possibly in multicenter studies, in order to get more expressive information.

2 Abkürzungsverzeichnis

A.	Aorta
Abb.	Abbildung
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Antikörper
ADL	Activity of Daily Living
ADL prä	Activity of Daily Living Score präoperativ
ADL post	Activity of Daily Living Score postoperativ
AK	Antikörper
aTHX	Thymektomie über eine anterolaterale Thorakotomie
bzw.	beziehungsweise
Charité	Charité Universitätsmedizin Berlin
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
d	Tag(e)
et al.	et alia
FU	Follow - up
g	Gramm
Gy	Gray
ITMIG	International Thymic Malignancy Interest Group
Lig.	Ligamentum
M.	Morbus
M I	Masaoka-Koga Stadium I
M II	Masaoka-Koga Stadium II
MG	Myasthenia gravis pseudoparalytica
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
nm	Nanometer

Abkürzungsverzeichnis

OP	Operation
OPs	Operationen
p	Signifikanzniveau
R0-/R1-/R2-Resektion	Resektionsstatus
rTHX	da Vinci roboterassistierte Thymektomie
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler
sTHX	Transsternale Thymektomie
Tab.	Tabelle
THX	Thymektomie
tTHX	thorakoskopische Thymektomie
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V.	Vena
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

3 Einleitung

3.1 Anatomie des Thymus

Der Thymus des Menschen projiziert sich auf das vordere Mediastinum.¹ Ventral vom Sternum bedeckt, dorsal dem Perikard und den großen Gefäßen wie der Aorta (A.) ascendens, der Vena (V.) cava superior und der V. brachiocephalica aufliegend, erfährt er seine Begrenzung nach kranial durch die Glandula thyroidea und nach kaudal durch das Diaphragma. Lateral wird der Thymus durch den Verlauf der Nervi phrenici umrandet. Der Thymus ist ein bilobuläres Organ, bestehend aus Corpora thymica - Lobus dexter et Lobus sinister thymi - welche medial miteinander verschmelzen. Das Organ wird von einer Kapsel begrenzt. Diese teilt die Lobuli thymi in einzelne Septen. Die kranialen Enden werden als „Thymushörner“ bezeichnet – Processus superior thymi. Arteriell wird der Thymus hauptsächlich über die Aa. thymicae aus den Aa. mammae internae bzw. mediastinales ventrales sowie den Aa. thyroidea caudales versorgt. Die venöse Drainierung erfolgt über die entsprechenden venösen Pendants.^{2,3}

Bei Neugeborenen besitzt der Thymus eine horizontale Ausdehnung von circa 4 Zentimeter (cm) sowie eine vertikale Ausdehnung von circa 5 cm. Das Maximalgewicht von etwa 35-40 Gramm (g) wird mit der Pubertät erreicht.⁴ Die topographischen Begrenzungen variieren jedoch. Das komplette Ausmaß des Thymusgewebes ist makroskopisch nicht immer suffizient vom perithymalen Gewebe zu differenzieren.⁵ Die durch Blalock et al. 1941 beschriebene Darstellung zweier klar definierter Thymuslappen konnte durch zahlreiche Studien widerlegt werden.¹ Die Variationen weisen ektope Areale auf, die im prätrachealen Raum sowie in den Fettanteilen des anterioren Mediastinums von der Glandula thyroidea bis zum Diaphragma reichen.⁶⁻⁸

3.2 Ontogenese des Thymus

Der Thymus ist ein branchiogenes Organ und entwickelt sich vorwiegend aus der III. Schlundtasche. Akzessorisches Thymusgewebe, welches aus der IV. Schlundtasche hervorgeht, ist selten anzutreffen. Erste Anlagen des späteren Thymus sind bereits bei Embryonen von circa 3-4 Millimeter (mm) Länge nachweisbar. Der sogenannte Thymuskomplex bildet sich aus dem Mesoderm, dem entodermalen Epithel der III. Schlundtasche sowie dem Ektoderm des Sinus cervicalis. Im weiteren Verlauf entsteht eine Verbindung der nunmehr schlauchförmig geformten

Einleitung

Thymusanlage mit dem Ektoderm der Branchialmembran. Dieser stielartige Ductus thymopharyngicus ist allerdings bei einer Embryogröße von 14-15 mm unterbrochen, kann jedoch bei Persistenz den Ausgangspunkt späterer thymogener Zysten darstellen. Nach Verschmelzung der Thymusanlage mit der Vesicula cervicalis entsteht durch Einwanderung ektodermalen Materials eine primitive Rindenzone. Bis zur 8. Schwangerschaftswoche stellt der Thymus ein avasukläres, ausschließlich epitheliales Organ dar. Anschließend wachsen mesenchymale Septen gegen die epitheliale Thymusanlage und beginnen somit eine Organisation. Diese bilden durch zusätzliches Auftreten lymphoider Rundzellen einen retikulär geformten Epithelschwamm. Bis zur 16. Schwangerschaftswoche ist eine Lobulierung sowie eine Differenzierung in Kortex und Medulla als auch der Nachweis von Hassalschen Körperchen, interdigitierenden Retikulumzellen und myoiden Thymuszellen möglich. Abschließend erfolgt die thorakale Verlagerung des Thymus in das vordere Mediastinum.^{4,9}

3.3 Histologie des Thymus

Der Thymus ist ein Organ bestehend aus epithelialen und lymphatischen Zellen. Es lässt sich in Lobuli thymici mit Kortex und Medulla unterscheiden. Der Kortex, an der Peripherie der Lobuli thymici zu finden, wird durch dicht besiedelte unreife T-Zellen mit vereinzelt Epithelzellen charakterisiert und erscheint dunkel. Die blass wirkende, zentral lokalisierte Medulla hingegen besteht aus reifen T-Zellen, durchmischt mit Epithelzellen und vereinzelt B-Zellen.

Die randständigen Epithelzellen bilden mit ihren verlängerten Zytoplasmafortsetzten ein Netzwerk, welches die kortikalen Lymphozyten umschließt. Die im Mark gelegenen Epithelzellen hingegen besitzen weniger diese Eigenschaft und unterlaufen einer Keratinisierung. Diese konzentrisch geschichteten Zellen werden als Hassalsche Körperchen bezeichnet und sind charakteristisch für das Thymusmark.^{2,3}

Nach Bloodworth können seit 1975 drei Gruppen von Epithelzellen unterschieden werden. Im Cortex dominieren synzytiale Epithelzellen, welche durch ihre besondere Größe von etwa 25 Nanometer (nm) und durch dendritisch wirkende Zellfortsätze charakterisiert werden; in der Medulla dominieren epitheloide Epithelzellen mit hypertrophem Zytoplasmaleib sowie squamoide Epithelzellen als Ausgang Hassalscher Körperchen.¹⁰ Mittlerweile lassen sich epitheliale Zellen in sechs Subtypen – vier subkapsulär und kortikal, zwei medullär lokalisiert – mit unterschiedlichen Funktionen differenzieren.^{11,12}

Einleitung

Circa 90 % der Thymusmasse wird von den Thymozyten, den T-Lymphozyten, gebildet. Sie sind unterschiedlich verteilt jedoch im gesamten Thymus nachweisbar. Dabei durchlaufen sie die Lobuli vom Kortex in Richtung Medulla und unterziehen sich dabei dem immunologischen Reifungsprozess. Die genaue funktionelle Interaktion zwischen Thymozyten und Epithelzellen ist weiterhin unklar. Dennoch kann gesehen werden, dass Thymozyten, die im Kortex engen Kontakt zu den Epithelzellen herstellen können, eine bessere Voraussetzung zur Proliferation und Differenzierung besitzen.¹³ Die Differenzierung und Ausreifung der zunächst naiven T-Lymphozyten beschränkt sich in erster Linie auf die perinatale und früh-postnatale Phase sowie die anschließende Adoleszenz.¹⁴⁻¹⁶ Bereits in den letzten Abschnitten der Pubertät unterliegt der Thymus einer physiologischen Involution, um im zunehmenden Alter zu atrophieren. Die dabei durchlaufende Organveränderung geht mit einer Vermehrung des Binde- und Fettgewebes sowie einer Verringerung des lymphozytären Gewebes einher, sodass schließlich ein retrosternal gelegener Fettkörper entsteht. Allerdings lassen sich auch im fortgeschrittenen Alter Thymusanteile nachweisen.^{17,18}

3.4 Die Geschichte der Thymektomie

3.4.1 Von den Anfängen der Thymektomie

Der erste chirurgische Eingriff am Thymus wurde zum Ende des 19. Jahrhunderts durchgeführt. Zur Dekompression der Trachea resezierte 1896 der Frankfurter Rehn erstmals als transzervikale „Ektropexie“ erfolgreich bei einem zweieinhalbjährigen Kind die Thymusdrüse.¹⁹

Durch den Heidelberger Erb wurde im Jahre 1879 eine zu den bisher bekannten Formen differente bulbäre Lähmung beschrieben, welche später als Erb-Krankheit Bekanntheit erlangte.²⁰ Jolly konnte 1891 anhand sich wiederholender elektrischer Stimulationen der Skelettmuskulatur eine Erschöpfung der Muskulatur demonstrieren, was später durch einen nach ihm benannten Test Anerkennung erlangte. Diese Erkenntnisse wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Charité) zunächst noch unter dem Namen der „Erschöpfbarkeit der Muskeln bei Reizung“ beschrieben. Vor der Berliner Medizinischen Gesellschaft wurde dann 1894 in einem Vortrag von Jolly erstmals der Begriff der „myasthenischen Reaktion“ verwendet. In der 1895 veröffentlichten Publikation von Jolly erfolgte daraufhin die Begründung des eigentlichen Namens Myasthenia gravis pseudoparalytica (MG).^{21,22} In Frankfurt am Main beschrieben 1901 Lacquer und Weigert bei einem verstorbenen Patienten mit bekannter MG einen 5 x 3 cm großen Thymustumor und machten ihn für die Symptome der MG verantwortlich.

Einleitung

Basierend auf dieser Erkenntnis thymektomierte Sauerbruch 1911 in Zürich eine Patientin mit MG und Morbus (M.) Basedow. Damit behandelte er zunächst zufällig die Symptome der MG, allerdings noch nicht die des M. Basedow, welche durch eine anschließende Thyreoidektomie sistierten. Durch diese Erfahrung konnte Sauerbruch den Zusammenhang zwischen der MG und der Thymektomie (THX) herstellen und schlussfolgerte daraus, dass unter bestimmten Voraussetzungen die MG durch die THX behandelt werden kann.²³

3.4.2 Die Sternotomie als Wegweiser für die Thymektomie

Knapp drei Jahrzehnte später thymektomierte Blalock 1936 eine Patientin mit MG und einem zystischem Thymustumor.²⁴ Zwischen 1936 und 1941 erfolgten unter dem sich entwickelnden Zusammenhang zwischen MG und nichttumorösen Veränderungen des Thymus weitere THX mit Verbesserung der MG.¹ Während dieser Zeit postulierte Blalock, dass zur Therapie der MG mit ausgeprägter Symptomatik eine Exploration der Thymusregion notwendig erschiene.^{1,25-27} Aufbauend auf dieser Erkenntnis wurde 1943 eine Serie von 20 transsternalen Thymektomien (sTHX) bei MG veröffentlicht.^{1,25} Keynes griff diese Erkenntnis auf und konnte 1956 angesichts insgesamt 281 durchgeführter Operationen (OPs) die sTHX in der Behandlung der MG etablieren. Von diesem Zeitpunkt an galt die sTHX als das Verfahren in der Behandlung der MG und von Thymomen.^{28,29} Auf Basis ektooper Thymusareale sprach sich Jaretzki 1977 für die maximale THX aus.³⁰ Ziel dieses Eingriffes war es sämtliches Thymusgewebe über einen transsternalen sowie einen transzervikalen Zugang zu entfernen.^{31,32} Der direkte Blick auf das Mediastinum erwies sich als nachvollziehbarer Zugang für die en bloc Resektion des Thymoms. Allerdings erzeugte die Sternotomie ein großes Trauma, welche Komplikationen wie Wundheilungsstörung, Osteomyelitis, Pseudarthrosenbildung sowie Keloide hervorrief und durch Verschlechterung der Lungenfunktion zu einer verzögerten Mobilisation führte.^{33,34}

3.4.3 Minimalinvasive Verfahren zur Thymektomie

Das Streben nach einer Verringerung des operativen Traumas durch minimalinvasive Verfahren unter Einhaltung der Radikalität führte zur Anwendung verschiedenster minimalinvasiv-propagierter Resektionstechniken. Neben Publikationen zur links anterolateralen Thorakotomie (1971) und erweiterten transzervikalen Resektionen (1988) fanden auch thorakoskopische Techniken (1992) Anwendung in der THX.^{26,35,36} Unter allen Techniken konnte die thorakoskopische Thymektomie (tTHX) diese Vorgabe weitestgehend erfüllen.^{33,34,36-39}

Durch die Unterstützung der National Aeronautics and Space Administration (NASA) erlangten mit dem Ziel der unbemannten Versorgung computergesteuerte Systeme Anwendung in der

Einleitung

Medizin.⁴⁰ Die Entwicklung von Software und technischen Instrumenten mit Entstehung computerunterstützender Einheiten (u. A. da Vinci Surgical Robotic System – Firma Intuitive Surgical, Incorporated, Sunnyvale, California, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)) wurde in der Thoraxchirurgie eingesetzt. Diese Technik konnte Hinweise auf eine Verbesserung der Resultate in der Therapie der MG liefern.⁴¹

Die chirurgische Therapie von Thymomen basierte auf der Erfahrung der THX an MG-Patienten. Die Anwendung minimalinvasiver Verfahren bei MG galt als Vorreiter. Wegen des malignen Potentials von Thymomen war länger als in der operativen Behandlung der MG die sTHX das Verfahren der Wahl. Aufgrund des langsamen Wachstumsmusters bestanden nur bedingt aussagekräftige Publikationen. Die erste offizielle Veröffentlichung einer roboterassistierten Thymektomie (rTHX) stammte von Yoshino et al. aus dem Jahr 2001. Hierbei wurde eine partielle Thymusresektion als Thymomektomie eines Masaoka Stadium I durchgeführt.⁴²

3.4.4 Die Geschichte der Thymektomie an der Charité

Nach der 1911 in Zürich durchgeführten ersten THX, wechselte Sauerbruch 1927 an die Charité und übernahm bis 1949 das Amt des Ordinarius. Bis 1994 wurden THX vorwiegend über sTHX bzw. anterolaterale Thorakotomien (aTHX) durchgeführt. Anschließend erfolgten die ersten tTHX, währenddessen die konventionellen Methoden lediglich als Alternativverfahren bei größeren bzw. fortgeschrittenen Befunden mit zum Beispiel (z. B.) malignitätssuspektem Charakter angewandt wurden. 1978 wurde Prof. Wolff auf den Lehrstuhl der chirurgischen Klinik der Charité berufen. Die bereits in den 1970er Jahren in Dresden entwickelten Techniken zur Thymektomie wurden an der Charité verfeinert. Ab 1994 wurden zunächst Patienten mit einer MG unter Verwendung von zu Beginn vier, anschließend drei Trokaren thorakoskopisch thymektomiert.⁴³ 1997 wurde das Verfahren der unilateralen linksseitigen 3 Trokar Technik in größerer Zahl angewandt. Mit dem Ziel der kompletten Resektion, analog zum klassischen Verfahren der Sternotomie, konnten zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden.⁴⁴ Anhand einer klinischen Studie an humanen Leichenmodellen konnte die Durchführbarkeit sowie Radikalität durch die tTHX als en bloc Resektion bestätigt werden.⁴⁵ Dadurch wurde eine experimentelle Grundlage für das an der Charité entwickelte Verfahren geschaffen. In der sich entwickelnden Debatte um den idealen Zugangsweg hat sich durch kontinuierliche Verbesserung der Operationstechnik mit standardisierten Abläufen der linksseitige Zugang zum Standardverfahren der THX entwickelt.⁴⁶ Der retrospektive Vergleich dreier Verfahren zur THX (sTHX, aTHX sowie tTHX) bei MG am eigenen Datensatz wies hinsichtlich der Verbesserung der MG sowie der Minimierung der perioperativen Morbidität Vorteile für die thorakoskopische

Einleitung

Technik auf.³⁸ Zusätzlich bestanden nach der tTHX, im Vergleich zur Sternotomie, bessere Parameter der Lungenfunktion mit resultierender schnellerer Erholung der Patienten.³³ Mit Erwerb des da Vinci Roboter System (Firma Intuitive Surgical, Incorporated, Sunnyvale, California, USA) wurden ab 2003 an der Charité rTHX durchgeführt. Die im Umgang mit tTHX erlangten operativen Erfahrungen erwiesen sich in der Anwendung des neuen Robotersystems als vorteilhaft. Anhand einer Studie von 106 rTHX des eigenen Patientenkollektivs wurde das Verfahren evaluiert und somit das notwendige Maß an Radikalität nachgewiesen.⁴¹ Im weiteren Verlauf etablierte sich dieses Verfahren, sodass, aufbauend auf die vorangegangene Studie, nach einem erneuten Follow – up (FU) von durchschnittlich 50 Monaten, sich die rTHX im Vergleich zur tTHX als vorteilhaft erwiesen hat.¹⁹ Die eigenen Ergebnisse wurden zusätzlich in der Erstellung von Richtlinien zur Behandlung von Thymomen durch die internationale Interessengemeinschaft der ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group) berücksichtigt.^{47,48} Die thoraxchirurgische Abteilung der Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät der Charité steht als Kompetenzzentrum für interdisziplinäre Zusammenarbeit und ist unter anderem im Myasthenie Zentrums der Charité aktiv.

3.5 Erkrankungen des Thymus

Pathologische Veränderungen des Thymus umfassen ein breites Spektrum an Erkrankungen unterschiedlichster Symptomatik. Neben angeborenen Erkrankungen können weiterhin hyperplastische und inflammatorische Veränderungen sowie benigne und maligne Tumoren nachgewiesen werden.

Eine fehlerhafte Entwicklung des Thymus während der Ontogenese kann verschiedene Syndrome hervorrufen. Beispielhaft dafür ist das 1965 nach dem amerikanischen Pädiater Angel Maria DiGeorge benannte DiGeorge Syndrom, welches auf eine 22q11.2 Chromosomendeletion mit Störung in der Entwicklung der 3. und 4. Schlundtasche zurückzuführen ist. Als Konsequenz der gestörten embryonalen Entwicklung entstehen Anomalien und Dysfunktionen des Thymus, der Nebenschilddrüse sowie des Herzens.⁴⁹

Die folliculäre Hyperplasie oder Thymitis wird durch die Anwesenheit einer Vielzahl von B-Lymphozyten sowie lymphatischen Follikeln mit aktiven Keimzentren charakterisiert. Lymphatische Follikel werden zwar auch in normalem Thymusgewebe beobachtet, allerdings sind diese, im Vergleich zur folliculären Hyperplasie, inaktiv, kleiner und lockerer angesiedelt.⁵⁰

Einleitung

Autoimmunerkrankungen, wie z. B. die MG, stehen in Verbindung mit einer folliculären Hyperplasie des Thymus.^{51,52}

Tabelle (Tab.) 3.5.0 gibt einen Überblick über diverse benigne und maligne Tumoren innerhalb des Thymus.⁵³ Neben benignen zystischen Veränderungen können auch solide benigne Tumoren, zu denen u.a. Thymolipome und benigne neuroendokrine Tumoren zählen, auftreten. Maligne Tumoren des Thymus können verschiedenste Entitäten aufweisen. Neben malignen neuroendokrinen oder sarkomatösen Zellen können auch Keimzellen sowie primäre Lymphome oder auch deren Metastasen, aber auch Filialisierungen von Bronchial- oder Mammakarzinomen gesichtet werden.⁵⁴⁻⁵⁸ Epitheliale Thymustumoren stellen nicht nur innerhalb der Gruppe maligner Tumoren, sondern unter allen Raumforderungen innerhalb des Thymus die häufigste Veränderung dar.⁵⁹

Tab. 3.5.0 Überblick thymogener Tumoren nach⁵³

<i>Epitheliale Thymustumoren</i>	Thymom; Thymuskarzinom, neuroendokrine Tumore (Thymuskarzinoid)
<i>Mesenchymale Thymustumoren</i>	Thymolipom; Thymoliposarkom
<i>Maligne Lymphome</i>	M. Hodgkin; Non-Hodgkin-Lymphom
<i>Tumorartige Läsionen</i>	Thymogene Zysten, Thymushyperplasie
<i>Metastasen</i>	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom

3.6 Thymome

3.6.1 Thymom - Epithelialer Thymustumor

Der häufigste Vertreter aus der Gruppe epithelialer Thymustumoren ist das Thymom. Dazu zählen ebenfalls die Thymuskarzinome. Diese stellen jedoch aufgrund der hohen Anzahl zytologischer Atypien sowie des ausgesprochen aggressiven Wachstumsverhaltens eine eigene Entität dar.^{60,61}

Mit bis zu 20 % aller Mediastinaltumoren sowie bis zu 30 % aller im vorderen Mediastinum lokalisierten Tumoren stellen Thymome die häufigste Erkrankung dar.^{62,63} Für die USA wird eine Inzidenz von circa 0,13 auf 100.000 Einwohnern beschrieben. Thymome repräsentieren einen Anteil von 0,2 – 1,5% aller Malignome.^{58,64}

Einleitung

Das Hauptmanifestationsalter wird zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ohne Geschlechterprävalenz angegeben.⁵⁹ Andere Autoren grenzen das Hauptmanifestationsalter weiter ein und beschreiben es zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.⁶⁵ Prädilektionsstellen sind zu 75% das vordere Mediastinum, zu 15% das vordere obere Mediastinum, zu 6% das untere Mediastinum und 14% anderweitige Lokalisationen.^{59,65} Etwa ein Drittel aller Patienten weisen keinerlei Symptome auf.⁶⁶ 40% der Beschwerden symptomatischer Patienten sind auf die intrathorakale Tumormasse zurückzuführen. Thymome besitzen ein langsames Wachstumsverhalten. Sie werden weniger durch Metastasen als vielmehr durch die Penetration in angrenzende Organe, wie z. B. in das Perikard oder die Pleura, symptomatisch. Zeichen retrosternaler Beschwerden, Dyspnoe, Husten oder gar Zeichen oberer Einflusstauung im Sinne eines V. cava superior – Syndroms können wegweisend sein.^{59,67}

Auf histologischer Ebene können neben nicht-neoplastischen T-Lymphozyten unterschiedliche Anteile epitheloider und/oder spindelförmiger Tumorzellen nachgewiesen werden. Die zytoplasmareichen epitheloiden Tumorzellen lassen sich in kortikale und medulläre Zelltypen differenzieren. Dabei besteht bei dem kortikalen Typ, dessen Zellgrenzen unscharf sind, zwischen den Zellen eine gewisse retikuläre Verbindung ohne jedoch einander direkt adhärent zu sein. Zusätzlich wird eine vermehrte lymphozytäre Infiltration beschrieben. Der medulläre Typ hingegen weist eng aneinander gelagerte Tumorzellen mit kantigen Membranen auf. Die zytoplasmaarmen spindelförmigen Tumorzellen wiederum ähneln mikroskopisch Fibroblasten und besitzen eine unscharfe Zellgrenze. Eine Ursache für die Entartung ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt.⁶⁸

Thymome können mit paraneoplastischen Syndromen in Verbindung stehen. In 20 bis 50% der Fälle besitzen Patienten mit einem Thymom auch eine MG. Die Symptomatik der MG kann wegweisend für die Diagnose eines Thymoms sein.⁵³ Bei Patienten mit der Diagnose einer MG hingegen, wird in 10 – 20 % der Fälle ein Thymom detektiert. Der Antikörperstatus bei MG divergiert in Abhängigkeit des Thymoms. Thymome mit einer MG weisen vermehrt Titin- und Ryanodinrezeptor-Antikörper auf, im Gegensatz dazu ist die Konzentration von Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK) vermindert.⁶⁷ Weitere thymomassoziierte Krankheiten, welche als paraneoplastisches Syndrom auftreten können, sind u.a. die aplastische Anämie und die Hypogammaglobulinämie.

3.6.2 Diagnostik von Thymomen

Grundlage der diagnostischen Strategie ist nicht nur die anatomische Lage, sondern auch das individuelle Wachstumsverhalten von Thymomen. Um eine detaillierte Aussage über jedes

Einleitung

potentielle Stadium eines Thymoms zu erhalten muss ein Verfahren gewählt werden, das präoperativ entscheidende Antworten liefern kann. Die Weiterentwicklung medizinischer Technologien ermöglicht hochauflösende Gewebedarstellungen und somit präzisere radiologische Aussagen. Das bildgebende Verfahren der Wahl zur Identifizierung eines Thymoms ist die Computertomographie (CT) des Thorax. Das derzeit prädestinierteste bildgebende Verfahren zur Darstellung des Thorax sowie des Mediastinums ist die CT. Bereits präoperativ kann anhand der CT eine Unterscheidung der Masaoka Stadien I-II von den Stadien III-IV ermöglicht werden. Weiterhin können Aussagen über die Tumorgroße, die Oberflächenkontur sowie die Infiltration des Thymoms in das Fettgewebe getroffen werden.⁶⁹ Dies ermöglicht sowohl detailliertere Aussagen über die Beschaffenheit des Tumors, als auch über angrenzende Organe. Die Anwendung eines 18F-FDG-PET-CT kann laut Terzi et al. zur Unterscheidung von Thymomen im WHO Stadium A – B1 von Thymomen im WHO Stadium B2 – C hilfreich sein.⁷⁰ Eine vermehrte Aufnahme von FDG kann sogar auf das Bestehen eines Thymuskarzinoms hinweisen.^{71,72} Insgesamt ist die Literatur in dieser Auffassung jedoch nicht eindeutig.

Da die multimodale Therapie von fortgeschrittenen Thymomen einen immer höheren Stellenwert erfährt, ist eine möglichst genaue Aussage über das Wachstumsmuster mit Identifikation infiltrativer Prozesse wegweisend. Bei Nachweis eines lokal fortgeschrittenen Wachstums, das eine effektive primäre Resektion erschwert, kann eine neoadjuvante Therapie die Tumormasse reduzieren und nach THX die Wahrscheinlichkeit des Überlebens erhöhen.⁷³ Die CT ist mittlerweile nicht nur das bildgebende Verfahren vor dem Beginn einer Therapie, sondern auch bei FU Untersuchungen.⁷⁴

Zusätzlich zur CT stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine echte Alternative dar. Insbesondere unter Verwendung einer diffusionsgewichteten MRT kann zur Differenzierung zwischen einem lipidarmen normalen/hyperplastischen Thymus und Thymom unterschieden werden. Darüber hinaus kann dieses Verfahren auch zur Differenzierung lokal begrenzter von fortgeschrittenen Thymomen herangezogen werden.^{75,76} Zudem besitzt die MRT durch ihre ausgezeichnete Auflösung im Vergleich zur CT einen großen Vorteil in der Identifikation zystischer Thymome.^{77,78} Nachteilig gestaltet sich bei der MRT jedoch die lange Bildproduktion mit Entstehung von Atemartefakten. Dies erschwert die Beurteilung der Lunge zum Ausschluss von Metastasen.

Spezifische Tumormarker können bis zum heutigen Zeitpunkt nicht zugeordnet werden, vielmehr können Parameter von thymomassoziierten Erkrankungen wie der Nachweis monoklonaler AK, AChR-AK oder eine verminderte Zahl von Erythroblasten wegweisend

Einleitung

sein.⁷⁹ Besteht insbesondere differentialdiagnostisch der Verdacht eines Lymphoms oder ist ein nicht operatives Vorgehen angedacht, kann eine Feinnadelpunktion durchgeführt werden.⁸⁰

Abbildung (Abb.) 3.6.2.0 zeigt den Ausschnitt einer CT mit Darstellung einer Raumforderung im vorderen Mediastinum mit linksprävalanter Lage ohne Nachweis eines infiltrativen Wachstums in angrenzende Strukturen. Das dazugehörige Thymuspräparat ist in Abb. 3.6.3.2.0 dargestellt.

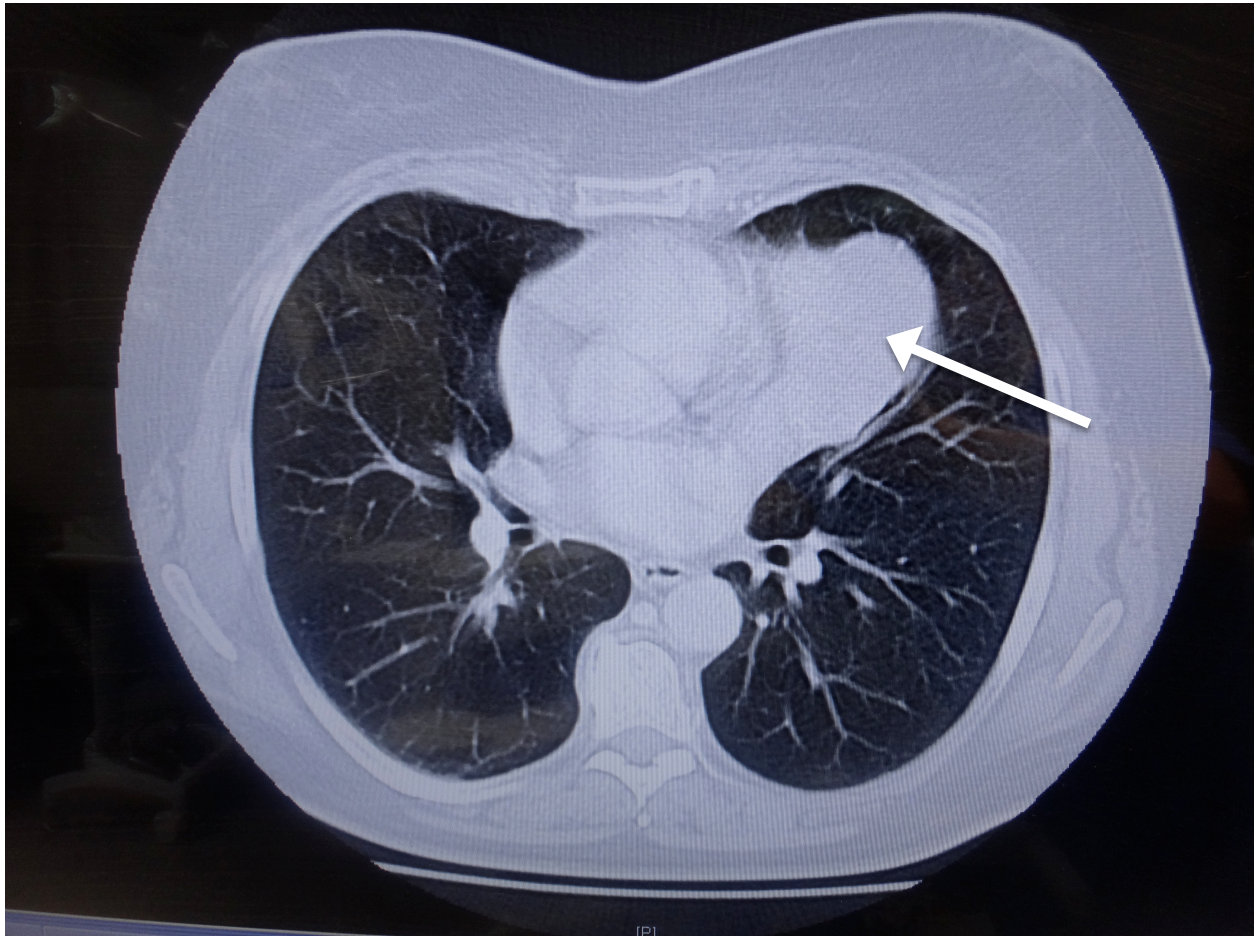


Abb. 3.6.2.0 CT mit Darstellung einer Raumforderung (Pfeil) im vorderen Mediastinum (Abb. aus Charité)

3.6.3 Klassifikationen von Thymomen

Wurden Thymome in den 1960er Jahren lediglich als „invasiv“ und „nicht-invasiv“ wachsend klassifiziert, haben sich in den anschließenden Jahrzehnten Klassifikationen mit spezifischeren Angaben zu Thymomen entwickelt. Dabei sind sowohl zytomorphologische Kriterien des Thymoms als auch die Kapselintegrität des Thymoms wichtige Faktoren für die Prognose. Im Folgenden werden diese beiden Aspekte detailliert behandelt.

3.6.3.1 Klassifikation nach zytomorphologischen Kriterien

1961 führten Bernatz et al. eine rein zytomorphologische Klassifikation ein, welche sich in Abhängigkeit der Form sich proliferierender Epithelzellen sowie nach dem relativen Anteil intratumoraler Lymphozyten aufteilt. Je nach vorherrschendem Zelltyp lassen sich lymphozytäre, epitheliale, gemischt lymphoepitheliale oder spindelzellige Subtypen unterscheiden.⁸¹ Allerdings wurde ebenfalls festgestellt, dass eine Übereinstimmung zwischen den histologischen Typen der Klassifikation und der Prognose nicht zutrifft.⁸²

Die erste plausible und weltweit anerkannte Klassifizierung von Thymomen wurde 1985 von Müller-Hermelink ins Leben gerufen. Ausgehend davon, dass Thymome entweder aus der Rinde (kortikal) oder dem Mark (medullär) des Thymus entspringen, jedoch auch beide Zelltypen (Mischtyp) vorhanden sein können, wurden drei Stadien beschrieben.⁸³ Diese Einteilung musste im Verlauf angepasst werden, da mit zunehmender Anwendung die vorgeschlagenen Stadien nicht auf alle Befunde übertragbar schienen. 1989 wurde deshalb die ursprüngliche Klassifikation von Müller-Hermelink um ein „prädominant kortikales“ Thymom sowie ein „gut differenziertes Thymuskarzinom“ erweitert.^{84,85} Weitere Klassifikationen, wie die im Jahr 1991 von Yamakawa et al. veröffentlichte TNM Klassifikation, welche sich aus der Entwicklung der Thymomektomie zur kompletten THX ergab bzw. deren Modifikation durch Tsuchiya et al. fanden zunächst keine breite Anwendung.^{86,87} Die durch Rosai 1999 eingeführte Klassifikation der World Health Organisation (WHO) basierte auf der Einteilung nach Müller-Hermelink.^{84,88-90} Nach Überarbeitung im Jahr 2004 wurden die Gruppen A, AB, B1, B2, B3 und die als Thymuskarzinom geltende Gruppe C unterschieden. Diese richten sich nach der Dichte der Lymphozyten sowie der Morphologie der Tumorepithelzellen und werden mit normalen Thymusstrukturen verglichen. Die Gruppe A entspricht dabei einem medullären Thymom. Mikroskopisch entspricht sie einer homogenen Population neoplastischer Zellen ohne Kernatypien, in deren Umfeld nur geringfügige oder gar keine neoplastisch veränderte Lymphozyten vorzufinden sind. Die Gruppe B wird in drei Subgruppen unterteilt, B1, B2 und B3, wohingegen letzteres einem gut differenzierten Thymuskarzinom entspricht. Im Gegensatz zur Gruppe A lassen sich in Gruppe B mikroskopisch in steigender Intensität Tumorzellverbände, ähnlich des physiologischen Aufbaus der Thymusdrüse, nachweisen. Diese sind mit zunehmend neoplastischen epithelialen Zellkomponenten als plumpe Zellhaufen, umgeben von zahlreichen Lymphozyten, assoziiert. Das Stadium AB wird als histogenetischer Mischtyp zwischen den beiden Gruppen beschrieben.^{59,85}

Einleitung

Die WHO Klassifikation ist die am meisten verbreitete und angewandte morphologische Klassifikation. Anhand der einzelnen Stadien lässt sich eine Korrelation zum invasiven Wachstum, der Rate an Lokalrezidiven sowie dem krankheitsfreien Überleben nachweisen.⁹¹⁻⁹³

Einen Vergleich historisch einflussreicher Klassifikationen bietet die Tab. 3.6.3.1.0.

Tab. 3.6.3.1.0 Vergleich der Klassifikationen untereinander

WHO⁸⁵	Müller-Hermelink^{83,84}	Bernatz⁸¹
A	Medulläres Thymom	Spindelzelliges Thymom
AB	Gemischtes Thymom	Spindelzelliges Thymom mit reichlich Lymphozyten
B 1	Prädominant kortikales Thymom	Lymphozytenreiches Thymom
B 2	Kortikales Thymom	Gemischtes lymphoepitheliales Thymom
B 3	Gut differenziertes Thymuskarzinom	Epithelreiches Thymom
C	Thymuskarzinom	Thymuskarzinom

Dennoch können bis dato alle bestehenden Klassifikationen die Anforderung an eine histopathologische Klassifikation nicht komplett erfüllen. Aufgrund sich morphologisch ähnelnder Subtypen von Thymomen sowie vereinzelter Überlappungen zwischen den Stadien, wurden Probleme in der Klassifizierung mit mangelnder Reproduzierbarkeit eines Befundes durch mehrere Untersucher aufgedeckt.^{94,95}

Das Thymuskarzinom zählt zwar zu den epithelialen Thymustumoren und wird in der WHO Klassifikation als Stadium C erwähnt, ist aber aufgrund des hochmalignen Charakters mit lokal infiltrativem Wachstum sowie schneller Metastasierung als eigenständige Entität geführt.⁹⁶ Diese heterogene Gruppe weist verschiedene Subtypen mit differenzierten sowie undifferenzierten Karzinomen auf (Tab. 3.6.3.1.1).^{97,98}

Tab. 3.6.3.1.1 *Subtypen des Thymuskarzinoms – WHO Stadium C*^{97,98}

<i>Undifferenziertes Karzinom</i>
<i>Papilläres Karzinom</i>
<i>Verhornendes Plattenepithelkarzinom</i>
<i>Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom</i>
<i>Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom</i>
<i>Basaloides Karzinom</i>
<i>Klarzelliges Karzinom</i>
<i>Muko-epidermoides Karzinom</i>
<i>Karzinom mit t(15;19) Translokation</i>
<i>Gut/schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom</i>
<i>Sarkomatoides Karzinom (Karzinosarkom)</i>

3.6.3.2 Klassifikation nach der Kapselintegrität

Bergh et al. veröffentlichten 1978 aus einer Serie mit 43 Thymomen eine in drei Stadien unterteilte Klassifikation, welche anhand des operativen und histologischen Befundes definiert wird. Das Stadium I beschreibt eine intakte Kapsel bzw. das Wachstum in die Kapsel hinein; Stadium II das perikapsuläre Wachstum in das mediastinale Fettgewebe; das Stadium III das invasive Wachstum in umgebende Organe, intrathorakale Metastasen oder beides.⁹⁹

Die Klassifikation nach Wilkins und Castleman war der von Bergh et al. nahezu identisch. Lediglich im Stadium II dringt das Thymom in die Pleura oder das Perikard ein.¹⁰⁰

Da aus der Sicht von Masaoka et al. die vorangegangenen Klassifikationen von Bergh et al. sowie von Wilkins und Castleman Unzulänglichkeiten aufgewiesen haben, wurde 1981, ebenfalls basierend auf chirurgischen und pathologischen Befunden, eine Einteilung in vier Stadien vollzogen und unter dem Namen der Masaoka Klassifikation aufgeführt.¹⁰¹ Das Stadium I weits einen makroskopisch gekapselten und mikroskopisch die Kapsel nicht überschreitenden Tumor, Stadium II die makroskopische Invasion in das umgebene Fettgewebe oder in die mediastinale Plaura oder eine mikroskopische Kapselinvasion, Stadium III die makroskopische Invasion in Nachbarorgane und Stadium IVa die pleurale oder perikardiale Besiedlung auf. Stadium IVb umfasst die lymphogene beziehungsweise (bzw.) hämatogene Metastasierung.¹⁰²

Als Modifikation dieser Einteilung galt die Klassifikation nach Masaoka-Koga aus dem Jahr 1994, definiert durch Koga et al.¹⁰³ Diese unterscheidet sich in geringer Weise von der ursprünglichen Stadieneinteilung nach Masaoka. Die mikroskopische Invasion in die Kapsel

Einleitung

wird hier, nicht wie vorher beschrieben als Masaoka Stadium II gewertet, sondern vielmehr als Masaoka-Koga Stadium I. Ein weiterer Unterschied ist die Tatsache, dass in der Masaoka Klassifikation die Nähe zu angrenzenden Strukturen bzw. die mikroskopische Invasion in die Kapsel keine klare Berücksichtigung fand. In der modifizierten Version nach Masaoka-Koga wird dies als Stadium II B beschrieben.¹⁰⁴ Diese Klassifikation wurde 2011 von der ITMIG als einheitlich anzuwendende Klassifikation empfohlen. (Tab. 3.6.3.2.0) Die Stadien I – II B nach Masaoka-Koga (Masaoka-Koga I im Folgenden M I; Masaoka-Koga IIa und IIb im Folgenden M II) entsprechen dabei dem in der englischsprachigen Literatur verwendeten Begriff der early stage thymoma.

Tab. 3.6.3.2.0 *Klassifikation nach Masaoka-Koga*¹⁰³

Stadium	Definition
I	Mikroskopisch vollständig gekapselter Tumor
II A	Mikroskopische transkapsuläre Invasion
II B	Makroskopische Invasion in Thymus oder umgebendes Fettgewebe oder adhärent zur mediastinalen Pleura oder Perikard ohne dieses zu durchbrechen
III	Makroskopische Invasion in benachbarte Organe (Perikard, große Gefäße, Lunge)
IV A	Pleurale oder Perikardiale Herde
IV B	Lymphogene oder hämatogene Metastasierung

Einleitung

Abb. 3.6.3.2.0 stellt das en bloc Thymuspräparat mit Thymom (Masaoka-Koga Stadium IIB, WHO Klassifikation B3) nach rTHX aufbereitet auf der ITMIG Folie dar. Das dazugehörige präoperative CT mit Darstellung des Thymoms ist in Abb. 3.6.2.0 abgebildet.

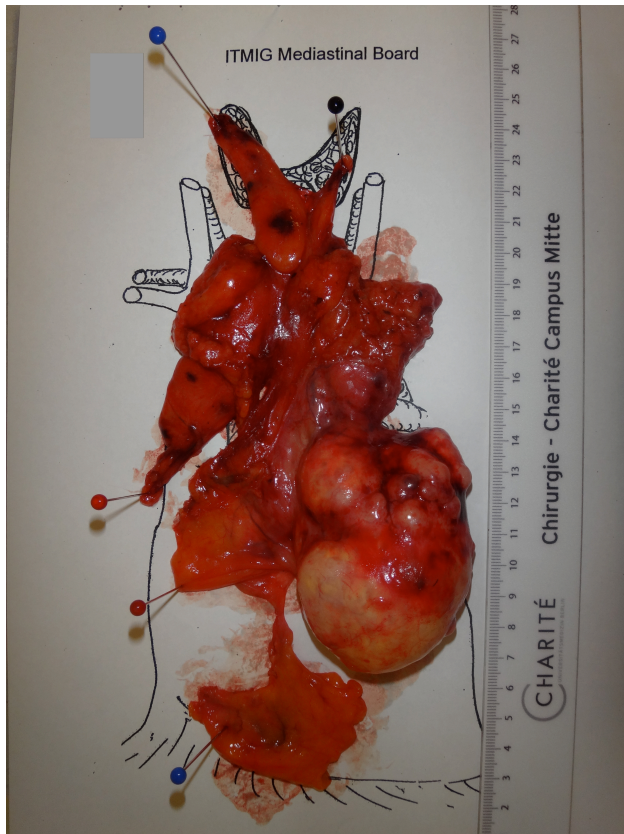


Abb. 3.6.3.2.0 *En bloc Thymuspräparat nach rTHX auf ITMIG Folie (Abb. aus Charité)*

3.6.4 Therapie von Thymomen

Die Therapie von Thymomen ist maßgeblich vom präoperativen Staging abhängig und beeinflusst die weitere Behandlung. In Abhängigkeit des CT Befundes bestehen die Optionen zur kompletten THX oder neoadjuvanten Therapie. Im Falle einer Infiltration des Thymoms in lokal angrenzende Strukturen kann eine neoadjuvante Therapie eine Verbesserung der Resektabilität erzielen. Das histopathologische Ergebnis entscheidet über eine mögliche adjuvante Therapie.

3.6.4.1 Wahl des chirurgischen Verfahrens zur Thymektomie bei Thymomen

Thymome sind für eine operative Versorgung prädestiniert und besitzen eine günstige Prognose.¹⁰⁵ Aufgrund der potentiell malignen Eigenschaften eines Thymoms ist eine totale chirurgische Resektion bei resektablen Tumoren mit dem Ziel der Kuration Voraussetzung für jeden Eingriff.⁶⁶ Unabhängig vom Resektionsverfahren stellt bereits der bildmorphologische Verdacht auf das Vorliegen eines Thymustumors eine absolute Indikation zur THX dar. Ziel der

Einleitung

Operation ist eine en bloc Resektion. Diese umfasst das gesamte Thymusgewebe und das angrenzende mediastinale Fettgewebe, da intraoperativ nicht immer suffizient makroskopisch eine Kapselinvasion des Tumors auszuschließen bzw. zu beurteilen ist.⁴⁷ Bei einer Invasion des Thymoms in das umliegende Gewebe, wie z. B. das Perikard, die Pleura, die Lunge oder den Nervus (N.) phrenicus, wird eine Resektion der infiltrierenden Struktur notwendig.¹⁰⁶ Zum Ausschluss von Metastasen ist zudem eine Inspektion der gesamten Pleura erforderlich.

Als das Verfahren der Wahl gilt der Zugang über eine mediane Sternotomie. In früheren Jahren hat sich dieses Verfahren etabliert, da es unverzichtbar zur Einhaltung der Radikalität erschien.^{39,41,107,108} Auf Grundlage der operativen Versorgung der MG werden alternative Zugänge wie z. B. die transzervikale Resektion, die Resektion über eine Ministernotomie als partielle Sternotomie oder die Thorakotomie entwickelt. Rückert et. al. unterstrichen, dass insbesondere die tTHX und die rTHX im Vergleich zu anderen Verfahren bessere kosmetische Ergebnisse und eine bessere Verträglichkeit für komorbide Patienten aufweisen.⁴¹ Takeo et al. lieferten, unter Verwendung beidseitiger thorakoskopischer Zugänge sowie Elevation des Sternums über einen subxiphoidalen und zervikalen Zugang, für Thymome und Tumoren größer als 5 cm suffiziente Ergebnisse.¹⁰⁹

Die Anwendung minimalinvasiver Verfahren ist von bestimmten Aspekten abhängig, welche einer Individualität unterworfen sind und nicht immer zu pauschalisieren sind. Besteht ein infiltratives Wachstum des Tumors zu den großen Gefäßen, wie z. B. der V. brachiocephalica oder zum Perikard, kann eine komplette Thymektomie durch minimalinvasive Techniken nur begrenzt angewendet werden. Kann eine komplette THX nicht realisiert werden oder kommt es zur Perforation der Kapsel muss umgehend eine Konversion in ein offenes Verfahren erfolgen.⁴⁷ Weiterhin wiesen Kondo et al. in einer Studie mit 1320 Patienten nach, dass in Abhängigkeit des Masaoka Stadiums ein Großteil der Thymome als resektabel erscheint. Im Masaoka Stadium I-II können 100% der Thymome reseziert werden. Im Stadium IV hingegen können lediglich 42% diesen Status erlangen. Eine vollständige Resektion kann jedoch in nur einem Drittel der Fälle erzielt werden.^{110,111}

3.6.4.2 Strahlentherapie bei Thymomen

Zwischen den einzelnen histologischen Subtypen besitzen Thymome einen nur geringfügig radiosensitiven Unterschied. Bei lokal fortgeschrittenen Thymomen kann eine neoadjuvante Strahlentherapie durch eine Verringerung der Tumormasse zur Verbesserung der Operabilität mit dem Ziel der R0-Resektion angewendet werden. Dabei ist eine Strahlendosis zwischen 40

Einleitung

und 64 Gray (Gy) zu verwenden.¹¹²⁻¹¹⁴ Eine Strahlentherapie kann immer, trotz kardiovaskulärer oder pulmonaler Nebenwirkungen, für eine begleitende Behandlung in Betracht gezogen werden. Eine chirurgische Versorgung soll unter vorherigem Re-Staging (CT) drei bis sechs Wochen nach neoadjuvanter Therapie durchgeführt werden. Myojin et al. berichteten von einer Reduzierung der pleuralen Metastasierung unter neoadjuvanter Strahlentherapie.¹¹⁵ Eine Verbesserung des Langzeitüberlebens von Patienten mit einem Thymom im Stadium Masaoka III kann allerdings nicht nachgewiesen werden.¹¹⁶

Eine postoperative Therapie erfolgt in Abhängigkeit des histopathologischen Ergebnisses, des klinischen Stagings und des erzielten Resektionsgrades (R0-, R1- oder R2-).¹¹⁷ Unabhängig vom Resektionsstatus beginnt eine Strahlentherapie innerhalb eines dreimonatigen Zeitfensters nach der Operation (OP). Bei einer R0-Resektion ist die Radiotherapie zur Verringerung des Lokalrezidivs anzuwenden. Dabei ist eine minimale adjuvante Dosis von 40 Gy notwendig, welche in 1,8 bis 2 Gy Fraktionen zu verabreichen ist. Die nachgewiesene Radiosensitivität der Thymome kann auch bei der Therapie nicht vollständig resezierter Thymome angewendet werden.¹¹⁸⁻¹²¹ Bei einer R1-/R2-Resektion wird eine strahlentherapeutische Dosis zwischen 40 (R1) bzw. 54 (R2) und 64 Gy empfohlen. Zwei große Studien wiesen einen Überlebensvorteil insbesondere bei unvollständig resezierten Thymomen im Stadium II-III nach Masaoka nach.^{110,122} In einer Studie an 200 Patienten konnte durch die adjuvante Strahlentherapie eine Verbesserung des Überlebens bei Thymomen im Stadium B2, B3 sowie Thymuskarzinomen erzielt werden.¹²³

3.6.4.3 Chemotherapie bei Thymomen

Die Chemotherapie kann sowohl zur Einleitung einer partiellen bzw. kompletten Remission, als auch im Anschluss an eine bereits erfolgte THX bei Thymomen angewendet werden. Entsprechend der Empfehlung der ITMIG ist im kurativen Ansatz sowohl die Nomenklatur für „neoadjuvante Chemotherapie“ durch „primäre Chemotherapie“, als auch „adjuvante Chemotherapie“ durch „postoperative Chemotherapie“ zu ersetzen.

Ab einem Stadium III nach Masaoka-Koga ist eine neoadjuvante Therapie diskutabel, um einen R0-Status zu schaffen.^{113,114,124,125} Allerdings sollte eine operative Versorgung innerhalb von 8 Wochen erfolgen.

Unter der Therapie mit Anthracyclinen und einem platinhaltigen Medikament (z. B. Cisplatin, Doxorubicin und Cyclophosphamid) können gute Ansprechraten beobachtet werden.^{124,126} Diese Kombinationstherapie wird bevorzugt eingesetzt. Die Monotherapie (Ifosfamide oder Cisplatin) wird selten eingesetzt.¹²⁷ Der Effekt einer Monotherapie mit Cisplatin ist begrenzt,

Einleitung

eine Kombinationstherapie mit Prednison kann diesen verbessern.^{128,129} Dennoch ist der Stellenwert der primären Chemotherapie bis heute ungeklärt, obwohl in vereinzelt Studien eine primäre Chemotherapie bei Thymomen erwähnt wird.¹³⁰⁻¹³³

Die Erfolgchancen postoperativer Chemotherapie besitzen eine geringe Evidenz und entsprechen den präoperativen Schemata der Kombinationstherapie. Die postoperative Chemotherapie sollte innerhalb von 12 Wochen nach der OP eingeleitet werden. Im Falle einer Kombination mit einer Radiotherapie kann die Chemotherapie im Anschluss erfolgen.¹²⁴ Bei Thymomen ab einem Stadium III nach Masaoka-Koga sowie bei unvollständiger Resektion kann die postoperative Chemotherapie als ein Teil der multimodalen Therapie in Betracht gezogen werden.^{118,119}

3.6.5 Prognose von Thymomen

Die Prognose von Thymomen wird in erster Linie durch die histopathologische Klassifikation bestimmt.^{83,134,135} Die 5-Jahres-Überlebensrate, bezogen auf die WHO Klassifikation, liegt für das Stadium A bei 100 % und sinkt im Stadium B3 auf 71 % (AB: 93 %; B1: 89 %; B2: 82 %). Gleiches ist auf das Masaoka Stadium übertragbar. Die 5-Jahres-Überlebensrate im Stadium I liegt bei 100 % und sinkt auf 89 % im Stadium III (Stadium II: 98 %). Eine Rezidivrate im Stadium I nach Masaoka wird unter 0,9 % beschrieben, wohingegen diese im Stadium III bei 28,4 % liegt (Stadium II 4,1 %).¹³⁶ Die Vollständigkeit der Resektion nimmt eine tragende Rolle in der Gesamtheit der Chirurgie ein. Dies wurde in einer großen Studie von Regnard et al. als unabhängiger Faktor nachgewiesen. Dabei können große Unterschiede im Überleben zugunsten einer kompletten Tumorsektion im Vergleich zur partiellen oder inkompletten Exzision nachgewiesen werden.¹³⁷

3.7 Paraneoplastische Syndrome bei Thymustumoren

Bis zu 50 % der Thymome können mit paraneoplastischen Erkrankungen in Verbindung stehen. Die meisten dieser Erkrankungen sind autoimmun- bzw. endokrinologischen Ursprungs. Neben der MG, die am häufigsten paraneoplastisch mit dem Thymom assoziiert ist, können weitere seltene Erkrankungen beschrieben werden. In diesem Zusammenhang könnten die im Thymom entstehenden und anschließend in die Peripherie entsendeten „abnormalen“ T-Lymphozyten verantwortlich sein.^{138,139}

3.7.1 Myasthenia gravis pseudoparalytica als häufigstes paraneoplastisches Syndrom

Die häufigste Erkrankung mit Assoziation zur Thymusdrüse ist die MG. Der Name der Erkrankung leitet sich sowohl aus dem Griechischen „Mys“ – der Muskel und „-asthenia“ – die Schwäche, als auch aus dem Lateinischen „gravis“ – schwer, „pseudo“ – falsch und „paralysis“ – Lähmung ab. Die Prävalanz der MG liegt bei 2,5 – 10 pro 100.000 Einwohner. Die Inzidenz liegt bei etwa 0,3 pro 100.000 Einwohner.^{140,141} Es bestehen zwei Altersgipfel, wobei einer davon zwischen 20 und 40 Jahren, der zweite zwischen 60 und 70 Jahren liegt. Das weibliche Geschlecht überwiegt dabei in einem Verhältnis von 3:2.⁴¹

Die MG ist eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, welche durch Antikörper (AK) gegen Acetylcholinrezeptoren (AChR) verursacht wird.¹⁴²⁻¹⁴⁴ Klinisch charakterisiert wird sie durch eine Muskelschwäche der Skelettmuskulatur. Dabei können die Symptome von milden okulären Symptomen bis hin zu schweren generalisierten Varianten mit pulmonaler Insuffizienz reichen.^{145,146} Das Ausmaß der Erkrankung lässt sich in steigender Intensität der Ausprägung anhand der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) kategorisieren (Tab. 3.7.1.0).¹⁴⁷ In etwa 85 % der Fälle können bei Patienten mit einer MG AK (AChR-AK) nachgewiesen werden.¹⁴⁸

Der medikamentöse Therapieansatz besteht in der Verordnung von Acetylcholinesteraseinhibitoren. Seit der Entdeckung im Jahr 1934 durch Walker werden Acetylcholinesteraseinhibitoren als Basismedikamente in der Behandlung eingesetzt.¹⁴⁹ Weitere Fortschritte in der Behandlung erzielt die Anwendung von Immunsuppressiva.^{146,150}

Der erste chirurgische Therapieansatz wurde durch Sauerbruch im Jahr 1911 erfolgreich vollzogen und sollte weiterhin Bestandteil in der Behandlung der MG sein.^{6,7,23,30,151-155}

Angaben bezüglich der Patienten mit einem Thymom bei denen zugleich eine MG nachgewiesen wird variieren zwischen 20 – 50 %. Bei 10 – 20 % der Patienten mit einer MG wird auch ein Thymom detektiert.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ Somit stellt die MG die am häufigsten mit einem Thymom assoziierte paraneoplastische Erkrankung dar. Im Falle des Nachweises eines Thymoms ist eine THX zwingend erforderlich.^{6,7,151}

Tab. 3.7.1.0 *Klinische Klassifikation der MG (nach MGFA)¹⁴⁷*

Stadium	Symptomatik
I	Okulär, sonstige Muskulatur unauffällig
II	Leichte generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
II a	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
II b	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf-/Extremitätenmuskulatur betroffen)
III	Mäßiggradige generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
III a	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
III b	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf-/Extremitätenmuskulatur betroffen)
IV	Schwere generalisierte Symptomatik (mit oder ohne okuläre Symptome)
IV a	Überwiegend Rumpf und Extremitäten betroffen (evtl. orofaziale Symptome)
IV b	Überwiegend orofaziale und/oder Atemmuskulatur (evtl. Rumpf-/Extremitätenmuskulatur betroffen), Magensonde
V	Atemdepression mit Intubationspflichtigkeit

3.7.2 Weitere paraneoplastische Syndrome bei Thymomen

Wesentlich seltener als die MG treten auch andere Erkrankungen als paraneoplastische Syndrome mit Thymomen in Erscheinung.^{138,160} Zu den geläufigsten paraneoplastischen Erkrankungen zählen dabei aus dem Bereich der Hämatologie die isolierte aplastische Anämie, welche in 10-50 % der Fälle mit einem Thymom assoziiert ist sowie die Hypogammaglobulinämie. Diese ist als Good Syndrom in 5 % der Fälle mit einem Thymom assoziiert.¹⁶¹⁻¹⁶³ Weiterhin können Erkrankungen unter anderem aus dem Fachbereich der Neurologie (Myositis, Enzephalitis, Morvans Syndrom, Isaacs Syndrom), der Dermatologie (Pemphigus, Vitiligo, Alopezia und Lichen ruber) als auch der systemische Lupus erythematodes, die Thyreoiditis, die ulzeröse Kolitis oder die Glomerulonephritis paraneoplastisch in Verbindung mit einem Thymom stehen.^{139,164}

Diese seltenen paraneoplastisch auftretenden Erkrankungen können wegweisend in der Diagnostik von Thymomen sein. Zum Ausschluss eines Thymoms sollte daher stets eine CT durchgeführt werden. Das Auftreten einer erworbenen Neuromyotonie kann bei Patienten mit einem resezierten Thymom sogar als Indikator für ein Rezidiv gewertet werden.¹⁶⁵

3.8 Fragestellung

Thymome sind epitheliale Thymustumoren und stellen die häufigste Entartung des vorderen Mediastinums dar. Aufgrund ihres langsamen, aber potentiell malignen Wachstums ist eine Resektion von Thymomen stets erforderlich. Das Jahrzehnte bestehende Dogma des für THX ausschließlich anwendbaren transsternalen Zuganges erfüllt zwar die Kriterien der Radikalität, ist jedoch aufgrund der peri- und postoperativen Morbidität, aber auch wegen des Erfordernisses von schnellerer Rekonvaleszenz wie auch Minimierung des operativen Traumas teilweise verlassen worden. Sowohl die tTHX als auch die rTHX konnten, im Vergleich zur sTHX, mindestens gleichwertige Ergebnisse mit Verbesserung der postoperativen MG nachweisen. Somit konnte unter Beweis gestellt werden, dass beide minimalinvasiven Verfahren eine ähnliche Radikalität erzeugen können wie das konventionelle Verfahren. Bei Thymomen hingegen wurde weiterhin an dem Dogma der sTHX festgehalten. Dabei wurde auf die ausschließlich durch dieses Verfahren zu erzeugende Radikalität verwiesen. In Studien zur minimalinvasiven THX bei MG wurden vereinzelt gekapselte, gut abgrenzbare, vollständig resezierte Thymome in den Thymuspräparaten nachgewiesen. Diese Tatsache eröffnete eine neue Sichtweise auf die Anwendung minimalinvasiver Verfahren bei lokal begrenzten Thymomen. Wissenschaftliche Studien zur tTHX und rTHX mit dem Fokus auf Thymome und einer aussagekräftigen Patientenkohorte mit notwendiger Langzeitbeobachtung sind selten.

Das Ziel dieser Arbeit war es, diejenigen Patienten mit einem Thymom, die zwischen dem 01.10.1994 und dem 31.03.2012 an der Charité, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie minimalinvasiv operiert wurden, zu untersuchen, um folgende Fragen zu beantworten:

1. Können Kriterien erhoben werden, die eine Anwendung thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomien bei Thymomen limitieren bzw. begünstigen?
2. Welchen Stellenwert besitzt die eigene minimalinvasive Technik zur Resektion von Thymomen im Vergleich zu anderen wissenschaftlich publizierten Techniken?
3. Können für eines der beiden minimalinvasiven Verfahren Vorteile in der Resektion von Thymomen nachgewiesen werden?

Einleitung

4. Welche Auswirkung hat das Ausmaß der Resektion von Thymomen auf das Überleben?
5. Kann unter Anwendung der thorakoskopischen und roboterassistierten Thymektomie eine vollständige Resektabilität von Thymomen erzielt sowie das Überleben positiv beeinflusst werden?
6. Können Faktoren oder Eigenschaften evaluiert werden, die eine Entstehung von Thymomen beeinflussen?
7. Welchen Stellenwert hat die Myasthenia gravis bei Thymomen?
8. Lassen sich Thymome durch die bestehenden Klassifikationen der WHO und Masaoka-Koga suffizient einteilen und sind die Kriterien dazu reproduzierbar?
9. Besteht eine Richtlinie bzw. Empfehlung zur Nachsorge von Thymomen und woran orientiert sich diese?

4 Methodik

4.1 Grundlagen der prospektiven Studie

An der Charité, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie wurden im Zeitraum vom 01.10.1994 bis zum 31.03.2012 insgesamt 426 Patienten thymektomiert. Basis der Berechnung war eine Gesamtserie prospektiv erfasster THX an der Charité. Bis zum 31.03.2012 wurden darunter 361 minimalinvasive OPs - 79 tTHX und 282 rTHX – in einer Analyse erfasst. Aufgrund dieser Basis wurden bis 2003 die tTHX und anschließend die rTHX angewendet. Anhand des histopathologischen Befundes konnte schlussendlich bei 56 Patienten - 8 via tTHX und 48 via rTHX - ein niedrig klassifiziertes Thymom nachgewiesen werden. Die restlichen Raumforderungen entsprachen unterschiedlichen Entitäten wie z. B. Anteilen einer Nebenschilddrüse, M. Hodgkin, Teratom oder Hyperplasien.

4.2 Einschlusskriterien

Die Gesamtheit der Patienten dieser Studie ergab sich aus vollständig minimalinvasiv operierten Patienten mit dem histopathologischen Ergebnis eines Stadium I bzw. II nach Masaoka-Koga. Eingeschlossen wurden nur OPs die an der Charité, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie bis zum 31.03.2012 durchgeführt wurden. „Minimalinvasiv“ umfasste dabei tTHX sowie rTHX. Eine Altersbegrenzung bestand nicht.

Im Falle der tTHX ergaben sich zwei als gesondert zu wertende Fälle, welche in der Auswertung der WHO Klassifikation nicht berücksichtigt wurden. Ein Präparat wies den histopathologischen Befund eines Mikrokarzinoms auf. Dieses wird laut WHO als „sonstige Entität“ außerhalb der Stadien A – B3 geführt.

Das zweite Präparat wurde aufgrund des durch den Pathologen nicht zu bestimmenden WHO Subtyps trotz nachweislich vorhandener Malignitätskriterien in die Gruppe mit aufgenommen. Beide Präparate wurden entsprechend der Masaoka-Koga Klassifikation eingeteilt.

4.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, deren chirurgisches Resektionsverfahren nicht komplett beiden minimalinvasiven Verfahren (tTHX bzw. rTHX) entsprach. Komplett umfasste hierbei von Beginn der OP bis einschließlich der Positionierung des Präparates im Bergebeutel. Auf Basis dieser beiden Verfahren wurden histopathologische Resektate ohne Nachweis eines Thymoms ausgeschlossen. Ferner wurden sowohl Thymome im Masaoka-Koga Stadium III sowie IV als auch Thymuskarzinome (WHO Stadium C) exkludiert.

4.4 Ethische Grundlage

Alle Patienten wurden präoperativ ausführlich über das jeweilige Verfahren inklusive Alternativverfahren und aller Risiken bzw. Komplikationen aufgeklärt und willigten in eines der beiden operativen Verfahren ein. Des Weiteren wurden die erkrankungs- bzw. operationsrelevanten Daten der Patienten in anonymisierter Form, entsprechend den Kriterien der Good Clinical Practice, registriert und berechnet.

4.5 Statistische Grundlagen

Die Erstellung und Pflege der Datenbank erfolgte anhand einer Microsoft Excel ® Tabelle (Microsoft Excel, Microsoft Office 2007, Redmond, Washington, USA). Diese Daten wurden prospektiv eingetragen. Erfasst wurden dabei Vor- und Nachname, Geburtsdatum, Geschlecht, OP-Datum, OP-Verfahren, histologische Klassifikation des Präparates nach Masaoka-Koga und WHO, Resektionsgrad, Vorhandensein einer MG, typisch relevante Charakteristika der MG, Nebenerkrankungen, Haupt- und Nebenkomplikationen, adjuvante Therapie, CT Befund, CT Re – Staging mit Befund und Datum der Untersuchung, Rezidiv, Zeitpunkt des Rezidivs, Tod, Zeitpunkt des Todes, Grund des Todes, sodass eine statistische Analyse erfolgte.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes GraphPad Prism, Version 5.02, 1992-2009 GraphPad Software, Inc.

Die im Ergebnisteil aufgelisteten Daten wurden zunächst für beide Gruppen zusammen, dann separiert (rTHX, tTHX) als Mittelwert (Durchschnitt) und in Klammern dahinter die \pm Standardabweichung, Spanne der jeweilig gemessenen Daten und deren Median dargestellt.

Die Überlebenszeiten wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Überlebenskurven wurden mit Hilfe des Log-rank Test verglichen. Für den Vergleich mehrerer Merkmale in den Gruppen wurde analog einer Vierfeldertafel der exakte Test nach Fisher, für den Vergleich von Mittelwerten stetiger Merkmale der t-Test verwendet. Eine durch multiples Testen erzeugte Alphafehler-Kumulierung wurde nicht korrigiert.

Alle Tests wurden zum Niveau 5 % (P-Wert < 0,05) durchgeführt, d.h. alle P-Werte kleiner 5 % werden als statistisch signifikant gewertet. Allgemeines Überleben bedeutete dabei der Zeitraum von der OP bis zum Datum des letzten FU. Als Endpunkt für das allgemeine Überleben wird ein im Rahmen der Thymomerkkrankung unabhängiges Todesereignisses gewertet. Thymomspezifisches Überleben bedeutete der Zeitraum von der OP bis zum Datum des letzten FU und CT-Thorax (MRT-Thorax). Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten eines Rezidivs gewertet, welches bis zum 31.03.2012 auftrat. Als sekundärer Endpunkt galt die Mortalität für alle Todesursachen.

4.6 Follow – up bei Thymomen

4.6.1 Systematik der Follow – up Untersuchung bei Thymomen

Allen operierten Patienten wurde die Empfehlung zur Durchführung regelmäßiger CT-Thorax Kontrollen nahegelegt. Diese sollten innerhalb des ersten Jahres nach der OP in halbjährlichen Abständen und anschließend in jährlichen Abständen erfolgen. Ebenso war die Anwendung eines MRT-Thorax vertretbar. Zur Gewährleistung einer einheitlichen Beurteilung bzw. Befundung wurde die Option zur Durchführung der CT-/MRT-Untersuchung innerhalb der Charité eröffnet. Aufgrund des national weitläufigen Einzugsgebietes war auch eine wohnortnah Untersuchung möglich. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden der Status der Wundverhältnisse sowie das allgemeine Befinden dokumentiert. Während des Aufenthaltes wurde die medikamentöse Therapie der MG nicht verändert. Sowohl die chirurgische, als auch die neurologische und radiologische bzw. onkologische Vor- und Nachbehandlung umfasste die zentrumsorientierte Versorgung thymektomierter Patienten an der Charité.

Für die nicht regelmäßig vorstellig werdende Patienten Klientel wurden für das FU standardisierte Telefoninterviews in sechsmonatigen Abständen durchgeführt. Hierbei wurde der Zeitpunkt der letztmalig durchgeführten CT-/MRT-Thorax Untersuchung sowie der dazugehörige Befund dokumentiert. Weiterhin wurde der Activity of Daily Living – Score (ADL – Score) bestimmt.

4.6.2 Quantifizierung der myasthenen Symptomatik bei Patienten mit einem Thymom anhand des ADL Scores

Zur Objektivierung der Symptomatik der MG wurde sowohl vor, als auch nach der OP der ADL Score (Tab. 4.6.2.0) genutzt. Die Quantifizierung der MG Symptomatik errechnete sich anhand der Intensität von acht MG spezifischen Hauptsymptomen. Hierunter zählten okuläre Symptome wie Diplopie und Ptosis, bulbäre Symptome mit Schwächen beim Sprechen, Kauen, Schlucken oder Atmen sowie generalisierte Symptome bezugnehmend auf die Schwäche der oberen und unteren Extremitäten. Jede einzelne abzufragende Symptomatik erhielt in Abhängigkeit der Intensität einen Wert von „1“ Punkt im Sinne von selten vorhandener Symptomatik, bis zu „3“ Punkten im Sinne von dauerhafter Symptomatik bzw. Funktionsverlust. Keine Symptomatik entsprach einem Wert von „0“, wohingegen, bei maximaler Ausprägung, 24 Punkte errechnet werden konnten. Je ausgeprägter die Symptomatik, desto mehr Punkte wurden errechnet.¹⁶⁶

Tab. 4.6.2.0 Schema zur Berechnung des ADL Scores¹⁶⁶

Scorewerte	0	1	2	3
Sprechen	normal	zeitweise undeutlich, nasal	dauernd undeutlich oder nasal, noch verständlich	Sprache nicht mehr verständlich
Kauen	normal	Ermüdung bei festen Speisen	Ermüdung bei weichen Speisen	Magensonde
Schlucken	normal	gelegentliches Würgen, Husten	häufiges Würgen, Husten; Diätänderung nötig	Magensonde
Atmen	normal	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	Beatmung
Zähneputzen	normal	anstrengend, ohne Pause möglich	Pausen nötig	nicht selbständig möglich
Aufstehen aus einem Stuhl	normal	mühsam, gelegentliche Hilfe mit den Armen	sehr mühsam, geht mit Hilfe der Arme	nicht selbständig möglich
Diplopie	nie	gelegentlich, nicht täglich	täglich, nicht konstant	Konstant
Ptose	nie	gelegentlich, nicht täglich	täglich, nicht konstant	konstant

4.7 Operationsverfahren

4.7.1 Präoperative Bewertung von Thymomen

Die Indikation zur THX wurde durch eine interdisziplinäre Kommission bestehend aus Thoraxchirurgen, Neurologen, Onkologen und Radiologen der Klinik gestellt. Dabei wurden Patienten mit einer MG und/oder dem bildmorphologischen Nachweis einer Raumforderung im vorderen Mediastinum operiert.

Patienten mit einer MG wurden durch die behandelnden Neurologen in das Kompetenzzentrum für Thoraxchirurgie der Charité überwiesen. Die Diagnose MG wurde zuvor anhand entsprechender neurologischer Untersuchungen gestellt. Diese umfassten folgende Bereiche: Anamnese und Erhebung der klinischen Symptome, Tensilon-Test, Bestimmung des AK-Titers für AchR-AK, Anti-Titin-AK und Anti-muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase-AK (Anti-MuSK-AK), Klassifikation der MG nach MGFA (Tab. 3.7.1.0) sowie den ADL Score (Tab. 4.6.2.0). Des Weiteren erfolgte bezüglich einer Raumforderung im Mediastinum eine CT-Thorax, alternativ eine MRT-Thorax.

Zu Beginn des stationären Aufenthaltes wurde sowohl eine Anamnese, Basisblutuntersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), als auch, zur Gewährleistung der intraoperativen Einlungenbeatmung, eine Lungenfunktionstestung durchgeführt, bevor die Indikation zur OP und dem entsprechenden Verfahren gestellt wurde. Die Indikationsstellung zur Wahl des OP-Verfahrens richtete sich einerseits nach dem Schweregrad der Komorbidität, andererseits nach dem präoperativen Befund der CT. Unter minimalinvasiven Bedingungen ist eine Einlungenventilation, mit Kollaps des linken Lungenflügels, zum Erhalt der Übersicht essentiell. Der Befund der präoperativ durchgeführten Bildgebung musste eine Abgrenzung des Thymoms respektive Thymus zu den angrenzenden Strukturen bzw. Organen nachweisen. Der radiologische Ausschluss infiltrativen Wachstums des Thymoms z. B. in das Perikard und/oder die Pleura rechtfertigte das minimalinvasive Vorgehen.

4.7.2 Lagerung und präoperative Vorbereitung zur Thymektomie

Die Lagerung für beide Verfahren entsprach einer 30 Grad-Halbseitenlagerung rechts. Diese konnte entweder durch eine Vakuummatratze oder ein Keilkissen erzielt werden. Die Lagerung des linken Armes musste eine spätere Ausrichtung der Instrumente zur Präparation kaudal im kardiophrenischen Winkel einerseits und andererseits im Halsbereich des Patienten ermöglichen. Um einen ausreichend großen Aktionsradius zu erzielen, musste der linke Arm dem jeweiligen OP-Verfahren angepasst werden. Im Falle einer thorakoskopischen Resektion wurde der linke

Methodik

Arm antevertiert und innenrotiert - gebeugt fixiert. Bei der rTHX hingegen musste der linke Arm aufgrund der zu positionierenden Roboterarme unterhalb des Niveaus des OP-Tisches gelagert werden. Mit Hilfe der Vakuummatratze konnten die Patienten kippstabil auf dem OP-Tisch in eine Rechtsseitenlage von 30° geneigt werden.

Die Positionierung des Robotersystems am OP-Tisch erfolgte am rechten Kopfende des Patienten. Der Monitor wurde am linken Kopfende des Patienten aufgestellt. Bei der thorakoskopischen Resektion wurde der Monitor rechts vom Oberkörper des Patienten aufgestellt.

Das OP-Feld umfasste dabei bei beiden Verfahren die Möglichkeit zur raschen Konversion in eine mediane Sternotomie bzw. Thorakotomie als auch die Positionierung eines zusätzlichen zervikalen oder rechtsseitigen thorakoskopischen Zuganges.

Bei der rTHX saß der Operateur in einiger Entfernung vom OP-Tisch im OP-Saal an der Konsole. Der Assistent sowie die OP-Schwester standen an der linken Seite des Patienten. Bei der thorakoskopischen OP standen der Operateur und sein Assistent an der linken Seite des Patienten.

4.7.3 Perioperatives Management während der Thymektomie

Grundvoraussetzung für die linksseitige Technik bei der rTHX, als auch bei der tTHX war, neben einer Vollnarkose, die Einlungenventilation der rechten Lunge. Die Einlungenventilation mit Atelektase des linken Lungenflügel ist die Voraussetzung für die Thorakoskopie.

4.7.4 Positionierung der Trokare zur Thymektomie

Unter unilateraler Ventilation des rechten Lungenflügels wurden die Trokare folgendermaßen auf der linken Körperseite platziert: Platzierung des 12 mm Trokars im 4. Interkostalraum in der mittleren Axillarlinie. Durch diesen Trokar wurde eine 10 mm Kamera mit einer 30 Grad-Optik eingesetzt. Nach Insertion der Kamera wurde eine grundsätzliche Exploration der Pleurahöhle vorgenommen. Dann erfolgte die Anlage der beiden anderen Trokarinzisionen unter visueller Kontrolle. Die kraniale Inzision entsprach dem 3. ICR in der vorderen Axillarlinie, die kaudale Inzision liegt im 5. ICR zwischen der vorderen Axillarlinie und der Medioklavikularlinie. Die Platzierungen des Trokars in der Medioklavikularebene erfolgt bei Frauen, zur Erzeugung eines postoperativ guten kosmetischen Ergebnisses, in der submammären Umschlagsfalte.

4.7.5 Minimalinvasive linksseitige Technik zur Thymektomie

Die Exploration des vorderen oberen Mediastinums zeigte die Leitstruktur für den Beginn der Resektion, den linken N. phrenicus. Teile der Thymushauptlappen waren, je nach Umfang des perikardialen Fettgewebes und auch abhängig von der Thymushistologie, sichtbar. Man erkannte den Verlauf des linken N. phrenicus mit Begleitgefäßen, der die linke laterale Grenze der en bloc Resektion darstellte. Mit der linken Hand fasste der Operateur das präkardiale Gewebe mit einem Endodissektor, die rechte Hand des Operateurs durchtrennte das epikardiale Gewebe direkt am linken N. phrenicus. Vorzugsweise wurde dazu das sogenannte harmonische Skalpell (UltraCision, Firma Ethicon Endo Surgery Incorporated, Cincinnati, Ohio, USA), alternativ auch der Bipolardissektor (Precise bipolar dissector, Fa. Precise Surgical Instruments) benutzt. Die Gewebedurchtrennung wurde durch hochfrequente Ultraschallenergie erzielt. Kaudal begann die Präparation in der Mitte des Perikards, worauf stets eine fettarme Region erkennbar war. Habitusabhängig wurde die en bloc Resektion nach kaudal bis zur subxiphoidalen Umschlagsfalte im retrosternalen Bereich fortgesetzt. Im Anschluss daran wurde von der Pleuraumschlagsfalte ausgehend, die Pleura mediastinalis retrosternal bis zur jugularen Umschlagsfalte inzidiert. Von kaudal beginnend wurde nun der Gewebeblock auf dem Perikard mobilisiert. Das gesamte mediastinale Gewebe wurde mobilisiert. Darin befand sich der oft gut abgrenzbare rechte Thymushauptlappen. Die Präparation erfolgte weiter bis in den aortokavalen Graben, der vollständig dargestellt wurde. Anschließend musste die rechte Lunge, die nur durch die Pleura viszeralis bedeckt ist, freigelegt werden. Um hinter dem Manubrium sterni bis nach retrojugular die Präparation in den zervikalen Bereich fortzusetzen, war als nächster Schritt die Inzision der mediastinalen Umschlagsfalte erforderlich. Hier fand sich meist ein zentrales venöses Gefäß, welches aus der Thymusdrüse kommend in die V. brachiocephalica mündete. Diese sogenannte Keynes-Vene wurde nach Sir G. Keynes benannt, welcher maßgeblich die THX etabliert hatte.²⁸ Weiterhin waren stets bis zu vier Thymusvenen zu finden, die mit Clips nach zentral ligiert oder mit Ultracision durchtrennt wurden. Nach Komplettierung der Venendissektion wurde die Mobilisation der beiden oberen Thymuspole oberhalb der V. brachiocephalica fortgesetzt. Zuvor wurden alle Adhäsionen des en bloc Präparates zur V. brachiocephalica sinistra durchtrennt. Als Orientierung konnte die Kontur der oberen Pole dienen, die sich im umgebenden Fettgewebe abzeichnete. Besondere Beachtung erforderten Anteile des oberen Thymuspoles, die sich ausnahmsweise zwischen Aortenbogen und V. brachiocephalica nach zervikal entwickelten. Durch Kompression der V. brachiocephalica, die nach vollständiger Lösung vom Präparat nicht mehr gefährdet war, konnte genügend Raum

gewonnen werden, um den zervikalen Bereich einzusehen. Die gut beweglichen oberen Pole konnten daraufhin nacheinander vorsichtig mit dem Endodissektor gefasst und nach kaudal luxiert werden. Kranial erschien deutlich abgrenzbar das Ligamentum (Lig.) thyrothymicum und wurde durchtrennt. Mit dem meist etwas kleineren rechten oberen Thymuspol wurde analog verfahren. Das en bloc resezierte Präparat des Thymus mit umgebenem perikardialen Fettgewebe wurde in einen Endobag gebracht und durch die mediale Trokarinzision aus der linken Pleurahöhle entfernt.

Im Falle einer Eröffnung der rechten Pleurahöhle, wurde die Öffnung ein wenig erweitert, um damit keinen Spannungspneumothorax zu generieren. Nach subtiler Kontrolle des Situs auf Bluttrockenheit am Ende der OP wurde eine linksseitige Thoraxdrainage (20 oder 24 Charrière) eingelegt.

Die Wunden wurden nach Entfernung aller Instrumente und der Trokare schichtweise anatomiegerecht verschlossen. Danach wurde die Thoraxdrainage, unter anästhesiologischer Belüftung des linken Lungenflügels, an ein entsprechendes Drainagesystem angeschlossen. Es wurde stets noch im OP-Saal eine sofortige Extubation angestrebt. Zur routinemäßigen Überwachung erfolgte die Verlegung auf die neurologische Intensivstation.

Im Falle einer MG wurde die präoperative Medikation zunächst beibehalten, wobei regulär sofort eine orale Applikation der Cholinesteraseblocker aufgenommen und eine intravenöse Medikation vermieden wurde. Die Thoraxdrainage konnte nach röntgenologischer Kontrolle und vollständiger Ventilation im Verlauf entfernt werden.

4.7.6 Spezifik der roboterassistierten Thymektomie

Das Robotersystem setzte sich aus einer Konsole (Abb. 4.7.6.0) sowie einem „patient-side cart“ (Abb. 4.7.6.1) zusammen. Der Operateur saß während der Präparation unsteril, in bequemer Position an der Konsole. Über den integrierten Monitor war eine spezifische Vergrößerung des Situs mit Darstellung eines 3-dimensionalen Bildes bis auf das Fünffache möglich. Die Steuerung der Instrumente erfolgte über die Masterregler, welche von den Fingern des Operateurs gefasst wurden. Die Bewegungen des Operateurs wurden von dem Robotersystem auf die am „patient-side cart“ installierten Instrumente übertragen.

Vor dem Beginn der roboterassistierten OP erfolgte die Positionierung der Trokare mit Hilfe eines Thorakoskops. Anschließend wurde der Roboter am Patienten positioniert und die Arbeitsinstrumente gekoppelt. Dieser Zeitraum wurde als Rüstzeit bezeichnet, die eigentliche roboterassistierte OP als Konsolenzeit.

Methodik

Insbesondere bei der Präparation im Bereich des aortokavalen Grabens mit Darstellung der oberen Thymuspole unterschieden sich die EndoWrist da Vinci-Instrumente (Abb. 4.7.6.2) durch die zusätzlichen Freiheitsgrade von herkömmlichen thorakoskopischen Instrumenten. Sie eröffneten somit neue Präparations- und Resektionsmöglichkeiten. Abwinkelbare Instrumentenspitzen erwiesen sich aufgrund der dadurch erzielten Freiheitsgrade mit Hilfe des vergrößerten dreidimensionalen Bildes insbesondere bei makroskopisch ektopen Thymusanteilen bzw. Lage- oder Gefäßanomalien als vorteilhaft. In Fällen eingeschränkter Übersicht des Situs konnte unter Insufflation von Kohlenstoffdioxid (CO₂) eine Verbesserung dieser erzielt werden. In den meisten Fällen war der gesamte rechte N. phrenicus gut sichtbar.



Abb. 4.7.6.0 Konsole des da Vinci Systems (Abb. aus www.intuitivesurgical.com)

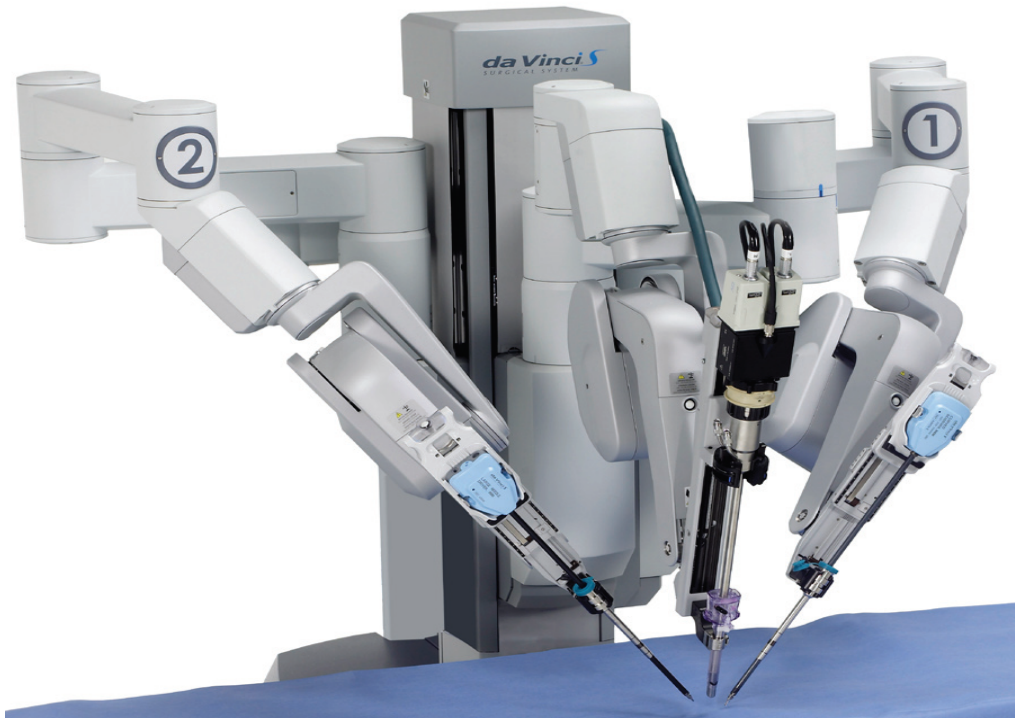


Abb. 4.7.6.1 *Da Vinci S System - „patient-side cart“ (Abb. aus www.intuitivesurgical.com)*

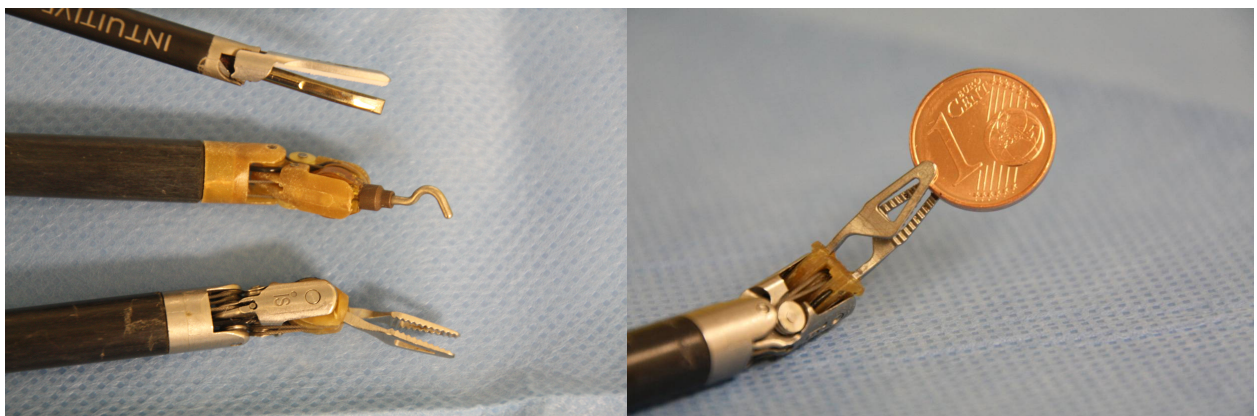


Abb. 4.7.6.2 *Links von oben nach unten: Ultracision Instrument, Hook-Haken, bipolare Faszange; rechts: Größenvergleich mit einem 1-Cent-Stück (Abb. aus Charité)*

4.8 Aufbereitung des en bloc Thymuspräparates

Um einen Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Befund und dem Befund am Präparat herstellen zu können, erfolgte unmittelbar postoperativ die Aufbereitung des Präparates auf der von der ITMIG empfohlenen Maske. Darüber kann die ursprüngliche intraoperative Lage des Thymus rekapituliert werden. Intraoperativ problematische Resektionsbereiche können ebenso markiert werden. Mögliche randbildende Resektionen lassen sich auf diese Weise besser

Methodik

nachvollziehen. Zusätzlich wird ein direkter Austausch zwischen dem Operateur und dem Pathologen ermöglicht. Abb 4.8.0 stellt einerseits (links) die Folie der ITMIG mit den mediastinalen Strukturen sowie andererseits die Aufarbeitung des en bloc Thymuspräparates auf der ITMIG Folie (rechts) entsprechend der intraoperativen Lage dar.

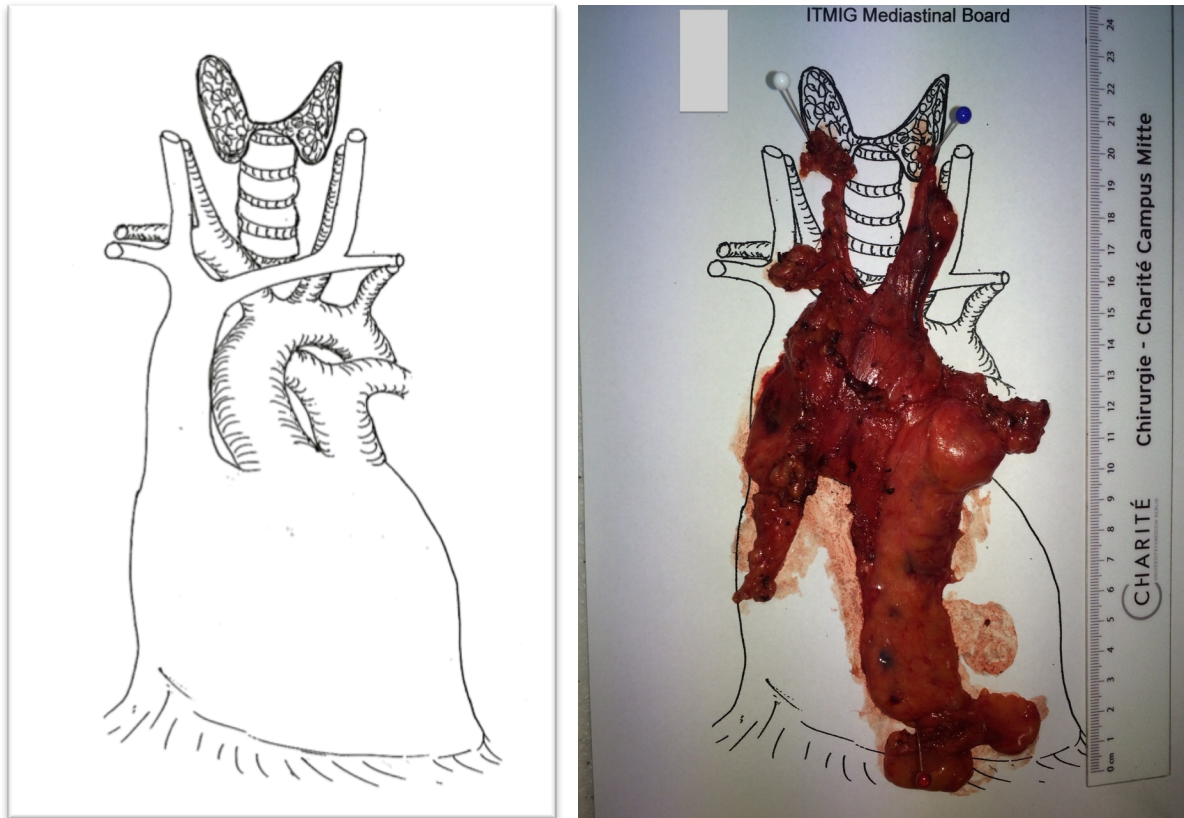


Abb. 4.8.0 Links: ITMIG Folie mit Skizzierung der mediastinalen Strukturen ohne Präparat (aus www.itmig.org); Rechts: ITMIG Folie mit Aufbereitung des en bloc Thymuspräparates nach rTHX entsprechend der Lage im Situs (Abb. aus Charité)

4.9 Adjuvante Therapie bei Thymomen

Alle Patienten mit der Diagnose eines Thymoms wurden in dem interdisziplinären Tumorboard der Charité vorgestellt. Dabei wurde ein den Richtlinien der ITMIG entsprechender Konsens durch die anwesenden Chirurgen, Pathologen, Onkologen und Radiologen bestimmt. Ab einem WHO Stadium B2 und einem Masaoka-Koga Stadium II sowie in Fällen einer R1- oder R2-Resektion erfolgte eine adjuvante Radiotherapie.

5 Ergebnisse

5.1 Minimalinvasive Thoraxchirurgie zur Thymektomie an der Charité

In dem Zeitraum vom 01.10.1994 bis zum 31.03.2012 wurden an der Charité, Klinik für Allgemein-, Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie 361 Patienten durch eine tTHX bzw. rTHX operiert.

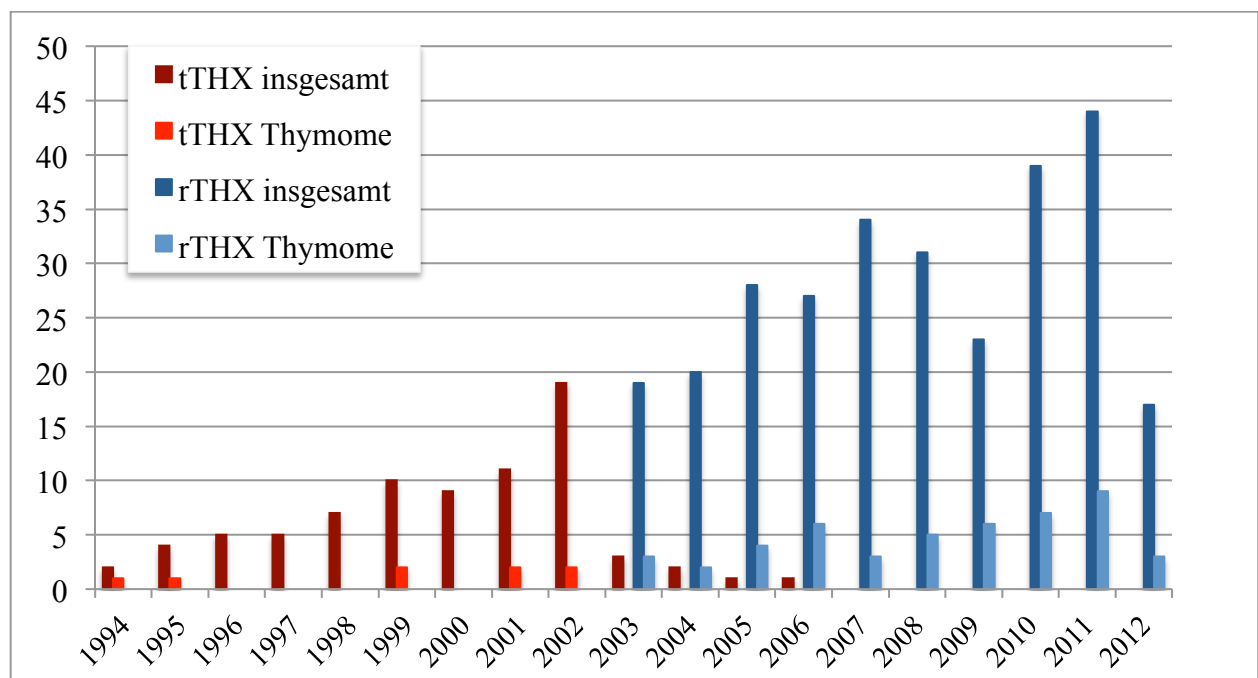


Abb. 5.1.0 Anzahl tTHX und rTHX pro Jahr an der Charité insgesamt und bei Thymomen

Im Zeitraum von 01.01.2003 bis zum 31.03.2012 wurden insgesamt 282 Patienten roboterassistiert operiert. Abb. 5.1.0 stellt einen zeitlichen Überblick beider minimalinvasiver Verfahren innerhalb des Zeitraumes zwischen 1994 und 2012 dar.

Die Indikation für die minimalinvasive Resektion wurde insbesondere bei Patienten mit einer MG oder einer Raumforderung im vorderen Mediastinum gestellt. Tab. 5.1.0 zeigt die Gesamtanzahl des jeweiligen OP-Verfahrens (tTHX insgesamt; rTHX insgesamt) sowie die davon bei Thymomen angewandte Anzahl (n) von THX (tTHX Thymome; rTHX Thymome).

Tab. 5.1.0 Anzahl minimalinvasiver THX an der Charité von 01.10.1994 – 31.03.2012 in Subgruppen

	rTHX	tTHX	p
Summe aller Patienten	282	79	-
- Thymom ohne MG	9	1	0,70
- MG ohne Thymom	193	70	< 0,05
- Thymom mit MG	39	7	0,34
- Sonstige	41	1	< 0,05

Aus den 361 minimalinvasiv operierten Patienten wurden entsprechend den erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien Selektionen vorgenommen. Anhand der in der Tab. 5.1.0 aufgelisteten Subgruppen ließen sich bis einschließlich 31.03.2012 56 Patienten mit einem Thymom ohne MG sowie einem Thymom mit MG subsumieren. Hiervon wurden 48 über eine rTHX und 8 über eine tTHX operiert. Diese Kohorte bildete die Grundlage der im Folgenden statistisch ausgewerteten Daten.

Die in Tab. 5.1.0 angegebenen signifikanten Unterschiede (zum Niveau 5 %) für die Wahl des Verfahrens ließen sich in der Gruppe der Patienten mit einer „MG ohne Thymom“ sowie in der Gruppe „Sonstige“ nachweisen.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wahl des OP-Verfahrens in den Gruppen „Thymom mit MG“ (rTHX=39; tTHX=7; p = 0,34) und „Thymom ohne MG“ (rTHX = 9; tTHX = 1; p = 0,70) nachgewiesen werden. Allerdings bestanden bezüglich der Wahl des OP-Verfahrens bei Zusammenfassung aller Patienten mit einer MG (rTHX = 232; tTHX = 77) im Vergleich zu der verbliebenen Gruppe ohne MG ein signifikanter Unterschiede (p < 0,05).

5.2 Kohortenanalyse minimalinvasiver Thymektomien an der Charité

Von insgesamt 56 untersuchten Patienten waren 29 (25 in der Gruppe der rTHX, 4 in der Gruppe der tTHX) männlichen und 27 (23 in der Gruppe der rTHX, 4 in der Gruppe der tTHX) weiblichen Geschlechts. Abb. 5.2.0 stellt das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der OP nach dem Geschlecht separiert dar.

Die Patienten waren im Mittel zum Erkrankungszeitpunkt 54,6 Jahre alt (\pm 14,2 a; Spanne 14 – 85 a; Median 57,0 a). In der Gruppe der rTHX bestand ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 54,9 Jahren (\pm 14,0 a; Spanne 14 – 85 a; Median 57,0 a), in der Gruppe der tTHX von 53,1

Ergebnisse

Jahren ($\pm 16,3$ a; Spanne 28 – 75 a; Median 55,5 a), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,75$). Das männliche Geschlecht war zum OP-Zeitpunkt durchschnittlich 58,5 Jahre ($\pm 12,5$ a; Spanne 28 – 85 a; Median 59,0 a), das weibliche Geschlecht durchschnittlich 50,4 Jahre alt ($\pm 15,0$ a; Spanne 14 – 75 a; Median 46,0 a). Im Vergleich des durchschnittlichen Alters der Geschlechter besaßen Frauen in signifikant jüngeren Lebensjahren ein Thymom als Männer (Männer 58,5 Jahre $\pm 2,32$ SEM; Frauen 50,4 Jahre $\pm 2,88$ SEM; $p < 0,05$). Entsprechend der Abb. 5.2.0 wurde die Anzahl der jeweiligen Erkrankungsalter einer Dekade zwischen den Geschlechtern verglichen. Dabei konnten für die Dekade >30 -40 Jahre ($p < 0,05$) sowie für die Dekade >50 -60 Jahre ($p < 0,05$) ein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern festgestellt werden. Die in Abb. 5.2.0 aufgeführte Legende beschreibt entsprechende P-Werte für den Vergleich der Anzahl betroffener Männer gegen die Anzahl betroffener Frauen in der jeweiligen Dekade.

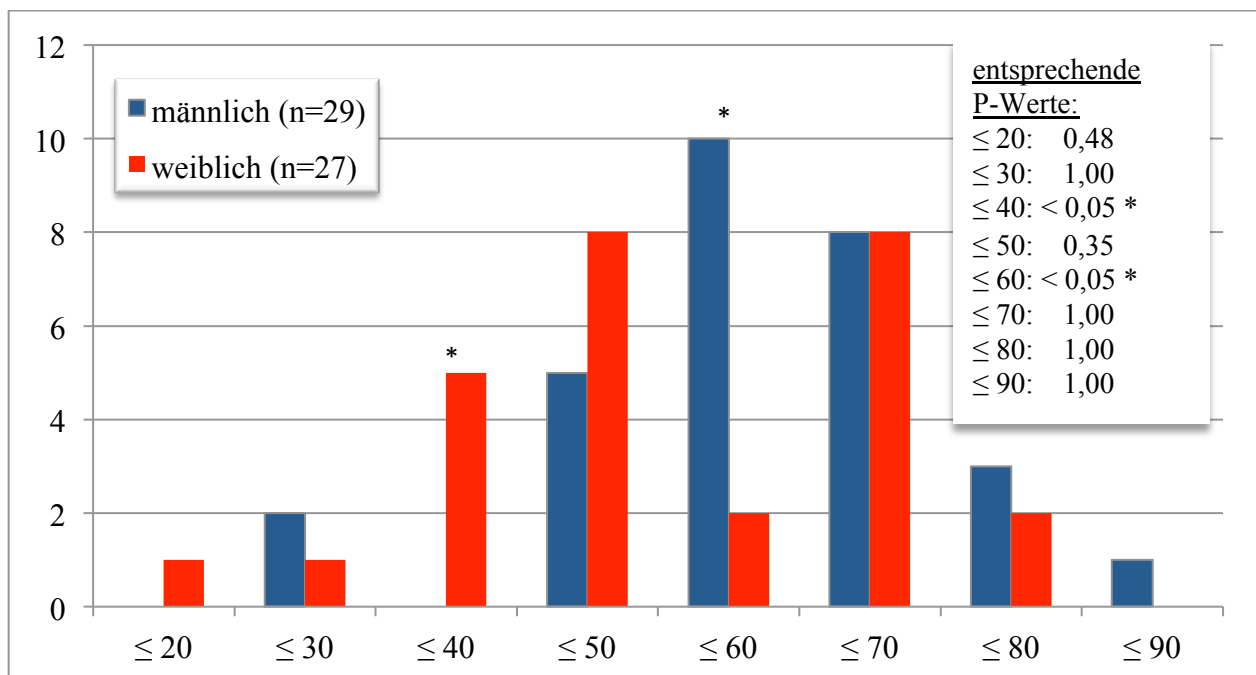


Abb. 5.2.0 Anzahl der Patienten vor *tTHX* und *rTHX* entsprechend der Dekade des Erkrankungsalters in Abhängigkeit des Geschlechtes

5.3 Zusammenhang zwischen der Myasthenia gravis und Thymomen

5.3.1 Erkrankungsalter von Patienten mit einem Thymom und einer MG zum Zeitpunkt der Thymektomie

Patienten mit einer MG und einem Thymom waren zum Zeitpunkt der OP durchschnittlich 54,8 Jahre alt ($\pm 14,7$ Jahre, Spanne 14 – 85 Jahre; SEM $\pm 2,17$; Median 57,5 Jahre; n = 46), wohingegen Patienten mit einem Thymom durchschnittlich 53,6 Jahre alt waren ($\pm 12,4$ Jahre, Spanne 36 – 73 Jahre; SEM $\pm 3,91$; Median 51 Jahre; n = 10). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,81$). Separiert nach dem Geschlecht wurden Männer mit einem Thymom durchschnittlich mit 57,8 Jahren ($\pm 11,5$ Jahre, Spanne 47 – 73 Jahre; SEM $\pm 5,16$; Median 53 Jahre; n = 5) operiert, Männer mit einem Thymom und einer MG mit 58,7 Jahren ($\pm 12,9$ Jahre, Spanne 28 – 85 Jahre; SEM $\pm 2,63$; Median 59,5 Jahre; n = 24), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,89$). Frauen mit einem Thymom wurden mit durchschnittlich 49,4 Jahren ($\pm 12,9$ Jahre, Spanne 36 – 63 Jahre; SEM $\pm 5,78$; Median 46,0 Jahre; n = 5) operiert, Frauen mit einem Thymom und einer MG mit 50,6 Jahren ($\pm 15,7$ Jahre, Spanne 14 – 75 Jahre; SEM $\pm 3,34$; Median 45,5 Jahre; n = 22), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,87$).

Im Vergleich der Geschlechter wurden Männer mit einem Thymom und einer MG durchschnittlich mit 58,7 Jahren ($\pm 12,9$ Jahre, Spanne 28 – 85 Jahre; SEM $\pm 2,63$; Median 59,5 Jahre; n = 24) operiert, Frauen hingegen mit 50,64 Jahren ($\pm 14,7$ Jahre, Spanne 14 – 75 Jahre; SEM $\pm 3,34$; Median 45,5 Jahre; n = 22), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,06$).

5.3.2 Zusammenhang zwischen der Myasthenia gravis und Masaoka-Koga bzw. WHO Klassifikation

Patienten mit einem Thymom ohne MG im Stadium I nach Masaoka-Koga waren durchschnittlich 54,3 Jahre alt ($\pm 12,9$, Spanne 36 – 73 Jahre; SEM $\pm 4,30$; Median 53,0 Jahre; n = 9), Thymompatienten mit MG waren im selben Stadium durchschnittlich 56,0 Jahre alt ($\pm 14,7$; Spanne 28 – 71 Jahre; SEM $\pm 3,80$; Median 60,0 Jahre; n = 15; $p = 0,78$). Da lediglich ein Patient (47 Jahre) mit einem Thymom im Stadium II nach Masaoka-Koga ohne MG klassifiziert wurde, konnte kein statistischer Vergleich zu den anderen Gruppen vorgenommen werden.

Tab. 5.3.2.0 *Verhältnis der MG zum Thymom in Abhängigkeit des Masaoka-Koga Stadiums*

	M I	M II	Total	p
Thymom mit MG	15	31	46	
Thymom ohne MG	9	1	10	
Total	24	32	56	< 0,05

Ein statistisch signifikanter Unterschied im Masaoka-Koga Stadium zwischen Patienten mit Thymom mit MG versus (vs.) ohne MG konnte gezeigt werden ($p < 0,05$), siehe Tab. 5.3.2.0. Bei Patienten mit einem Thymom und einer MG wurde signifikant häufiger ein M II diagnostiziert, bei Patienten mit einem Thymom ohne MG jedoch signifikant häufiger ein M I. Die MG hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das WHO Stadium ($p = 0,09$) (Tab. 5.3.2.1). Die Gesamtzahl ($n = 54$) ergab sich aufgrund zweier nicht eindeutig den WHO Stadien A – B3 zuzuordnenden Fällen.

Tab. 5.3.2.1 *Verhältnis der MG zum Thymom in Abhängigkeit der WHO Stadien*

	WHO A – B1	WHO B2/B3	Total	p
Thymom mit MG	21	23	44	
Thymom ohne MG	8	2	10	
Total	29	25	54	0,09

5.4 Allgemeines und spezifisches Überleben von Thymomen nach thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomie

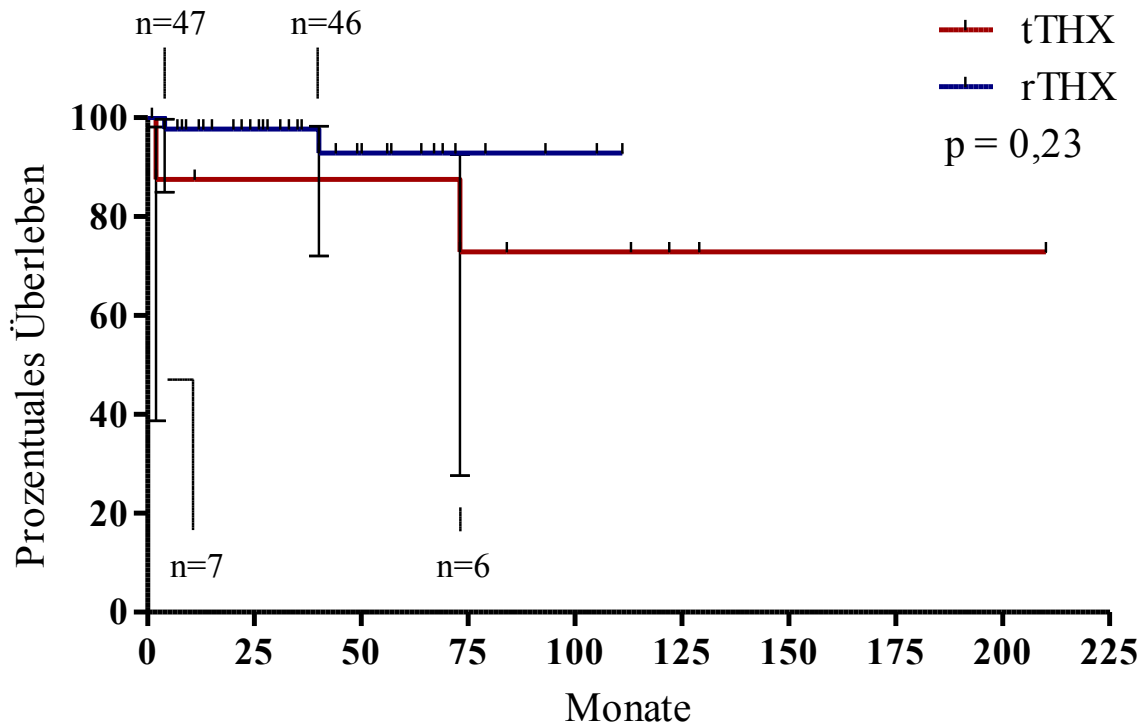


Abb. 5.4.0 Allgemeines Überleben von Thymomen nach tTHX und rTHX an der Charité, mit Darstellung des Konfidenzintervalls

Das durchschnittliche postoperative FU beider Gruppen zusammen lag bei 51,9 Monaten ($\pm 47,0$ Monate, Spanne 1 – 210 Monate; Median 40,0 Monate), in der Gruppe rTHX bei 40,0 Monaten ($\pm 29,9$ Monate; Spanne 1 – 111 Monate; Median 36,5 Monate), in der Gruppe tTHX bei 123,3 Monaten ($\pm 67,6$ Monate; Spanne 2 – 210 Monate; Median 125,5 Monate). Zusammen ergab sich ein allgemeines 5-Jahres-Überleben von 92,46 %, (rTHX 92,84 % vs. tTHX 87,50 %). Von den 56 Patienten waren im Verlauf 4 verstorben (Abb. 5.4.0, mit Darstellung des Konfidenzintervalls) - aus der Gruppe der tTHX 2 Patienten, ein Patient zwei Monate nach der Thymektomie im Rahmen einer schwerwiegenden, ausgeprägten myasthenen Krise und der zweite Patient an den Folgen eines Herzinfarktes; aus der Gruppe der rTHX verstarben 2 Patienten, ein Patient im Rahmen eines Herzinfarktes, der zweite Patient an den Folgen einer Sepsis nach fortgeschrittener Pneumonie. Der Unterschied der beiden Überlebenskurven (rTHX vs. tTHX) war nicht signifikant ($p = 0,23$).

Ergebnisse

Die thymomspezifische Mortalität lag in der gesamten Stichprobe bei null Ereignissen (Abb. 5.4.1), sodass sich daraus ein thymomspezifisches 5-Jahres-Überleben von 100 % ergab.

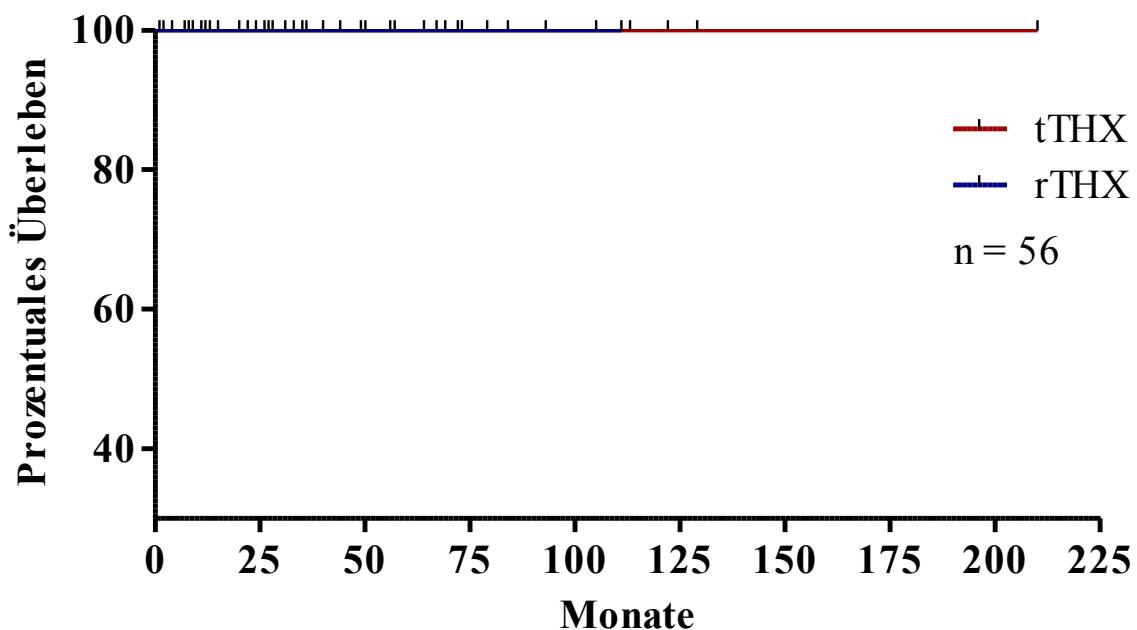


Abb. 5.4.1 Spezifisches Überleben von Thymomen nach tTHX und rTHX an der Charité

Eine perioperative Morbidität wurde insgesamt in vier Fällen registriert (rTHX = 2; tTHX = 2), dies entspricht 7,14 %. Hierbei kam es in drei Fällen zu einer postoperativen Phrenicusperese (rTHX = 1; tTHX = 2). In einem Fall (rTHX) kam es postoperativ nach Beendigung der OP zum Kammerflimmern mit anschließender kardiopulmonaler Reanimation. Im Vergleich beider Gruppen (rTHX vs. tTHX) konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer perioperativen Morbidität nachgewiesen werden ($p = 0,09$).

Bei keinem der Patienten konnte ein Rezidiv nachgewiesen werden, ebenfalls wurde kein Ereignis perioperativer Mortalität beobachtet.

5.5 Histopathologische Eigenschaften von Thymomen

5.5.1 Größe und Gewicht des en bloc Präparates

Die durchschnittliche Präparatgröße entsprach 188,2 mm ($\pm 64,6$ mm; Spanne 40 – 330 mm; Median 180 mm), für rTHX 200,9 mm ($\pm 58,4$ mm; Spanne 110 – 330 mm; Median 195 mm), für tTHX 111,9 mm ($\pm 46,3$ mm; Spanne 40 – 165 mm; Median 115,0 mm), was einen signifikanten Unterschied der Präparatgröße zwischen den OP-Verfahren darstellte ($p < 0,05$).

Ergebnisse

Das durchschnittliche Präparatgewicht betrug 83,2 g (\pm 55,6 g; Spanne 10 – 283 g; n = 51; Median 60 g), für rTHX 88,1 g (\pm 57,6 g; Spanne 25 – 283 g; Median 80,0 g; n = 43), für tTHX 57,3 g (\pm 36,1; Spanne 10 – 126 g; Median 58,5 g), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,15$).

Die größte maximale Ausdehnung des Tumors lag durchschnittlich bei 40,7 mm (\pm 21,2 mm; Spanne 10 – 120 mm; Median 35,0; n = 55), in der Gruppe der rTHX bei 42,2 mm (\pm 22,0 mm; Spanne 10 – 120 mm; Median 36,5 mm), in der Gruppe der tTHX bei 30,3 mm (\pm 11,5 mm; Spanne 15 – 45 mm; Median 35,0 mm; n = 7), was keinen signifikanten Unterschied darstellte ($p = 0,17$).

5.5.2 Resektionsstatus nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie

Bei 54 (96,4 %) Patienten konnte eine R0-Resektion erzielt werden. In zwei Fällen wurden bei makroskopisch intakter Tumorkapsel sowie makroskopischer R0-Resektion, mikroskopisch kleinherdige Tumordinfiltrate im angrenzenden Fettgewebe bis zum Resektatrand reichend nachgewiesen. Aus pathologischer Sicht bestand somit in beiden Fällen eine R1-Resektion (3,6 %). Diese Operationen wurden als rTHX durchgeführt (siehe Tab. 5.5.2.0). Im Vergleich zur tTHX kann dabei bezüglich des Resektionsstatus kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,56$). Ein R2-Resektionsstatus konnte bei keinem der beiden OP-Verfahren beobachtet werden.

Tab. 5.5.2.0 Resektionsstatus nach tTHX bzw. rTHX

	R 0	R 1	Total	p
rTHX	46	2	48	
tTHX	8	0	8	
Total	54	2	56	1,00

Die zwei Präparate mit einem R1-Resektionsstatus ließen sich dabei hinsichtlich der Masaoka-Koga Klassifikation einem Stadium IIa und IIb zuordnen. Bezüglich der WHO Klassifikation bestand bei einem Präparat ein Stadium B2, bei dem anderen ein Stadium B3. Es konnte weder ein statistisch signifikanter Unterschied im Resektionsstatus zwischen Patienten mit M I vs. Patienten mit M II ($p = 1,00$), noch zwischen Patienten mit WHO A-B1 vs. Patienten mit WHO B2/B3 ($p = 0,19$) gezeigt werden (siehe Tab. 5.5.2.1).

Tab. 5.5.2.1 Resektionsstatus nach rTHX mit Bezug zur WHO und Masaoka-Koga Klassifikation

	R 0	R 1	Total	p
WHO A – B1	27	0	27	
WHO B2/B3	19	2	21	
Total	46	2	48	0,19
M I	19	0	19	
M II	27	2	29	
Total	46	2	48	0,51

Die histopathologischen Befunde der R1 resezierten Präparate sind unten aufgelistet (Fall 1 und Fall 2). Beide Befunde orientierten sich in Richtung des dorsalen Absetzungsrandes mit Bezug zum Perikard. Postoperativ wurden beide Patienten einer Radiatio unterzogen.

Fall 1: Thymom WHO-Typ B2, Masaoka-Koga – Stadium II b, kleinherdig R1-Resektion.

Auszug des histopathologischen Befundes: „Die organbegrenzende bindegewebige Kapsel abschnittsweise infiltriert und stellenweise das Tumorgewebe bis in den farblich markierten Resektatrand reichend (R1-Resektion). [...] Hinsichtlich des Resektionsrandstatus wurde das eingesandte Material unsererseits nochmals aufgearbeitet und zeigt links-lateral kleinherdig bis zum farblich markierten Resektatrand reichende Tumordinfiltrate im angrenzenden Fett-/Bindegewebe.“

Fall 2: Thymom WHO-Typ B3, Masaoka-Koga – Stadium II a, kleinherdig R1-Resektion.

Auszug des histopathologischen Befundes: „Epitheliale Neoplasie. [...] Die Tumorverbände überwiegend von einer breiten Kapsel umgeben, abschnittsweise jedoch auch mikroskopischer Nachweis einer Kapselinfiltration und eines Umwachsens von reifem Fettgewebe. Die Tumorverbände umwachsen einen etwas größeren Nerven. Kauterartefaktalterierte mikroskopisch kleine Tumorverbände kleinherdig bis in die Absetzungsebene ventral und dorsal reichend. [...] Thymom mit Kapselinfiltration und mikrofokaler Invasion des perikapsulären Fettgewebes mit Umwachsen eines anhängenden Nervensegmentes. Tumorverbände kleinherdig bis in den kauterartefaktalterierten ventralen und dorsalen Resektionsrand reichend. [...] Bei makroskopisch glattbegrenztem Tumor mikroskopischer Nachweis einer Kapselinvasion, Fettgewebsinfiltration und einer kleinherdigen R1-Situation.“

5.5.3 Masaoka-Koga und WHO Klassifikation nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie

Bezogen auf die Klassifikation nach Masaoka-Koga konnte bei insgesamt 24 Präparaten ein Thymom im Stadium I (42,9 %; rTHX 19; tTHX 5), bei 32 Präparaten ein Thymom im Stadium II (57,1 %; rTHX 29; tTHX 3) nachgewiesen werden. Dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des OP-Verfahrens zeigen ($p = 0,27$).

Entsprechend den Stadien der WHO Klassifikation konnten die Thymome in folgender Anzahl klassifiziert werden: 6 Stadium A (11,1 %; rTHX 6; tTHX 0), 14 AB (25,9 %; rTHX 12; tTHX 2), 9 B1 (16,7 %; rTHX 9; tTHX 0), 19 B2 (35,2 %; rTHX 17; tTHX 2) und 6 B3 (11,1 %; rTHX 4; tTHX 2). Unter Zusammenfassung der Stadien A – B1 sowie B2 mit B3 ließ sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung auf eines der beiden OP-Verfahren berechnen ($p = 0,40$). Die Verteilung der Thymome innerhalb der untersuchten Gruppe entsprechend ihrer Stadien nach Masaoka-Koga und WHO in Abhängigkeit des OP-Verfahrens sind in Tab. 5.5.3.0 klassifiziert.

Tab. 5.5.3.0 Verteilung der Thymome nach tTHX bzw. rTHX entsprechend der Klassifikation nach Masaoka-Koga und WHO

Masaoka-Koga Stadium	n (%)	rTHX	tTHX	p
I	24 (43)	19	5	0,27
II	32 (57)	29	3	
WHO Klassifikation				
A	6 (11)	6	0	0,40
AB	14 (26)	12	2	
B1	9 (17)	9	0	
B2	19 (35)	17	2	
B3	6 (11)	4	2	

5.5.4 Allgemeines Überleben in Abhängigkeit von der WHO Klassifikation

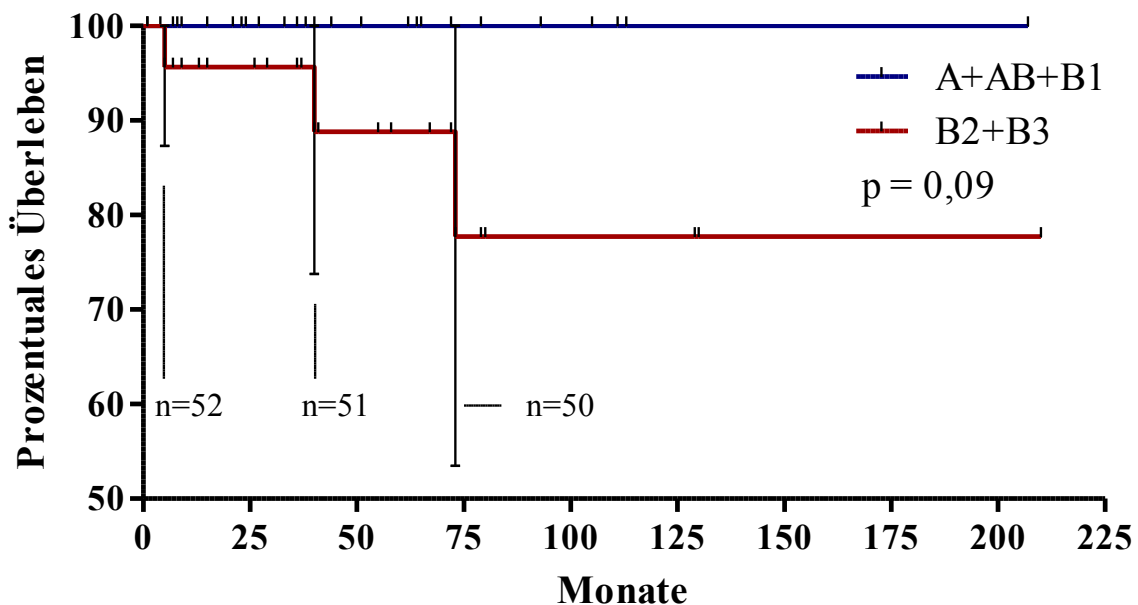


Abb. 5.5.4.0 Allgemeines Überleben von Thymomen nach den WHO Stadien, mit Darstellung des Konfidenzintervalls

Nach Zusammenführung der Stadien A, AB und B1 (Gruppe 1) der WHO Klassifikation zu einer Gruppe sowie der Stadien B2 mit B3 (Gruppe 2) konnte im Vergleich beider Gruppen, bezogen auf das allgemeine Überleben, kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,09$). Dabei ergab sich für die Gruppe 1 ein 100 %-iges, für die Gruppe 2 ein 77,7 %-iges allgemeines Überleben (Abb. 5.5.4.0, mit Darstellung des Konfidenzintervalls).

Unter den einzelnen Stadien der WHO Klassifikation bestand keine signifikante Differenz bezüglich des allgemeinen Überlebens. Für die Stadien A, AB, B1 sowie B3 konnte bis zum 72. postoperativen Monat ein 100 %-iges Überleben berechnet werden. Das Stadium B2 hingegen besaß ab dem 5. bis zum 38. postoperativen Monat mit 94,1 % sowie ab dem 39. postoperativen Monat mit 83,7 % eine verringerte allgemeine Überlebensrate. Ab dem 73. postoperativen Monat fiel das prozentuale Überleben des B3 Stadiums auf 50,0 % ab.

5.5.5 Allgemeines Überleben in Abhängigkeit von der Masaoka-Koga Klassifikation

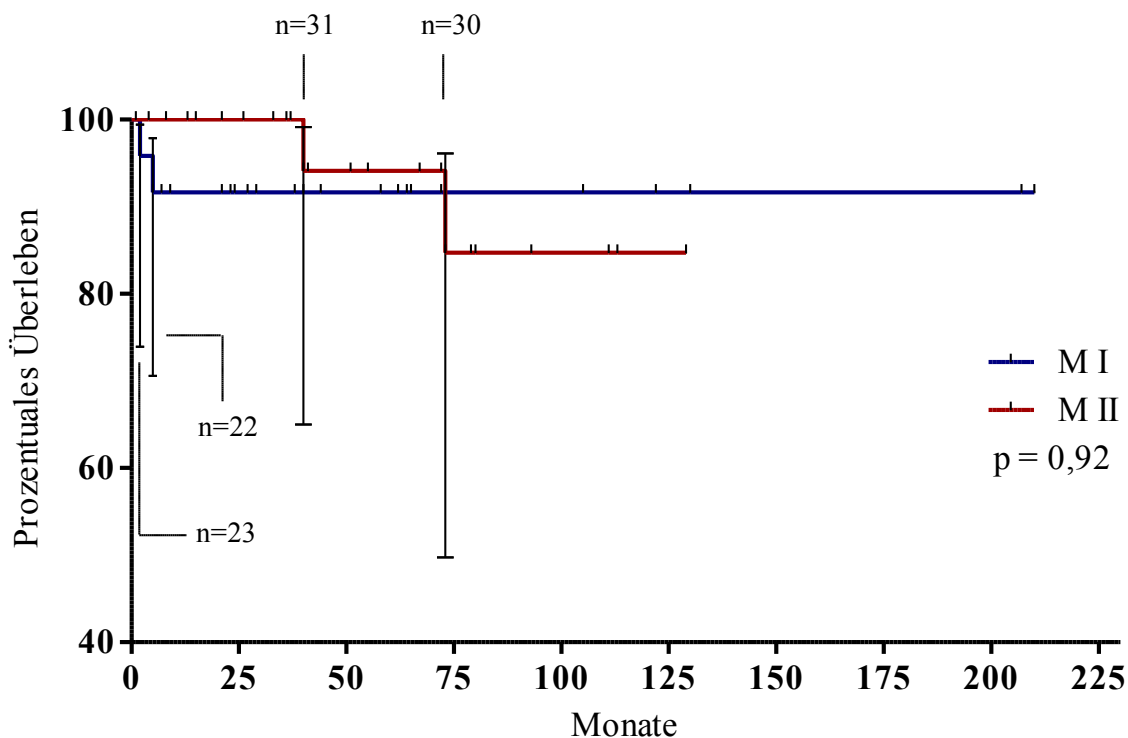


Abb. 5.5.5.0 Allgemeines Überleben von Thymomen nach der Masaoka-Koga Klassifikation, mit Darstellung des Konfidenzintervalls

Im Vergleich des allgemeinen Überlebens, separiert nach der Masaoka-Koga Klassifikation, ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eines der beiden Stadien ($p = 0,92$). Dennoch wurde in den ersten 72 Monaten nach der THX ein faktischer Überlebensvorteil von 94,1 % für das M II, zu 91,7 % im Stadium I errechnet. Ab dem 73. Monat verringerte sich im Stadium II das allgemeine Überleben auf 84,7 %, bei gleichbleibender allgemeiner Überlebensrate im Stadium I nach Masaoka-Koga (Abb. 5.5.5.0, mit Darstellung des Konfidenzintervalls).

5.5.6 Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und der WHO Klassifikation

Im Vergleich der WHO Klassifikation mit dem Masaoka-Koga Stadium, konnte vom WHO Stadium A bis zum Stadium B3 eine abnehmende Fallzahl von Thymomen im Stadium I nach Masaoka-Koga, bei gleichzeitiger Zunahme der Fallzahl von Thymomen im Stadium II nach Masaoka-Koga gesehen werden (Tab. 5.5.6.0).

Ergebnisse

Im Vergleich des Stadiums A mit B3 nach WHO (n = 12) konnte keine signifikant unterschiedliche Verteilung auf M I vs. M II gezeigt werden (p = 0,55). Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Stadien nach Masaoka-Koga in den zusammengefassten Subgruppen der Stadien A-B1 nach WHO vs. B2/B3 nach WHO (p = 0,27). Dies lag wahrscheinlich an der zu geringen Fallzahl.

Tab. 5.5.6.0 Verteilung der WHO Klassifikation nach der Masaoka-Koga Stadium I und II

	M I (%)	M II (%)	Summe	p
WHO A	3 (50)	3 (50)	6	
WHO AB	7 (50)	7 (50)	14	
WHO B1	4 (44)	5 (56)	9	
WHO B2	7 (37)	12 (63)	19	
WHO B3	1 (17)	5 (83)	6	0,27

5.5.7 Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und der TumorgroÙe

Es konnte kein Unterschied zwischen der TumorgroÙe und dem M I bzw. II hergestellt werden (Stadium I mittlerer Durchmesser 37,30 mm \pm 4,23 SEM n = 23; Stadium II mittlerer Durchmesser 43,16 mm \pm 3,87 SEM n = 32; p = 0,32), gleiches galt in den Subgruppen rTHX (Stadium I mittlerer Durchmesser 38,74 mm \pm 4,95 SEM n = 19; Stadium II mittlerer Durchmesser 44,52 mm \pm 4,14 n = 29; p = 0,38) und tTHX (Stadium I mittlerer Durchmesser 30,50 mm \pm 6,08 SEM n = 4; Stadium II mittlerer Durchmesser 30,00 mm \pm 7,64 n = 3; p = 0,96). In den Subgruppen des männlichen Geschlechts konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der TumorgroÙe und der Masaoka-Koga Klassifikation gezeigt werden (M I 44,08 mm \pm 5,57 SEM n = 12; M II 44,31 mm \pm 6,61 SEM n = 6; p = 0,98), ebenso zutreffend für das weibliche Geschlecht (M I 29,91 mm \pm 5,87 n = 11; M II 42,00 mm \pm 4,22 SEM n = 16; p = 0,10). Im Vergleich der TumorgroÙe und des M I zwischen Männern und Frauen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Männer 44,08 mm \pm 5,57 SEM n = 12; Frauen 29,91 mm \pm 5,87 SEM n = 11; p = 0,09), wie auch im M II (Männer 44,31 mm \pm 6,62 SEM n = 16; Frauen 42,00 mm \pm 4,22 SEM n = 16; p = 0,77).

5.5.8 Zusammenhang zwischen der Masaoka-Koga Klassifikation und dem Erkrankungsalter

Im mittleren Erkrankungsalter konnte, unabhängig des Geschlechtes, zwischen dem M I bzw. M II kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (Stadium I mittleres Erkrankungsalter 55,3 a \pm 2,81 SEM; Stadium II mittleres Erkrankungsalter 54,3 a \pm 2,67 SEM; $p = 0,79$). Gleiches galt bei der Separierung der Geschlechter - weder bei dem männlichen (M I 60,5 Jahre \pm 3,49 SEM n = 13; M II 56,9 Jahre \pm 3,15 SEM n = 16; $p = 0,46$), noch bei dem weiblichen Geschlecht (M I 49,4 Jahre \pm 3,99 SEM n = 11; M II 51,1 Jahre \pm 4,11 SEM n = 16; $p = 0,77$) - konnten signifikante Unterschiede im mittleren Erkrankungsalter zwischen den jeweiligen Masaoka-Koga Stadien nachgewiesen werden. Allerdings konnte bei Frauen im M I ein signifikant jüngeres mittleres Erkrankungsalter (49,4 Jahre \pm 3,99 SEM n = 11) nachgewiesen werden als bei Männern (60,5 Jahre \pm 3,49 SEM n = 13), $p = 0,04$. Die Verteilung des Alters zum Zeitpunkt der OP in der Subgruppe beider Geschlechter wurde in Abb. 5.5.8.0 für das Stadium I nach Masaoka-Koga dargestellt. Im Stadium II nach Masaoka-Koga ließ sich der Geschlechtsunterschied im Erkrankungsalter nicht nachweisen (Männer 56,9 Jahre \pm 3,15 SEM n = 16; Frauen 51,1 Jahre \pm 4,11 SEM n = 16; $p = 0,27$).

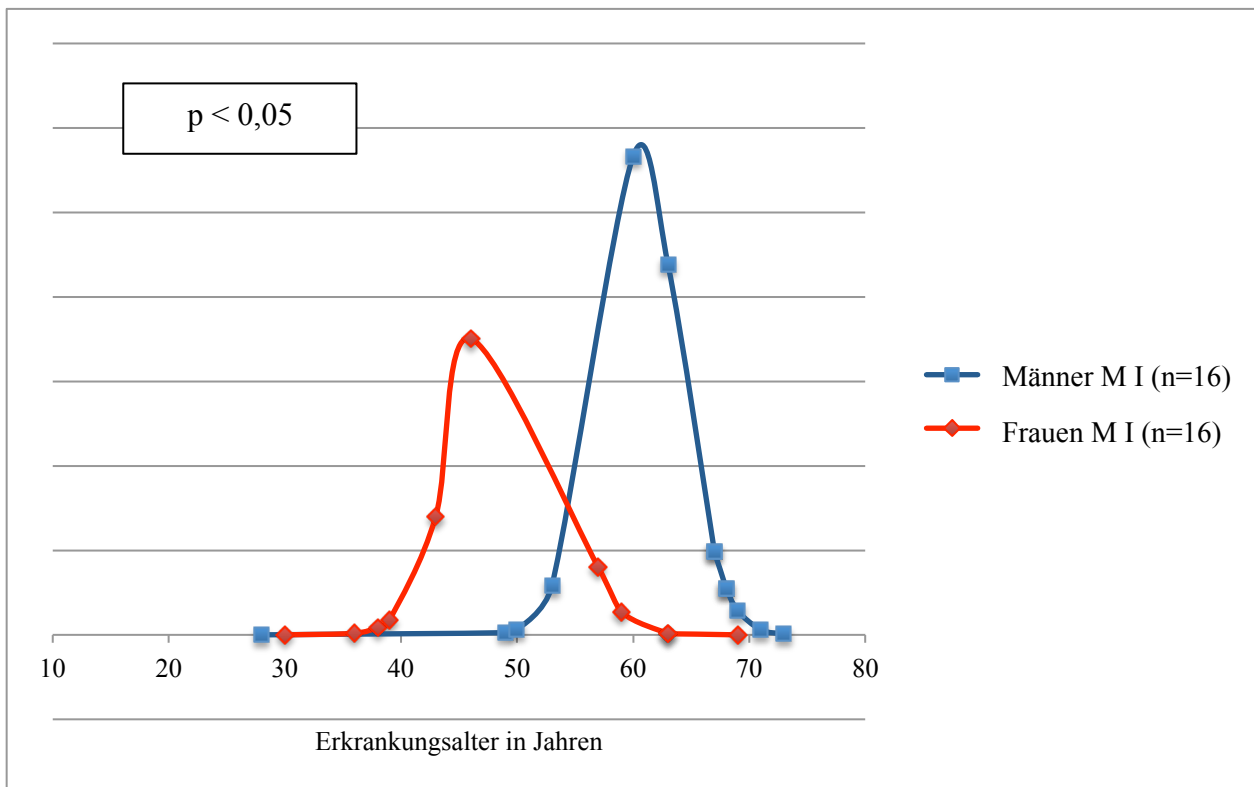


Abb. 5.5.8.0 Verteilung des Erkrankungsalters im Masaoka-Koga Stadium I in Abhängigkeit des Geschlechtes

5.5.9 Zusammenhang zwischen der WHO Klassifikation und dem Erkrankungsalter

Tab. 5.5.9.0 Verteilung des Erkrankungsalters und des Geschlechts entsprechend den Stadien der WHO Klassifikation

WHO	Frauen				Männer				p	
	Anzahl [n]	Alter [in a]		Anzahl [n]	Alter [in a]		Geschlecht	Alter		
A	2	50,5	52,7	4	55,8	59,1	0,10	0,20		
AB	6	56,0		8	63,6					
B1	3	48,0		6	55,5					
B2	11	43,4	48,7	8	56,8	55,5	0,29			
B3	5	54,0		1	47,0					

In Tab. 5.5.9.0 wurden für die einzelnen Stadien nach WHO sowie für die Stadien A, AB und B1 (Gruppe 1) als auch für die Stadien B2 und B3 (Gruppe 2) die quantitative Verteilung für beide Geschlechter (Anzahl) als auch das durchschnittliche Erkrankungsalter (Alter) aufgelistet. Dabei

Ergebnisse

ließen sich weder altersspezifische (Gruppe 1 Frauen 52,7 Jahre vs. Gruppe 1 Männer 59,1 Jahre, $p = 0,20$; Gruppe 2 Frauen 48,7 Jahre vs. Gruppe 2 Männer 55,5 Jahre, $p = 0,29$), noch geschlechtsspezifische Verteilungen für eine der Gruppe berechnen (Anzahl Gruppe 1 Frauen 11; Anzahl Gruppe 1 Männer 18; Anzahl Gruppe 2 Frauen 16; Anzahl Gruppe 2 Männer 9; $p = 0,10$).

5.6 Operationszeit

Die mittlere OP-Dauer betrug allgemein 196,2 Minuten ($\pm 58,7$ Minuten; Spanne 75 – 420 Minuten; Median 180,0 Minuten), separiert für die Gruppe rTHX 193,8 Minuten ($\pm 60,0$ Minuten; Spanne 75 – 420 Minuten; Median 180,0 Minuten; $n = 48$) und für tTHX 225,0 Minuten ($\pm 32,9$ Minuten; Spanne 190 – 260 Minuten; Median 225,0 Minuten; $n = 4$). Für rTHX konnte von 2003 bis 2012 anhand einer durchschnittlichen OP-Zeit von ausgehend 218,3 Minuten im Jahr 2013 ($\pm 25,7$ Minuten; $n = 3$) eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion der OP-Zeit für rTHX bis zum Jahr 2012 auf 145,3 Minuten ($\pm 33,3$ Minuten; $n = 3$) nachgewiesen werden (siehe Abb. 5.6.0). Die OP-Zeit bei rTHX beinhaltet die Rüstzeit des Roboters und kann nicht als reine Konsolenzeit gewertet werden.

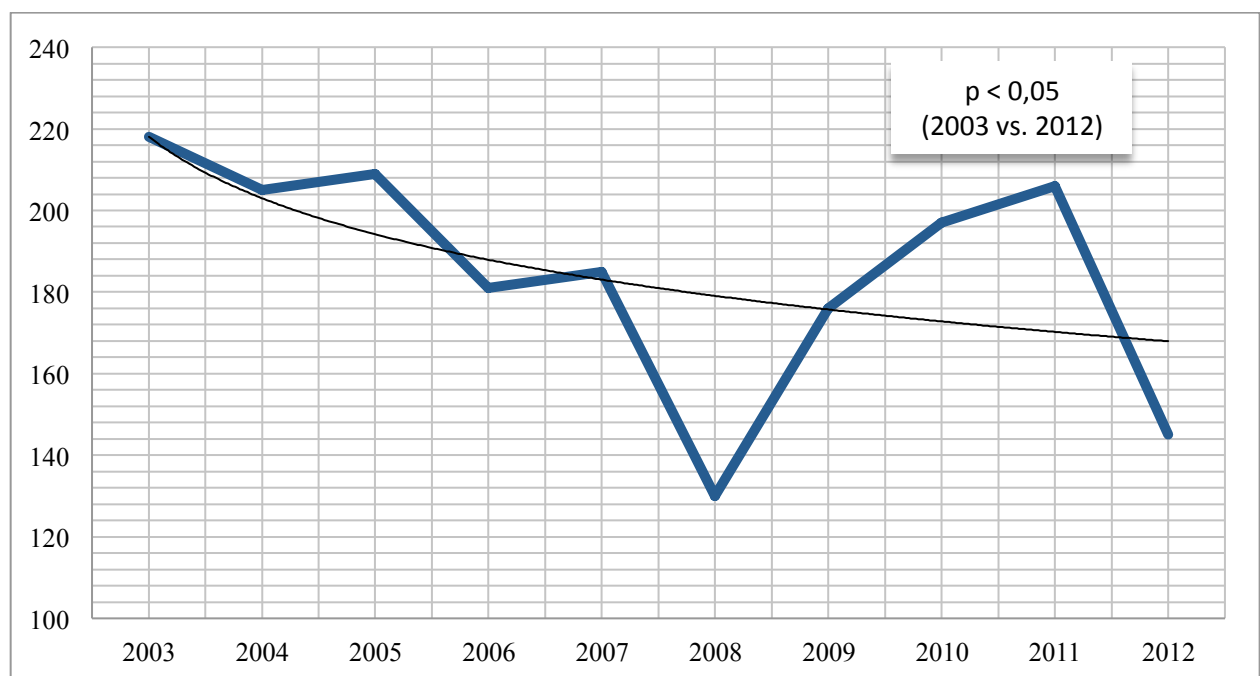


Abb. 5.6.0 Durchschnittliche OP-Dauer (min) rTHX in Abhängigkeit des Jahres mit logarithmischen Mittel

5.6.1 Zusammenhang zwischen der Operationszeit und der Masaoka-Koga Klassifikation

Weder die einzelnen Masaoka-Koga Stadien hatten Einfluss auf die OP-Zeit (M I 195,0 Minuten \pm 10,86 SEM n = 21; M II 184,5 Minuten \pm 9,83 SEM n = 31; p = 0,48), noch eine Separierung der Stadien nach Masaoka-Koga nach dem Geschlecht (Männer M I 190,5 Minuten \pm 15,86 SEM n = 11; Männer M II 196,3 Minuten \pm 15,34 SEM n = 15; p = 0,80; Frauen M I 200,00 Minuten \pm 15,42 SEM n = 10; Frauen M II 173,3 Minuten \pm 12,32 SEM n = 16; p = 0,19). Im Vergleich der OP-Zeiten beider Geschlechter konnte sowohl im M I (Männer 190,5 Minuten \pm 15,86 SEM n = 11; Frauen 200,0 Minuten \pm 15,42 SEM n = 10; p = 0,67), als auch im M II (Männer 196,3 Minuten \pm 15,34 SEM n = 15; Frauen 173,3 Minuten \pm 12,32 SEM n = 16; p = 0,25) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

5.6.2 Zusammenhang zwischen der Operationszeit und dem Geschlecht

Im Vergleich der durchschnittlichen OP-Zeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden (durchschnittliche OP-Zeit Männer 198,0 Minuten \pm 10,50 SEM vs. Frauen 194,6 Minuten \pm 12,49 SEM; p = 0,84), dies galt ebenfalls bei rTHX (durchschnittliche OP-Zeit Männer 197,7 Minuten \pm 10,94 SEM vs. 189,9 Minuten \pm 13,61 SEM Frauen; p = 0,66 t), bei tTHX (durchschnittliche OP-Zeit Männer 197,7 Minuten \pm 10,94 SEM vs. Frauen 189,9 Minuten \pm 13,61 SEM; p = 0,66) sowie im Vergleich beider Verfahren (durchschnittliche OP-Zeit rTHX 193,8 Minuten \pm 8,66 SEM vs. tTHX 225,0 Minuten \pm 16,46 SEM; p = 0,31).

5.6.3 Zusammenhang zwischen der Operationszeit und der Tumorgröße

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den OP-Zeiten bei Tumorgrößen \leq 30 mm vs. Tumorgrößen $>$ 30 mm (durchschnittliche OP-Zeit bei Tumorgrößen \leq 30 mm 171,3 Minuten \pm 10,95 SEM , n = 17 vs. Tumorgrößen $>$ 30 mm 208,3 Minuten \pm 10,35 SEM n = 35) nachgewiesen werden, p < 0,05. Hierbei bestand ein zeitlicher Vorteil in der Gruppe der Thymome mit einer Größe bis einschließlich 30 mm. Separiert nach OP-Verfahren bestand in der Gruppe der rTHX im Vergleich der Tumorgrößen \leq 30 mm mit Tumorgrößen $>$ 30 mm bezogen auf die OP-Zeit ein signifikanter Unterschied (durchschnittliche OP-Zeit bei Tumorgrößen \leq 30 mm 169,2 Minuten \pm 11,43 SEM vs. 206,1 Minuten \pm 11,14 SEM für Tumorgrößen $>$ 30 mm; p = 0,04). Auf eine Untersuchung der Gruppe der tTHX wurde aufgrund der kleinen Fallzahl verzichtet.

5.7 Schweregrad der Myasthenia Gravis bei thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomie von Thymomen

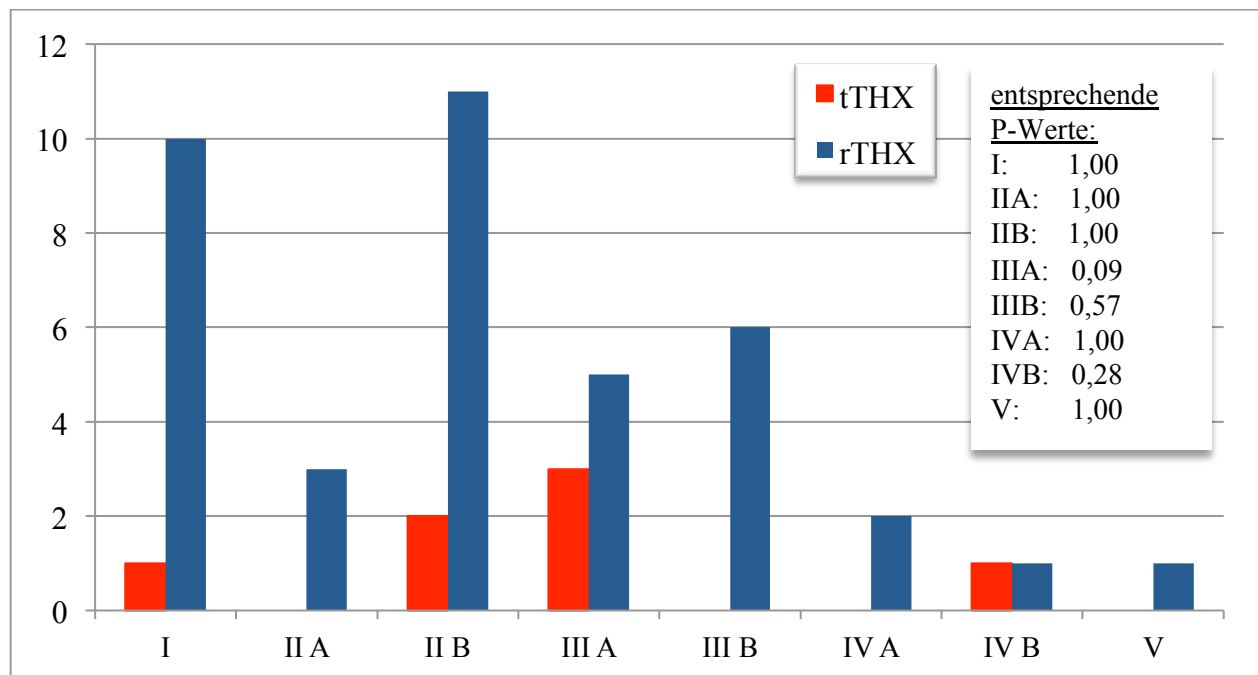


Abb. 5.7.0 Darstellung des Schweregrades der MG nach MGFA in Abhängigkeit des Verfahrens

Entsprechend der Klassifikation der MGFA erfolgte die Einteilung der Symptomatik der MG in Abhängigkeit der Schweregrade. 46 Patienten (82,1 %) besaßen präoperativ die Diagnose einer MG (39 rTHX; 7 tTHX). Demzufolge besaßen 11 Patienten das Stadium I (10 rTHX; 1 tTHX), 3 Patienten das Stadium II A (3 rTHX; 0 tTHX), 13 Patienten das Stadium II B (11 rTHX; 2 tTHX), 8 Patienten das Stadium III A (5 rTHX; 3 tTHX), 6 Patienten das Stadium III B (6 rTHX; 0 tTHX), 2 Patienten das Stadium IV A (2 rTHX; 0 tTHX), 2 Patienten das Stadium IV B (1 rTHX; 1 tTHX), 1 Patienten das Stadium V (1 rTHX; 0 tTHX). Dabei konnten für keines der OP-Verfahren ein signifikanter Unterschied für eine der Subgruppen gezeigt werden. Die in Abb. 5.7.0 aufgeführte Legende beschreibt entsprechende P-Werte für die jeweiligen Subgruppen. Bei allen Patienten mit einer MG konnte ein positiver AK-Status (AchR-AK) nachgewiesen werden.

5.8 Perioperative Auswertung des ADL Scores der Myasthenia gravis bei Thymomen

Anhand des ADL Scores sollte die Symptomatik der MG präoperativ und postoperativ quantifiziert werden. In Tab. 4.6.2.0 wurden die dabei zu erhebenden Kriterien veranschaulicht. Von den ursprünglich 46 Patienten mit einem Thymom und einer MG konnte bei 42 Patienten ein präoperativer ADL Score (ADL prä) sowie bei 35 Patienten ein postoperativer ADL Score (ADL post) errechnet werden. Aufgrund mangelnder Aussagekraft der Aktenlage konnte bei vier Patienten präoperativ als auch bei 12 Patienten postoperativ kein ADL Score bestimmt werden, sodass diese jeweils nicht in die Berechnung mit einfließen. Bei einem im Durchschnitt bestehenden präoperativen ADL Score von $7,74 \pm 0,76$ SEM ($n = 42$) und einem postoperativen ADL Score von $2,60 \pm 0,55$ SEM ($n = 35$) konnte eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) des ADL Scores mit einer Differenz zwischen den Mittelwerten von $5,14 \pm 0,97$ Punkten nachgewiesen werden. Bei 35 Patienten konnte ein ADL prä als auch ADL post bestimmt werden. Als Überblick über die Entwicklung des präoperativen ADL Scores (weiß hinterlegt) und des jeweils zugehörigen postoperativen ADL Scores (grau hinterlegt) aller 35 Patienten dient Abb. 5.8.0. In lediglich zwei Fällen konnte keine Veränderung des präoperativen ADL Score zum postoperativen ADL Score bestimmt werden.

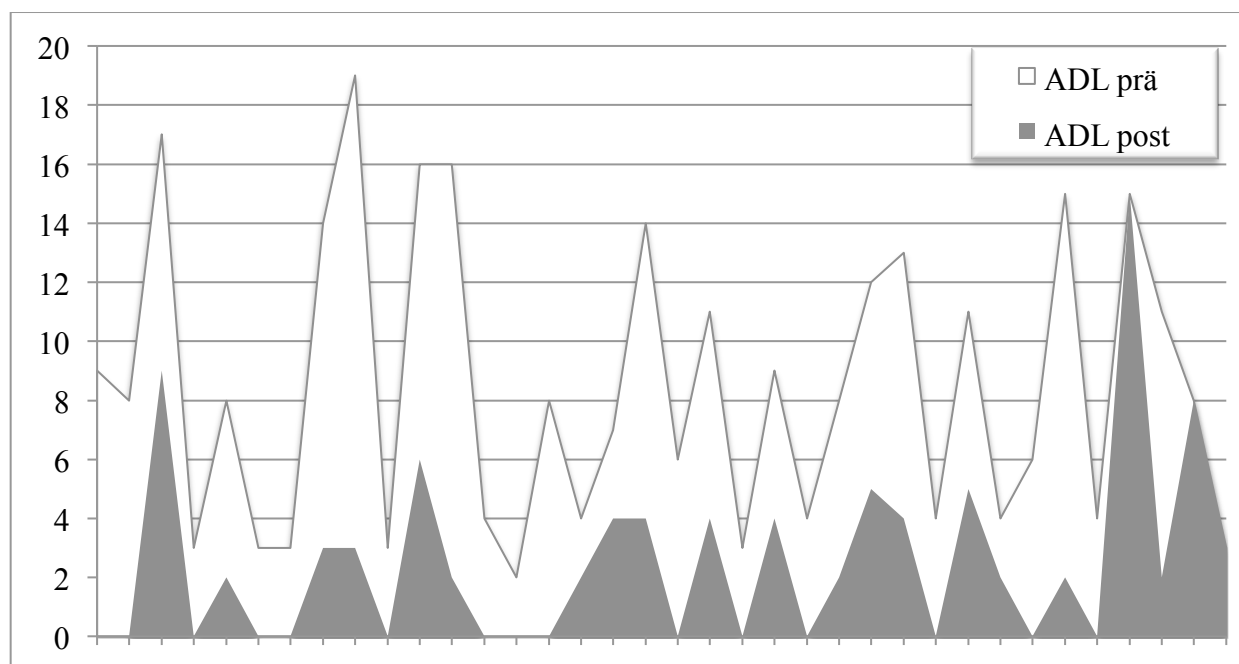


Abb. 5.8.0 Ausprägung ADL Score (y-Achse) präoperativ (weiß unterlegt), dazugehöriger postoperativer Status (grau unterlegt) des jeweiligen Patienten (x-Achse; $n = 35$)

Ergebnisse

Im Vergleich der Patienten, deren ADL Scores sowohl prä- als auch postoperativ bestimmt wurden, konnte ebenfalls eine signifikante Verkleinerung zwischen beiden Werten des ADL Scores nachgewiesen werden (ADL prä $8,63 \pm 0,83$ SEM; ADL post $2,60 \pm 0,55$ SEM; $p < 0,05$) (Abb. 5.8.1). Die Differenz zwischen diesen Werten lag bei $6,03 \pm 0,99$ Punkten.

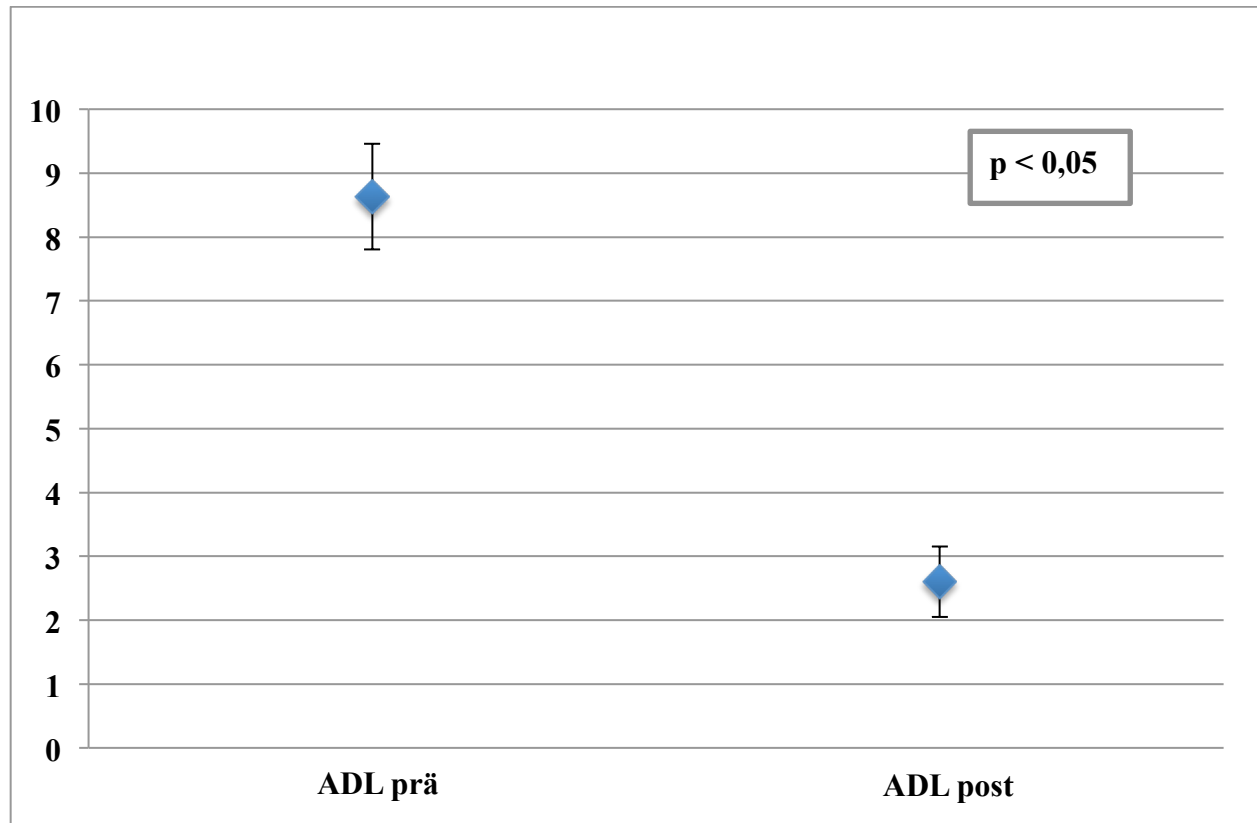


Abb. 5.8.1 Verteilung der Mittelwerte ADL prä vs. post mit entsprechender Standardabweichungen und Angabe des Signifikanzniveaus

Im Vergleich der ADL Scores innerhalb des Geschlechtes, konnte unter den Männern bei einem ADL prä von $6,48 \pm 0,99$ SEM ($n = 21$), einem ADL post von $2,31 \pm 0,75$ SEM ($n = 16$) und einer daraus resultierenden Differenz zwischen den Mittelwerten von $4,16 \pm 1,31$ eine signifikante Verringerung nachgewiesen werden ($p < 0,05$). Für das weibliche Geschlecht konnte ein ADL prä von $9,00 \pm 1,11$ SEM ($n = 21$) sowie ein ADL post von $2,84 \pm 0,80$ SEM ($n = 19$) und eine Differenz zwischen den beiden Mittelwerten von $6,16 \pm 1,40$ bestimmt werden, eine signifikante Verringerung des Ausgangswertes ($p < 0,05$). Unter der Betrachtung von ADL prä zwischen dem männlichen Geschlecht ($6,48 \pm 0,99$ SEM ($n = 21$)) und dem weiblichen Geschlecht ($9,00 \pm 1,11$ SEM ($n = 21$)) konnte kein signifikanter Unterschied dargestellt werden

Ergebnisse

($p = 0,10$), gleiches galt für ADL post (männliches Geschlecht $2,31 \pm 0,75$ SEM ($n = 16$); weibliches Geschlecht $2,84 \pm 0,80$ SEM ($n = 19$)), $p = 0,64$.

5.9 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag bei durchschnittlich 7,07 Tagen ($\pm 6,84$; Spanne 2 – 37; Median 5), wobei Männer durchschnittlich länger im Krankenhaus verweilten als Frauen, jedoch nicht signifikant (Männer $8,81 \text{ d} \pm 2,0$ SEM, $n = 21$; Frauen $5,48 \text{ d} \pm 0,71$ SEM, $n = 23$; $p = 0,11$). Ebenso ließ sich im Vergleich von Masaoka-Koga Stadium I vs. II kein statistisch signifikanter Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes zeigen (M I $7,71 \text{ d} \pm 2,05$ SEM, $n = 17$; M II $6,67 \text{ d} \pm 1,14$ SEM, $n = 27$; $p = 0,63$). Dennoch lagen Patienten mit einem Stadium II nach Masaoka-Koga im Durchschnitt einen Tag weniger ($1,04 \text{ d} \pm 2,16$) als Patienten im Stadium I nach Masaoka-Koga im Krankenhaus. Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen der OP-Dauer und dem Krankenhausaufenthalt hergestellt werden. Ausgehend vom Median (180 Minuten) wurden zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe deren OP bis einschließlich 180 Minuten andauerte verblieb durchschnittlich 6,78 Tage im Krankenhaus ($\pm 1,23$ SEM, $n = 27$), die Gruppe mit einer längeren OP-Dauer 7,53 Tage ($\pm 1,90$ SEM, $n = 17$) bei einem nicht signifikanten P-Wert von 0,73. Ein Vergleich beider OP-Verfahren war aufgrund der diesbezüglich unvollständigen Archivierung der tTHX Unterlagen nicht durchführbar.

6 Diskussion

6.1 Klinische Voraussetzungen zur Anwendung thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomien bei Thymomen

Die präoperative bildmorphologische Beurteilung des Thymus sowie der daran angrenzenden Strukturen sollte über eine CT-Thorax erfolgen.⁷⁴ Der Befund der CT ist dabei wegweisend und dient als Verfahren der Wahl. Eigenschaften des Thymoms wie die Größe, Beschaffenheit der Kapsel, Tumorstruktur, Infiltration in das umliegende Gewebe bzw. Organe, zusätzliche dem Tumor angrenzende Strukturen innerhalb des Mediastinums sowie das Vorhandensein von pathologischen Veränderungen des Lungenparenchyms, pleuralen Knoten bzw. mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen bis hin zu extrathorakal gelegenen Metastasen lassen sich somit optimal definieren. Diese radiologischen Informationen beeinflussen die weitere Therapie sowie die Wahl des chirurgischen Verfahrens zur Behandlung von Thymomen. Können folgende radiologische Kriterien erfüllt werden, wird die Indikation zur minimalinvasiven OP gestellt: das Vorhandensein einer gekapselten tumorösen Raumforderung im vorderen Mediastinum; der Ausschluss eines organüberschreitenden Wachstums durch Nachweis einer Fettschicht zwischen Tumor und angrenzender Struktur wie z. B. die V. brachiocephalica, das Herz oder die Lunge; Ausschluss eines organverdrängenden Wachstums; die Existenz von normalem Thymusgewebe.^{69,167} Eine vereinfachte Übersicht der Behandlungspfade bietet die Abb. 6.1.0. Vor-OPs im Bereich des Mediastinums sowie koronare Bypass-OPs wurden als limitierende Zustände für thorakoskopische Eingriffe gewertet.¹⁶⁸ Sivarajah et al. hingegen werteten vorangegangene Sternotomien, insbesondere bei kardiochirurgischen Eingriffen, weniger als Kontraindikation zur Anwendung roboterassistierter Verfahren.¹⁶⁹ Dies deckt sich mit unseren Erfahrungen, wenngleich die untersuchte Gruppe keine thorakalen Vor-OPs vorgewiesen hat. Kriterien für die Anwendung minimalinvasiver Verfahren mit Bezug auf die Tumorgöße sind in der Literatur nicht vorhanden. Toker et al. legten anhand ihrer Serie eine maximale Tumorgöße von 3,5 cm fest, um eine onkologische Resektion mit minimalinvasiven Techniken durchführen zu können.¹⁷⁰ Die mittlere Größe resezierter Tumoren der eigenen Studie lag bei 40,7 mm, bei einer Spanne von 10 bis 120 mm. Der alleinige Aspekt der Tumorgöße stellte in der eigenen Serie kein Kriterium für die Wahl des Verfahrens dar. Unserer Erfahrung nach lassen sich größere Tumoren in vereinzelt Fällen sogar leichter präparieren als kleinere. Vermutlich wachsen diese weniger infiltrativ als vielmehr verdrängend zu angrenzenden Strukturen.

Diesbezüglich sollten jedoch weitere Untersuchungen folgen. Zwischen der Tumorgröße und den Stadien der Masaoka-Koga Klassifikation konnte kein direkter Zusammenhang hergestellt werden. Dieser Hinweis lässt auf die Unabhängigkeit des Faktors schließen. Allerdings konnten mit durchschnittlich 171,3 Minuten signifikant kürzere OP-Zeiten für Tumoren ≤ 30 mm nachgewiesen werden. Die OP-Zeit für Tumoren > 30 mm verlängerte sich im Durchschnitt um 37,0 Minuten.

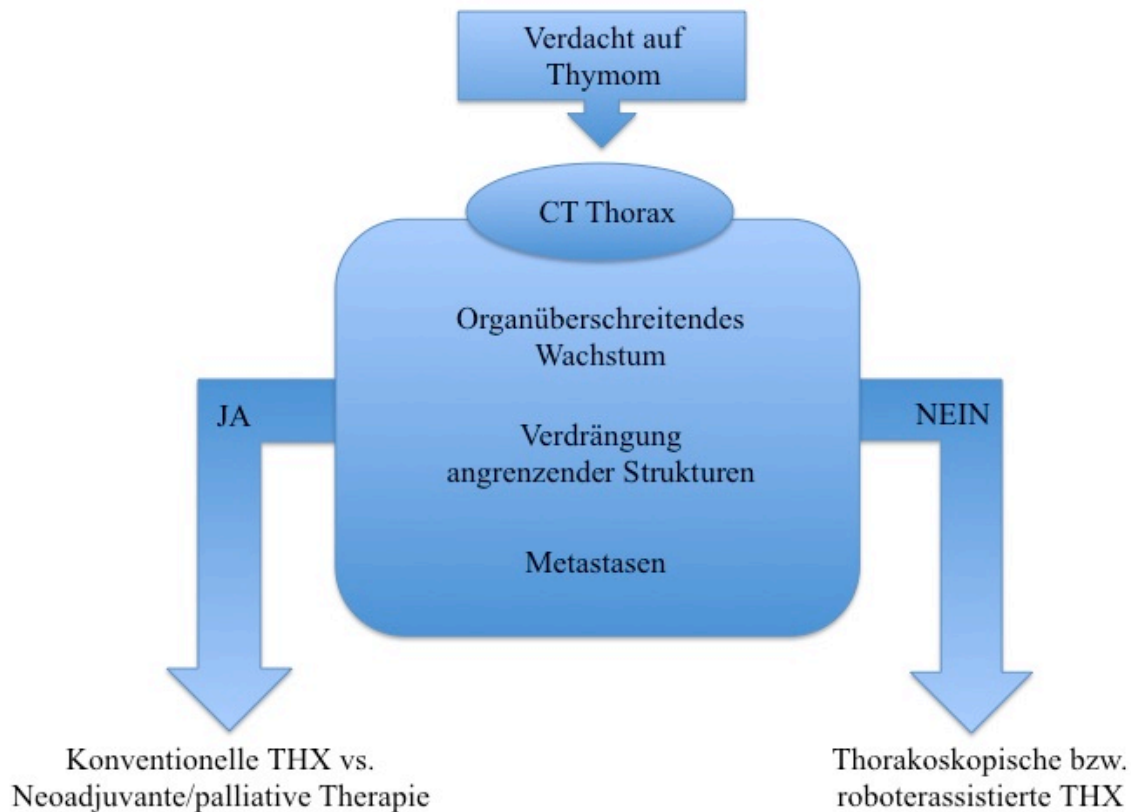


Abb. 6.1.0 *Behandlungspfad zur Therapie von Thymomen*

6.2 Minimalinvasive Techniken zur Resektion von Thymomen

Die anatomische Lage des Thymus im Mediastinum eröffnet dem Operateur verschiedene Zugangsmöglichkeiten. Die präoperative CT bietet Aufschluss über die Lage des Thymoms und kann somit wegweisend für den anzuwendenden Zugang sein.

Zielinski et al. führten anfänglich über die Kombination eines transzervikalen und subxiphoidalen Zugangs sowie zweier Inzisionen für das Videothorakoskop eine maximale THX

Diskussion

durch.^{171,172} Im Verlauf wurde bei Thymomen sowohl auf den transzervikalen Zugang, als auch auf eine thorakale Inzision verzichtet und lediglich über den subxiphoidalen Zugang mit querer Inzision von 4 – 7 cm und einer zusätzlichen rechtslateralen Inzision für das Videothorakoskop unter Elevation des Sternums thymektomiert. Aus Sicht dieser Arbeitsgruppe stellte dieser Zugang den am geringsten invasiven dar.¹⁷³ Kritisch anzumerken ist, dass die in dieser Arbeit angewandte solitäre thorakoskopische bzw. roboterassistierte Technik zur Thymektomie den Inzisionsgrad weiter reduzieren kann.

Deen et al. bevorzugten die rechtslaterale Resektionstechnik, welche zu Beginn der Lernkurve mit einer zusätzlichen zervikalen Inzision erfolgte. Dieser Zugang wurde bewusst gewählt um den Kontakt zum Herz und zur Aorta innerhalb des OP-Feldes zu vermeiden. Unerfahrenen Operateuren hingegen wurde, zum Erlangen der anatomischen Kenntnisse des linken Abschnittes des Mediastinums, die linkslaterale Präparation nahegelegt.¹⁶⁸ Diese Herangehensweise stellt für die eigene Arbeitsgruppe keinen Vorteil im Umgang mit der Thymektomie dar. Die anspruchsvolle Anatomie innerhalb des linken Hemithorax erfordert grundsätzlich einen hohen Grad an Erfahrung. Die direkte Visualisierung angrenzender anatomischer Strukturen wie z. B. das Herz, der linke N. phrenicus oder die V. brachiocephalica stellt ein wichtiges Element während der Thymektomie dar.

2012 beschrieben Schneider et al. in ihrer Serie Hybrid-OPs. Dabei wurden Thymome, die in der vorangegangenen präoperativen Diagnostik größer als 6 cm waren, zunächst roboterassistiert präpariert. Kontralateral, der Seite mit dem Tumorstadium, erfolgte anschließend über eine Thorakotomie die Resektion des Thymoms. Als vorteilhaft wurde hier die im Vergleich zur Thorakotomie deutlich leichtere Präparation des oberen Mediastinums mit Hilfe der Roboterassistenz erwähnt.¹⁷⁴ Die Arbeitsgruppe um Schneider unterstützt damit unseren, wenn auch nur schwer messbaren, subjektiven Eindruck. Größere Thymome stellen für minimalinvasive Präparationen kein zwingendes Hindernis dar. Vielmehr könnte sogar die Notwendigkeit des publizierten Zugangs zur kontralateralen Thorakotomie hinterfragt werden. Eine Reduzierung der Inzision durch eine zusätzliche kontralaterale minimalinvasive Präparation wäre denkbar. Unter den 56 thymektomierten Patienten dieser Studie wurde eine Hybridoperation durchgeführt. Dabei erfolgte eine beidseitige endoskopische Präparation. Ausschlaggebend für die Wahl des Zugangs war der in diesem Fall präoperative Nachweis der rechtsseitigen Lage des Tumors im Mediastinum. Zuerst erfolgte deshalb die rechtsseitige roboterassistierte und im Anschluss daran die linksseitige thorakoskopische Präparation. Auf eine linksseitige roboterassistierte Präparation wurde bewusst verzichtet. Das kontralateral angewandte thorakoskopische Verfahren galt lediglich verifizierenden Präparationen und stellte

Diskussion

für diesen Zweck das optimale Verfahren dar. Eine kontralaterale Positionierung des Robotersystems wäre nicht nur zeitaufwändiger, sondern auch aus ökonomischer Sicht, durch die erneute Verwendung steril verpackter Instrumente, nachteilig gewesen.

Weiterhin beschrieben Schneider et al. in ihrer Serie von 2012 einen Wechsel des operativen Zuganges von ursprünglich rechtslateral nach linkslateral und folgen damit den von dieser Arbeitsgruppe geäußerten plausiblen Kriterien zur Thymektomie bei prädominant linksseitiger Lage des Thymus. Dadurch konnte die Identifikation und der ständige Blick auf den linken N. phrenicus, das Herz sowie die V. brachiocephalica erfolgen.⁴⁵ Auf diese Weise wurde der rechte N. phrenicus von der V. cava superior verdeckt. Ebenso waren akzessorische Thymusareale im aortopulmonalen Fenster aus unserer Sicht von links besser zugänglich. In dieser untersuchten Serie wurden 55 der 56 Patienten über einen linkslateralen Zugang thymektomiert. In Fällen intraoperativ eingeschränkter Übersicht wie z. B. bei vermehrter perithymaler Fettansammlung erfolgte zur Verbesserung der Sicht die Insufflation von Kohlendioxid mit einem Druck von 7-8 mm Hg. Dies erfolgte nicht von vornherein, mit Ausnahme eines erhöhten BMI (Body-Mass-Index), bei jeder OP angewandt. Zuerst war die Resektion durch die allseitige Inzision der Pleura definiert worden. Die anschließende Insufflation von CO₂ hätte das OP-Feld vergrößert und die Dissektion erleichtert.

Unabhängig vom Zugangsweg ist die klinische Erfahrung des Operateurs ausschlaggebend. Toker et al. konnten anhand 211 zeitlich aufeinander folgenden tTHX nachweisen, dass sich mit zunehmender Anzahl an OPs signifikante Unterschiede in der Dauer der OP ergeben. Die durch die Anzahl an OPs erlangte Sicherheit führte zu einer Verkürzung der OP-Zeit ohne Einfluss auf die Morbidität. Vor der Anwendung des Verfahrens bei Thymomen empfiehlt die Arbeitsgruppe von Toker 70 tTHX bei Patienten ohne Nachweis eines Thymoms.¹⁷⁰ Deen et al. empfahlen für unerfahrene Operateure im Umgang mit roboterassistierten OPs eine ausgewählte Patientenklientel mit einer Tumorgröße kleiner 3 cm. Mit zunehmender Erfahrung könne eine entsprechende Anpassung erfolgen.¹⁶⁸

Die bis 1994 gesammelte chirurgische Expertise aus den aTHX bzw. sTHX diene als Grundlage für die Anwendung linkslateraler Techniken zur thorakoskopischen THX an der Charité.⁴⁶ Die für damalige Verhältnisse hohe Anzahl tTHX konnte 2003 die zu Beginn formal hohe Lernkurve im Umgang mit dem roboterassistierten Verfahren verringern. Die roboterassistierte linkslaterale THX hingegen stellt bis dato das Standardverfahren zur Resektion von lokal begrenzten Thymomen sowie individuell für fortgeschrittene Thymome an der Charité dar.

6.3 Vor- und Nachteile thorakoskopischer und roboterassistierter Thymektomien in der Behandlung von Thymomen

Die Präparation des Thymus im Bereich des oberen Mediastinums setzt insbesondere aufgrund der Nähe zu den angrenzenden Strukturen, wie z. B. dem Herzen, der V. cava superior bzw. der V. brachiocephalica als auch den Nn. Phrenici, eine ausgesprochene Expertise voraus.

Die tTHX ist ein etabliertes und schonendes Verfahren für Patienten mit MG und Thymomen. Endoskopische Systeme für minimalinvasive OPs gehören heutzutage zum Standard eines OP-Saales. Aufgrund ihrer Vielseitigkeit können sie in verschiedenen Fachbereichen zur Laparoskopie oder Thorakoskopie benutzt werden. Eine mobile Systemeinheit kann bei Bedarf in verschiedenen OP-Sälen zum Einsatz kommen. Eine interdisziplinäre Nutzung des Robotersystems ist ebenso möglich, ein Bewegen zwischen den Sälen hingegen kompliziert, weshalb ein Saal mit dem Robotersystem definiert werden muss. Für das Robotersystem werden spezielle Abdeckmaterialien benötigt. Zusätzlich sind die Instrumente nur begrenzt wiederverwertbar. Für thorakoskopische Instrumente wird lediglich ein Überzug für die Kamera benötigt, die Instrumente können in hausinternen Sterilisationsabteilungen gereinigt werden. Bei präoperativ unklaren Befunden kann die Thorakoskopie ohne großen Aufwand als diagnostisches Verfahren oder zur histopathologischen Gewebebegewinnung genutzt werden. Die begrenzte Beweglichkeit der starren Instrumente kann jedoch die Präparation der oberen Thymuspole, den Bereich um die V. brachiocephalica sowie den rechtslateralen Abschnitt des Thymus für THX erschweren. Ferner lässt sich insbesondere bei größeren Thymomen eine „no-touch“ Technik durch zusätzlich eingeschränkte Bewegungsradien nur erschwert umsetzen.¹⁷⁰

Die Weiterentwicklung minimalinvasiver Instrumente mit der Entwicklung roboterassistierter Verfahren führte zusätzlich zu einer Optimierung der Technologien auf dem Gebiet der Bildverarbeitung, -produktion sowie Datenverarbeitung. Die daraus resultierende Vergrößerung des OP-Feldes mit hochauflösender dreidimensionaler Darstellung kann, im Vergleich zum makroskopischen Bild der konventionellen OP als auch dem zweidimensionalen Bild bei der Thorakoskopie, aus Sicht dieser Arbeitsgruppe eine präzisere Präparation mit Schonung der angrenzenden Strukturen als auch des Thymoms erzeugen. Durch die Rotationsfähigkeit von 360° kann eine intraoperativ geringere Manipulation des Thymus entsprechend der von der ITMIG ausgesprochenen Empfehlung der „no-touch“ Präparationstechnik sowie eine präparatnahe, schonendere Dissektion erzielt werden.¹⁷⁵ Durch die Flexibilität der Instrumente kann gleichzeitig eine bessere Exploration des Situs erfolgen. Die Wahrscheinlichkeit der Verletzung des Thymoms und dessen Kapsel wird aus unserer Sicht dadurch verringert.

Diskussion

Weiterhin kann durch die beschriebene intrathorakale Beweglichkeit der Instrumente eine Präparation größerer Thymome einfacher ermöglicht werden. Diese Faktoren könnten die nachgewiesene bessere Radikalität bei der rTHX im Vergleich zur tTHX erklären.^{41,176,177} Wenngleich dies vorrangig bei Patienten mit einer MG anhand deren Remissionsrate bestimmt wurde, lässt sich daraus schließen, dass ebenso eine bessere Radikalität für Thymome erzielt werden könnte.

Im Falle eines fortgeschrittenen Tumorwachstums könnte sich eine minimalinvasive Präparation zum Schutz angrenzender Strukturen wie z. B. zur Dissektion des Präparates vom N. phrenicus oder die Präparation im oberen Mediastinum als vorteilhaft erweisen.¹⁷⁴

Ein weiterer Vorteil war die Filterung des natürlichen Tremors des Operateurs durch das Robotersystem, wodurch eine weitaus präzisere Präparation kleinster Strukturen ermöglicht werden kann. Das mangelnde taktile Feedback wurde anfangs generell für die Roboterchirurgie und in der Anwendung der rTHX kritisch beobachtet. Dieser theoretisch nachteilige Faktor hat sich in der praktischen Anwendung für alle Indikationen relativiert und nimmt einen unwesentlichen Einfluss auf die rTHX.

Nach wie vor ist die Diskussion des Kostenfaktors in seiner Bedeutung ubiquitär genannt. Ye wies nach, dass bei der rTHX im Vergleich zur tTHX knapp 50% höhere Krankenhauskosten verursacht werden, welche durch den Erwerb, die Instandhaltung sowie die spezielle Reinigung der Instrumente hervorgerufen wurden.¹⁷⁸ International bestehen verschiedene Modelle im Umgang mit den Mehrkosten. Die aufkommenden Zusatzkosten den Patienten in Rechnung zu stellen, stellt im deutschen Gesundheitswesen keine Grundlage dar. Aktuell werden die Zusatzkosten aus dem Budget der Klinik getragen. Für die Zukunft wäre denkbar, dass der nachweisliche wissenschaftliche Vorteil roboterassistierter Verfahren zu einer Kostenrückerstattung bzw. Kostenübernahme durch die Krankenkassen führt. Um die hohen Anschaffungskosten zu relativieren, ist eine multidisziplinäre Nutzung notwendig. Auf diese Weise kann eine höhere Auslastung des Robotersystems erfolgen.

Um die technischen Fertigkeiten des Robotersystems intraoperativ optimal auszuschöpfen, musste eine möglichst exakte Positionierung des „patient-side cart“ zum Patienten erfolgen. Zur Vermeidung intraoperativer Kollisionen der Instrumente mit dem Patienten, als auch zur Erzeugung maximaler Bewegungsfreiheit im Situs, war Absinken des Armes unter das Niveau des Tisches erforderlich.

Im Vergleich von 55 rTHX Patienten mit 60 tTHX Patienten wiesen Jun et al. keinen Nachteil für die rTHX nach. Die rTHX wurde als sicheres Verfahren mit besseren Eigenschaften in der Präparation der Gegenseite beschrieben.¹⁷⁹ Trotz einer ausgesprochenen Erfahrung aus

insgesamt 300 tTHX vollzog die Arbeitsgruppe von Jun anschließend einen Wechsel zur rTHX. Ähnliche Vorteile in der Präparation berichteten Ye et al. in einer Studie anhand von 21 rTHX sowie 25 tTHX Patienten mit einem M I. Zusätzlich beschrieben sie Vorteile für die rTHX mit kürzerer Drainageverweildauer sowie kürzerer Krankenhausaufenthaltsdauer.¹⁷⁸

Zur Vermeidung von Rezidiven sowie Erhöhung des erkrankungsfreien Überlebens war eine onkologische vollständige Resektion des kompletten Thymus inklusive des perithymalen Fettgewebes, ohne Läsion der Tumorkapsel ausschlaggebend. In Bezug auf Rezidive erwies sich die tTHX im Vergleich zu konventionell offenen Verfahren als nicht nachteilhaft.^{180,181} Die Streuung von Tumorzellen im Thorax nach tTHX bei Thymustumoren hinterfragt die Anwendung minimalinvasiver Verfahren bei Thymomen kritisch.¹⁸² Bei Einhaltung der Resektionsebenen unter Schonung der Kapsel sowie anschließender Positionierung des Präparates in einem Bergebeutel konnten keine Streuungen nachgewiesen werden.

Dennoch bestehen nur wenig aussagekräftige Langzeituntersuchungen größerer Gruppen nach rTHX bei Thymomen.^{48,183,184} Standardisierte Vorgehensweisen – entsprechend den Empfehlungen der ITMIG – sollen angewandt sowie die Ergebnisse des Langzeitrezidivs abgewartet werden, um aussagekräftige Daten von Thymomen eventuell auch aus Multizenterstudien zu erlangen.

6.4 Resektionsausmaß von Thymomen – Komplette Thymektomie versus Thymomektomie

Nicht nur bei der Wahl des OP-Verfahrens, sondern auch bei der Entscheidung über das Ausmaß der Resektion bei Thymomen bestehen in der Literatur verschiedene Auffassungen. Diskussionsgrundlage stellen dabei insbesondere Patienten mit einem Thymom ohne präoperativen Nachweis einer MG dar. Durch eine auf das Thymom begrenzte Resektion wird von manchen Autoren im Vergleich zur kompletten THX eine reduzierte Morbidität postuliert. Eine sogenannte Thymomektomie kann folglich, unter Erhalt des restlichen Thymusgewebes, das Risiko der intraoperativen Läsion z. B. des N. phrenicus oder der V. brachiocephalica minimieren.

Es konnte nachgewiesen werden, dass multiple Thymome innerhalb eines Präparates in ca. 2% der Fälle auftreten.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Dabei ließen sich histopathologisch hauptsächlich zwei Thymome mit meist identischer Morphologie, jedoch breiter Spanne des Thymomdurchmessers identifizieren. Vereinzelt konnten auch drei Thymome oder unterschiedliche WHO Stadien vorkommen.¹⁸⁵

Diskussion

Allerdings war eine ebenso mögliche Metastasierung innerhalb des Thymoms von multiplen Thymomen nicht endgültig zu unterscheiden. Unabhängig der Nomenklatur war der Nachweis multifokaler Thymome unterschiedlichster Größe ein Indikator für die komplette THX. Nur auf diese Weise konnte ein Verbleiben von Thymomen ausgeschlossen und somit eine Verbesserung der Prognose sowie eine Minimierung des Rezidivrisikos herbeigeführt werden.^{113,137,188,189}

Darüber hinaus bestand bei verbliebenem Thymusgewebe das Risiko der Entwicklung paraneoplastischer Syndrome wie die MG. Ito et al. beschrieben bei 3,3 % der Fälle – bei 13 von 394 Patienten – nach Entfernung des Thymoms eine postoperative MG ohne Nachweis einer präoperativen MG Symptomatik. Dabei konnte ein Vorteil für die Gruppe der Tumorresezierten (2,8 %) gegenüber der Gruppe der THX bei Thymomen (3,9 %) nachgewiesen werden.¹⁹⁰ Kondo et al. konnten bei 8 von 827 untersuchten Patienten mit einem Thymom ohne präoperative MG und einer daraus resultierenden Inzidenz von 0,97 % eine postoperative MG nachweisen. Bei Betrachtung der OP-Verfahren wurde dabei, im Vergleich der THX zur Thymomektomie, ein Vorteil für die Tumorsektion mit geringerer Ausbildung einer postoperativen MG bestimmt. Dennoch wurde eine komplette THX empfohlen, da die symptominduzierte Anticholinesterasetherapie und/oder die Steroidtherapie gute Ansprechraten erzielten.¹⁹¹ Zusätzlich könnten bei einer auf das Thymom reduzierten Resektion Lymphknotenmetastasen übersehen werden. Dies würde eine falsche Einordnung in ein zu niedrigeres Masaoka-Koga Stadium zur Folge haben. Dennoch tritt eine Lymphknotenbeteiligung bei Thymomen eher selten auf. Um die Entwicklung einer MG im postoperativen Verlauf zu vermeiden, sollte nach Nakajima et al. bei allen Patienten mit einem Thymom präoperativ der AChR-AK Status als Prädiktor erhoben werden. Bei erhöhtem Titer war demzufolge, unabhängig des Vorhandenseins einer MG Symptomatik, eine totale oder erweiterte THX indiziert.¹⁹²

Aus unserer Erfahrung ist die intraoperative Läsion angrenzender Strukturen bei entsprechender Expertise gering. Durch die Resektion des perithymalen Fettgewebes konnte die „no-touch“ Technik besser umgesetzt werden, sodass ein Schutz des Thymoms und dessen Kapsel resultierte. Dadurch ließ sich zusätzlich der Bewegungsradius der minimalinvasiven Instrumente vergrößern, was insbesondere bei größeren Thymomen nützlich war. Folglich stellte die komplette THX als en bloc Resektion bei Thymomen, unabhängig des MG Status, das Verfahren der Wahl dar.

6.5 Resektabilität und Langzeitüberleben von Thymomen nach thorakoskopischer bzw. roboterassistierter Thymektomie

Das Ziel jedes chirurgischen Verfahrens zur THX sollte die komplette Resektion des Thymus mit enthaltenem Thymom sowie des perithymalen Fettgewebes als sogenannte en bloc Resektion voraussetzen. Die Lage des Thymoms innerhalb des Thymus und somit zu den angrenzenden Strukturen ist individuell und variiert.

In zwei Fällen dieser Arbeit besaß das Thymom eine enge Lagebeziehung zum dorsalen Resektionsrand. Durch die Ultraschallschere bedingte thermische Koagulation bzw. Dissektion des dünn-schichtigen Bindegewebes zwischen Thymus und Perikard wurde eine mikroskopisch enge Lage des dorsalen Resektionsrandes zum Thymom erzeugt. Makroskopisch wurde dabei stets auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand zur Kapsel geachtet. Im Falle eines makroskopisch wandüberschreitenden Wachstums würde eine partielle Resektion des infiltrierten Perikards erfolgen. Diese beiden prekären Fälle stellen eine Diskrepanz zwischen dem Chirurgen, der eine makroskopische R0-Resektion erzeugte, und dem Pathologen, der einen artifiziellen Resektionsrand mit einem zu geringen Abstand zum Thymom – R1-Resektion – sichtete, dar. Der dabei beschriebene Resektionsstatus umfasst jedoch keine Läsion des Thymoms oder ein Verbleiben von Thymomresten im Situs. Beide Präparate wurden im M II klassifiziert. Eine Kapselintegrität war stets gegeben. Dennoch könnten prinzipiell auch mikroskopische „Thymominseln“ außerhalb des eigentlichen Thymoms zur Darstellung kommen. Diese wären jedoch selbst in einer minimalinvasiven OP nicht fassbar. Ähnliches schilderten Schneiter et al. bei denen der Pathologe trotz makroskopischer R0-Resektion bei 3 Patienten einen R1-Resektionsstatus diagnostizierte.¹⁷⁴ Beide Patienten mit einem R1 resezierten Thymom erhielten postoperativ eine Radiatio. Der Stellenwert der Resektion wurde durch eine geringere 10-Jahres-Überlebensrate bei einer R1-/R2-Resektion für alle Stadien des Thymoms von 20 – 72% im Vergleich zur R0-Resektion von 48 – 94% verdeutlicht.¹⁵⁹ Eine deutliche Differenzierung dieser Überlebensraten für R1 und R2 resezierte Thymome sollte jedoch erfolgen. Eine Vereinheitlichung eines vollständig gekapselten, aber randständig resezierten Thymoms und einem makroskopisch nicht komplett resezierten Thymoms ist widersinnig.

Über einen durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 51,9 Monaten (Spanne 1 – 210 Monate) kann in dieser Arbeit eine allgemeine 5-Jahres-Überlebensrate von 92,46 % (rTHX 92,84 %; tTHX 87,5 %) und eine thymomspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 100% erhoben werden. Die Tab. 6.5.0 stellt das 5-Jahres-Überleben aus verschiedenen Publikationen in Abhängigkeit des OP-Verfahrens über einen entsprechenden Zeitraum dar. Dabei ist das

Diskussion

thymomspezifische Überleben von 100% des eigenen Datensatzes ähnlich der anderen Publikationen. Die angegebene Multizenterstudie von Marulli beinhaltet dabei 39 Patienten aus der eigenen Arbeitsgruppe der Charité und stellt die erste große Studie rTHX bei Thymomen dar.⁴⁸ Zum Vergleich wurde durch Davenport et al. für Patienten mit einem Stadium I und II nach Masaoka-Koga, nach vollständiger THX, ein allgemeines 5-Jahres-Überleben von 89% bis 100% und 71% bis 95% beschrieben.¹⁹³

Tab. 6.5.0 Überblick verschiedener Verfahren zur THX mit Bezug auf das thymomspezifische Überleben unter Angabe des FU

Autoren	Patienten (n)	OP-Art	5-J-ÜL (%)	FU (mo)
Cheng et al. ¹⁶⁷	44	tTHX	100	34,6
Takeo et al. ¹⁰⁹	34	hVAT	100	65
Mussi et al. ¹⁸³	14	rTHX	100	14,5
Marulli et al. ⁴⁸	79	rTHX	97	40,0
Eigene Daten	56	tTHX/rTHX	100	51,9

5-J-ÜL – 5-Jahres-Überleben; hVAT – hybrid tTHX; n – Anzahl; mo – Monate

Bei allen untersuchten Patienten konnte ein Rezidiv ausgeschlossen werden. In anderen Publikationen wurde vergleichsweise eine Rezidivrate für Thymome unabhängig des Resektionsverfahrens von 0 – 30% beschrieben.^{73,102,110,112,129,137,194-197} Dennoch resümierten Gripp et al., dass ein Nachbeobachtungszeitraum bei resezierten Thymomen von 10 Jahren notwendig sei, um eine endgültige Aussage über das Auftreten von Rezidiven zu tätigen.¹⁹⁸

Trotz des verhältnismäßig kurzen Nachbeobachtungszeitraums ist aufgrund der geringen Morbidität, der vollständigen Resektion und der nicht vorhandenen thymomspezifischen Mortalität das OP-Ergebnis als positiv zu bewerten. Beide Verfahren stellen zum jetzigen Zeitpunkt ebenbürtige OP-Methoden zu konventionellen Verfahren dar. Eine weitere Überarbeitung des Datensatzes mit einem entsprechend längerem Nachbeobachtungszeitraum wird in den nächsten Jahren angeschlossen.

6.6 Die WHO und die Masaoka-Koga Klassifikation – angemessene Klassifikationen für jegliche Art von Thymomen?

Die WHO Klassifikation ist die am meisten genutzte und die von der ITMIG empfohlene Klassifizierung zur Beschreibung der Morphologie von Thymomen.⁹⁴ Nach ihrer Überarbeitung 2004 konnte in zahlreichen Publikationen die prognostische Relevanz der WHO Klassifikation unter Beweis gestellt werden. Dabei nahm mit fortgeschrittenem Stadium der WHO Klassifikation das Überleben sukzessive ab. Dennoch wurde die prognostische Aussagekraft angezweifelt, da für die Stadien A – B1 keine Veränderung im Überleben nachgewiesen werden konnte.^{91,117} Identische Ergebnisse konnten anhand der Daten dieser Arbeit berechnet werden. Die WHO Stadien A, AB und B1 wiesen, nach einem durchschnittlichen FU von 51,9 Monaten der Stichprobe, jeweils ein 100 %-iges Überleben auf. Ursache könnte zum einen, bei prinzipiell langem rezidivfreien Überleben von Thymomen, der nicht ausreichende Nachbeobachtungszeitraum sein. Dennoch lässt sich bei Betrachtung der Abb. 5.5.4.0 die ursprünglich beschriebene Tendenz mit Abnahme des Überlebens bei zunehmendem WHO Stadium erkennen, da diese für die Stadien B2 und B3 auf 77,7 % fiel. Andererseits könnten auch Übertragungsfehler in der Anwendung der pathologischen Kriterien zum Definieren der Stadien, z. B. durch unerfahrene Pathologen, entstehen.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Nach Überarbeitung der WHO Klassifikation durch die ITMIG wurden neue Kriterien erstellt die eine präzise Einteilung der meisten Thymome ermöglicht.⁹⁴ Einzelne Präparate die vom pathologischen Institut der Charité nicht eindeutig zu klassifizieren waren, wurden von einem pathologischen Referenzinstitut (Pathologisches Institut Universität Würzburg, Prof. Müller-Hermelink später Pathologisches Institut des Universitätsklinikums Mannheim der Universität Heidelberg, Prof. Marx) konsiliarisch begutachtet. Innerhalb dieser Arbeit konnte anhand von zwei Präparaten keine Einteilung in ein WHO Stadium A – B3 erfolgen. Ein Präparat wies demnach ein hochgradig regressiv verändertes Thymom auf, dessen Subtypisierung nicht möglich war. Lediglich das Vorhandensein eines „malignen Tumors“ konnte ausgeschlossen werden. Das zweite Präparat wurde nach Referenzbegutachtung als mikronoduläres Thymom mit lymphoiden Stroma gewertet. Der Terminus des mikronodulären Thymoms stellte keine neue Entität dar. Es wurde bereits in der Überarbeitung der WHO Klassifikation von 2004 als „ungewöhnliches“ Thymom definiert und somit außerhalb der eigentlichen Klassifikation gelistet. Beide Präparate erhielten zwar die histologische Diagnose eines „Thymoms“, jedoch nicht die Eigenschaften, um innerhalb der Stadien A – C nach WHO kategorisiert zu werden. Das Ziel der WHO

Diskussion

Klassifikation sollte die Vermeidung von Unstimmigkeiten zur Diagnosefindung unter Erzeugung plausibler Kriterien sowie Erhaltung der Prognostizierbarkeit sein.

Die am weitesten verbreitete Klassifikation von Thymomen zur Beschreibung des Wachstumsverhaltens ist die überarbeitete Klassifikation nach Masaoka-Koga. Mit dem Ziel der Vereinheitlichung zur besseren internationalen Zusammenarbeit im Umgang mit Thymomen wurde 2014 von der „International Association for the study of Lung Cancer“ (IASLC) und ITMIG begonnen eine TNM Klassifikation zu definieren. Diese TNM Klassifikation wurde in Anlehnung an die Masaoka-Koga Klassifikation auf Basis einer internationalen Datenbank zusammengestellt. T1 umfasst dabei entweder ein gekapseltes Thymom bzw. ein Wachstum des Thymoms in das mediastinale Fettgewebe (T1a) oder ein darüber hinaus reichendes Wachstum in die mediastinale Pleura (T1b). T2 beschreibt ein Wachstum des Thymoms in das Perikard. Bei einer T3 Kategorisierung muss eine Infiltration des Thymoms in die Lunge, die V. brachiocephalica, die V. cava superior, den Thorax und/oder den N. phrenicus vorliegen. Von einer T4 Kategorie wird bei einem Wachstum des Thymoms in die Aorta, die intraperikardiale A. pulmonalis, das Myokard, die Trachea und/oder den Ösophagus gesprochen. Für die Einteilung des Lymphknotenbefalls ist die Lokalisation befallener Lymphknoten zum Thymus entscheidend. N1 beschreibt den Nachweis positiver Lymphknoten im vorderen Mediastinum bzw. perithymisch, N2 hingegen tief zervikal oder thorakal gelegene Regionen. Die separate Metastasierung einzelner oder mehrerer pleuraler bzw. perikardialer Knoten beschreibt M1a. Für pulmonale Absiedlungen innerhalb des Parenchyms oder extrathorakal gelegene Herde wird eine M1b Kategorie definiert. Diese gilt ebenso für Lymphknoten außerhalb der beiden beschriebenen Lymphknotenkompartimente. Eine Veröffentlichung ist für das Jahr 2016 geplant.²⁰²

Die Masaoka-Koga Klassifikation und die WHO Klassifikation stellen zwei unabhängige prognostische Faktoren dar.^{92,101} Dennoch konnte innerhalb dieser Arbeit bei fortgeschrittenen Stadien der WHO Klassifikation auch vermehrt ein fortgeschrittenes Masaoka-Koga Stadium bestimmt werden. Allerdings ließ der aktuelle Datensatz keine statistisch belastbare Aussage zu. Die meisten Präparate konnten dem Stadium B2 nach WHO mit 35,2 % sowie dem Stadium II nach Masaoka-Koga mit 57,1 % zugeordnet werden. Ein Unterschied innerhalb der einzelnen Stadien beider Klassifikationen in Bezug zum thymomspezifischen Überleben ließ sich aufgrund einer fehlenden Mortalität nicht feststellen.

6.7 Besondere klinische Befunde bei Thymomen mit Rückschlüssen auf die Epidemiologie

Die in dieser Arbeit berechnete Geschlechterverteilung (29 Männer; 27 Frauen) bestätigt die mehrfach beschriebene nicht vorhandene Geschlechterprävalenz.^{48,170,183,198} In der Literatur wurde ein Erkrankungszeitraum zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr angegeben.^{59,65} Dieser deckte sich mit dem durchschnittlichen Erkrankungsalter der eigenen Arbeit das bei 54,6 Jahren lag. Ein exaktes Erkrankungsalter konnte jedoch aufgrund des individuellen, asymptomatischen Wachstumsmusters von Thymomen nicht bestimmt werden. Ungeachtet dessen war nach unserem Ermessen, aufgrund der absoluten OP-Indikation bei Thymomen, der Zeitraum zwischen der Diagnosestellung und der OP gering. Dass Thymome nicht ausschließlich in der fünften und sechsten Lebensdekade auftreten, konnte anhand der eigenen Arbeit durch den Nachweis eines Thymoms bei einem 14. jährigen Kind sowie bei einem 85. jährigen Rentner wiederlegt werden. Dies scheint ein klares Indiz für die Verbesserung der Diagnostik und der chirurgischen sowie der nicht-chirurgischen Therapie im Umgang mit Thymomen zu sein. Allerdings ließ sich weder aus den derzeitig publizierten Daten, noch durch das Statistische Bundesamt eine Aussage über die Inzidenz von Thymomen in Deutschland treffen. Die weitläufigste Angabe stammte aus einer Publikation von Engels et al. aus dem Jahr 2010 und bezog sich mit 0,13 auf 100.000 Einwohner/Jahr lediglich auf die Bevölkerung der USA.

Ebenso konnten keine Daten bezüglich des geschlechtsspezifischen Erkrankungsalters eruiert werden. In dieser Arbeit wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der OP zwischen den Geschlechtern nachgewiesen. Dabei traten Thymome bei Frauen mit 50,4 Jahren durchschnittlich 8,1 Jahre früher auf als bei Männern, die mit 58,5 Jahren erkrankten. Dieser geschlechtsspezifische signifikante Unterschied ließ weitere Berechnungen folgen. Dabei wurde für die Masaoka-Koga Klassifikation festgehalten, dass bei Frauen mit 49,4 Jahren, 11,1 Jahre signifikant früher ein Stadium I bestimmt wurde als bei Männern mit 60,5 Jahren. Für Männer hingegen schien, wenn auch nicht statistisch signifikant, das höhere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose ein Faktor für ein weniger fortgeschrittenes Stadium zu sein (60,5 Jahre M I vs. 56,9 Jahre M II). Eine ähnliche Tendenz, ebenfalls nicht statistisch signifikant, konnte für die WHO Klassifikation berechnet werden. Das junge Alter wies dabei für beide Geschlechter bevorzugt fortgeschrittene Stadien auf (Männer WHO Stadium B2/B3 55,5 Jahre vs. WHO Stadium A/AB/B1 59,1 Jahre; Frauen WHO Stadium B2/B3 48,7 Jahre vs. WHO Stadium A/AB/B1 52,7 Jahre). Weitere Untersuchungen der allgemeinen OP-Zeit, der OP-Zeit in Abhängigkeit der Masaoka-Koga Klassifikation, der allgemeinen Tumorgröße, der Tumorgröße

in Abhängigkeit der Masaoka-Koga Klassifikation sowie der WHO Klassifikation konnten geschlechtsspezifisch keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

6.8 Größe des Präparates und Dauer der Thymektomie

Die in dieser Arbeit untersuchte durchschnittliche Präparatgröße lag bei 188,2 mm bei einem durchschnittlichen Gewicht von 83,2 g sowie einer durchschnittlichen Tumorgöße von 40,7 mm. Dass bei zunehmender Präparatgröße und insbesondere Tumorgöße die intrathorakale Übersicht maßgeblich beeinflusst werden kann und somit minimalinvasive Verfahren limitiert, ist unumstritten. Ein Indikator dafür könnte die OP-Dauer darstellen. In dieser Arbeit konnte eine signifikante Verlängerung der OP-Zeit von 37,0 Minuten bei Thymomen nachgewiesen werden, die größer als 30 mm sind. Diese statistisch nachgewiesene Ausdehnung der OP-Zeit erscheint plausibel, ließ jedoch keine Rückschlüsse auf die interindividuelle Spannbereite der Thymome zu. Unabhängig der Größe kann jedes Thymom eine technisch anspruchsvolle Präparation erfordern, sodass große Schwankungen in der OP-Zeit resultieren können. Ein Vergleich der eigenen Daten mit anderen Publikationen wurde in Tab. 6.8.0 aufgestellt.

Tab. 6.8.0 Überblick von THX mit zugehörigem Tumordurchmesser und Operationsdauer

Autoren	Anzahl Patienten	OP-Art	OP t (min)	TD mm
Cheng et al. ¹⁶⁷	44	tTHX	194	77
Agasthian et al. ²⁰³	50	tTHX	---	50
Ye et al. ¹⁷⁸	25	tTHX	104	30
Ye et al. ¹⁷⁸	21	rTHX	96	29
Takeo et al. ¹⁰⁹	34	hVAT	219	52
Rückert et al. ³⁸	20	sTHX	113*	---
Eigene Daten	56	tTHX/rTHX	196	41

sTHX – transsternale THX; hVAT – Hybrid tTHX; * - bei Patienten mit MG

Die Sternotomie erwies sich in der Zusammenschau der jeweiligen Dauer der OPs sicherlich als ein schnelles Verfahren, jedoch wurde auch gleichzeitig eine höhere Morbidität beschrieben.^{38,204} Takeo et al. gaben unabhängig der Tumorgöße für tTHX eine durchschnittliche OP-Zeit von 219 Minuten an.¹⁰⁹ Die mittlere OP-Dauer lag in dieser Arbeit zusammengefasst bei 196,2 Minuten. Ein zeitlicher Vorteil in der OP-Zeit zwischen beiden Verfahren konnte der rTHX

zugesprochen werden, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied nachzuweisen (193,8 Minuten vs. 225,0 Minuten). Dennoch blieb zu berücksichtigen, dass die OP-Zeit für rTHX innerhalb dieser Arbeit nicht die reine Konsolenzeit widerspiegelte, sondern die komplette Schnitt-Naht-Zeit mit Auf- und Abbau des Roboters. Dies könnte die im Vergleich zur Arbeit von Ye et al. bestehende Differenz erklären.¹⁷⁸

6.9 Die Rolle der Myasthenia gravis bei Thymomen

Die Anzahl der Patienten die zusätzlich zum Thymom paraneoplastisch eine MG besaßen, lag in dieser Kohorte mit 82,1 % deutlich höher als die Vergleichsangaben in der Literatur (20 – 45%).¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ Ursächlich dafür könnte sein, dass das Kompetenzzentrum für Thoraxchirurgie ein integraler Bestandteil des zertifizierten, interdisziplinären Zentrums zur Behandlung der MG ist. Durch diese besondere Rolle wurde ein überproportional hoher Anteil an entsprechenden Patienten behandelt. Zur Objektivierung der Symptomatik der MG konnte anhand des Verlaufes des ADL Scores von prä- zu postoperativ der Erfolg der OP bezogen auf die MG quantifiziert werden. Die nachgewiesene signifikante Verbesserung der Symptomatik, welche sich anhand der Verringerung des postoperativen ADL Scores um durchschnittlich 6,03 Punkte zum präoperativen ADL Score berechnen ließ, unterstrich die Sinnhaftigkeit dieser OP wie sie auch in anderen Arbeiten unter Beweis gestellt werden konnte. Einen Auszug bietet dabei Tab. 6.9.0. Lucchi et al. unterstrichen, dass eine komplette Remission der MG nach THX bei einem Thymom eine bessere Prognose und somit ein besseres onkologisches Outcome verspricht.²⁰⁵

Tab. 6.9.0 Publikationen mit Bezug zur Entwicklung des ADL Scores nach THX

Autoren	Anzahl Patienten [n]	OP-Art	Verbesserung ADL Score präoperativ/postoperativ
Rückert et al. ³⁸	40	tTHX	6,0
Chang et al. ²⁰⁶	15	tTHX	5,3
Eigene Daten	35	tTHX/rTHX	6,0

Ursprünglich war die MG, aufgrund eines erhöhten perioperativen Risikos mit Anstieg der perioperativen Mortalität, als ein sich nachteilig auf das Outcome auswirkender prognostischer Faktor bei Patienten mit einem Thymom und einer MG gewertet worden.^{207,208} Dies konnte anhand der Daten dieser Arbeit widerlegt werden. Perioperativ konnte kein letales Ereignis

registriert werden. Vielmehr wurde die MG mittlerweile als prognostischer Faktor evaluiert.^{113,209,210} Aufgrund des langsamen Wachstumsverhaltens von Thymomen lag die Annahme nahe, dass bei Thymomen ohne eine MG verspätet klinische Symptome auftreten würden und somit eine Diagnose erst in fortgeschrittenen Stadien gestellt werden könnte. Durch die im Rahmen der MG Abklärung angewandten diagnostischen Verfahren wurden somit prinzipiell frühzeitige Stadien von Thymomen diagnostiziert.²¹¹ Die in dieser Arbeit errechneten Daten ergaben jedoch keinen signifikanten Unterschied für das Erkrankungsalter von Thymomen mit zusätzlicher MG (Thymom ohne MG 53,6 Jahre vs. Thymom mit MG 54,8 Jahre; $p = 0,89$). Entgegen der Annahme der aktuellen Literatur konnte anhand dieses Datensatzes die MG nicht als prognostischer Faktor zur Früherkennung von Thymomen gewertet werden.^{113,209,210} Die Patienten dieser Arbeit mit einem Thymom und einer MG besaßen vermehrt ein M II, Patienten mit einem Thymom ohne MG hingegen vermehrt ein M I. Das Masaoka-Koga Stadium wird eigentlich als prognostischer Faktor gewertet. Durch die Berechnungen muss anhand der Daten dieser Arbeit jedoch von einer durch die MG ausgehenden negativen Auswirkung auf das Outcome von Thymomen auszugehen sein.

6.10 Postoperative Myasthenia gravis bzw. Myasthene Krise nach Thymektomie bei Thymomen

Das Auftreten einer postoperativen MG bei Patienten ohne präoperativen Nachweis einer MG wurde in der Literatur mit einer Inzidenz von ca. 0,97 – 3,3 % beschrieben.^{190,191} Allerdings konnte keine Kausalität zwischen der THX und dem Auftreten der MG hergestellt werden. Ansätze einer thymombedingten Expression reifer T-Lymphozyten in die Peripherie mit Persistenz und späterer, verzögerter Produktion von Autoantikörpern wurden beschrieben.^{212,213} Weiterhin musste bei Patienten mit einem Thymom und einer MG die Entwicklung einer postoperativen myasthenen Krise berücksichtigt werden. Diese wurde als ausgeprägte respiratorische Funktionsstörung oder verzögerte postoperative Extubation beschrieben, welche länger als 24 Stunden andauert und durch eine MG bezogene Muskelschwäche bedingt ist.²¹⁴ Nach der THX wurden alle Patienten dieser Arbeit für mindestens einen Tag auf der Intensivstation überwacht. Lediglich ein Patient wurde aufgrund einer perioperativen Reanimation bei Kammerflimmern postoperativ nicht sofort extubiert. Bei allen weiteren Patienten erfolgte die Extubation bereits im OP-Saal. Aus einer Vielzahl von THX bestand in dieser Arbeitsgruppe der Eindruck, dass sich insbesondere bei Patienten ohne präoperativ ausgeprägte MG Symptomatik komplizierte Verläufe mit Ausbildung einer postoperativen

myasthenen Krise entwickeln können. In dieser Arbeit wurde ein Patient registriert der 2 Monate nach THX bei präoperativ milder MG Symptomatik an einer fortgeschrittenen myasthenen Krise mit Ausbildung einer respiratorischen Insuffizienz verstarb. Weiterhin wiesen 10 Patienten präoperativ ein Thymom ohne MG auf. Im FU konnte darunter keine MG Symptomatik registriert werden. Laut Chu et al. stellten insbesondere eine fortgeschrittene präoperative MG Symptomatik, postoperative Komplikationen wie Pneumonie, Pneumothorax oder ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), aber auch der Nachweis eines Thymoms entscheidende Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen myasthenen Krise dar.²¹⁵ Dies könnte wiederum die in dieser Arbeit errechnete Krankenhausaufenthaltsdauer von durchschnittlich 7,07 Tagen erklären. Um auf eine postoperative myasthene Krise rechtzeitig zu reagieren, wurde zurückhaltend mit der Entlassung der Patienten umgegangen. Dennoch war die Aufenthaltsdauer mit den in Tab. 6.10.0 aufgeführten Daten anderer Publikationen nahezu übereinstimmend. Im Vergleich der Dauer des Krankenhausaufenthaltes der eigenen Daten mit denen der Gruppe von Bachmann et al., die über eine Sternotomie resezierten, konnte bei den minimalinvasiven Verfahren eine kürzere Verweildauer nachgewiesen werden.²¹⁶

Tab. 6.10.0 Länge des Krankenhausaufenthalt (LOS) nach THX bei Thymom

Autoren	Anzahl Patienten	OP-Art	LOS d
Roviaro et al. ¹⁸²	22	tTHX	6
Cheng et al. ¹⁶⁷	44	tTHX	8
Bachmann et al. ²¹⁶	84	sTHX*	19
Takeo et al. ¹⁰⁹	34	hVAT	11
Mussi et al. ¹⁸³	13	rTHX	4
Eigene Daten	56	tTHX/rTHX	7

LOS – Krankenhausaufenthalt; hVAT – Hybrid THX; * - bei Patienten mit MG

6.11 Nachsorge von Thymomen nach Thymektomie

Thymome unterliegen nach der THX einem strikten Nachsorgeschema. Aufgrund des langsamen Wachstums von Thymomen ist auch bei Rezidiven bzw. Metastasen von einem inapparenten Wachstum auszugehen. Ähnlich der präoperativen Herangehensweise zur Beurteilung des Mediastinums sowie der angrenzenden Organe, ist für die postoperative Nachsorge die CT das Mittel der Wahl. Diese sollte Aufschluss über das Vorhandensein von Lokalrezidiven und/oder

Diskussion

Metastasen geben. Insbesondere zum Ausschluss von Metastasen scheint unserer Ansicht nach die CT, aufgrund der schnelleren Bildproduktion und somit Vermeidung von Atemartefakten, der MRT überlegen zu sein. Zu unspezifischen bzw. falsch positiven Befunden könnten narbige Veränderungen im Bereich der Resektionsebene führen.

Um den Verlauf nach THX zu beurteilen, empfiehlt die ITMIG im ersten Jahr nach der OP die Durchführung einer CT in halbjährlichen Abständen. Im weiteren Verlauf können diese Abstände auf ein jährliches Intervall erweitert werden.¹⁷⁵

Zusätzlich beobachteten Lucchi et al. bei Patienten nach Thymektomie ein schlechteres onkologisches Outcome, wenn die MG Symptomatik weiterhin besteht bzw. postoperativ eine medikamentöse Therapie notwendig ist. Deshalb sollte in diesen Fällen eine engere radiologische Nachsorge erfolgen.²⁰⁵

7 Zusammenfassung

Thymome stellen trotz ihrer geringen Inzidenz sowie ihres langsamen Wachstums die häufigste Entartung des Thymus dar. Aufgrund ihrer potentiell malignen Eigenschaften ist eine Resektion zwingend notwendig.

Anhand der präoperativen CT konnten Aussagen bezüglich der prädominanten Lage, Größe, Oberflächengegebenheit und Infiltration in angrenzende Strukturen oder Metastasen des Thymoms getroffen werden. Bei Nachweis eines lokal begrenzten Tumors ohne Anzeichen einer Infiltration erfolgte die tTHX bzw. rTHX. Insbesondere mit der rTHX konnte eine kapselschonende „no-touch“ Technik unter Mitnahme des angrenzenden perithymalen Fettgewebes als komplette THX – en bloc – umgesetzt werden. Ausschlaggebend dafür war vor allem die intrakorporale Beweglichkeit der Instrumente, welche eine Artikulation von 360° und somit eine diffizile Präparation des Thymus ermöglichte. Subjektiv stellten dabei im Vergleich zur tTHX insbesondere die Präparationen im Bereich der V. brachiocephalica, der oberen Thymushörner sowie größerer Thymome einen Vorteil dar. Eine festgeschriebene Tumorgöße, welche ein Hindernis für die Anwendung minimalinvasiver Verfahren darstellen könnte, konnte nicht bestimmt werden. Signifikante Unterschiede ließen sich in der OP-Zeit mit Bezug zur Tumorgöße darstellen. Aus Sicht dieser Arbeitsgruppe erwies sich die THX über einen linkslateralen Zugang als vorteilhaft. Aufgrund der prädominant linksseitigen Lage kann dadurch die Sicht auf angrenzende Strukturen gewahrt bleiben. Bei einer Verlagerung des Thymoms nach rechts kann alternativ eine rechtslaterale bzw. Hybrid-THX durchgeführt werden. Die komplette THX bei Thymom ohne MG wurde dabei gegenüber der Thymomektomie favorisiert. Multiple, makroskopisch nicht sichtbare Thymome innerhalb des Thymus können entfernt, Rezidive sowie eine MG bei verbliebenem Thymusgewebe vermieden werden. Unter den minimalinvasiven Techniken nimmt die Anwendung der roboterassistierten Technik weltweit sehr stark zu. Die Ergebnisse dieser Arbeit stellen unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage die größte Einzelerfahrung eines Zentrums dar.

Die Klassifizierung der Präparate erfolgte nach Masaoka-Koga und WHO. Diese dienten als prognostische Faktoren. Die Präparate wurden auf der entsprechenden vorgezeichneten ITMIG Maske aufgearbeitet. Nach der Übergabe des Präparates sowie initialer Aufarbeitung im Schnellschnittlabor kann ein direkter Austausch zwischen dem Chirurgen und dem Pathologen erfolgen. Rezidive konnten in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Das vollständige

Zusammenfassung

thymomspezifische Überleben aller Patienten innerhalb dieser Arbeit unterstrich die Effektivität beider minimalinvasiver Verfahren. Zusätzlich konnte eine signifikante Verringerung der MG Symptomatik nach THX nachgewiesen werden. Allerdings erwies sich die MG, entgegen den Angaben in der Literatur, nicht als positiver prognostischer Faktor. In der Untersuchung der Population fiel weiterhin eine Geschlechterprävalenz für das Erkrankungsalter auf. Frauen besaßen demzufolge in jüngeren Lebensjahren ein Thymom als Männer.

Zur Nachkontrolle von Thymomen empfahl die ITMIG im ersten Jahr nach THX halbjährliche, anschließend jährliche CT-Thorax Kontrollen durchzuführen.

Um aussagekräftigere Ergebnisse im Umgang mit Thymomen liefern zu können sind größere Serien notwendig. Unter Zusammenschluss von Thymom-Daten mehrerer Zentren konnte auf diese Weise wie in der Multizenterstudie von Marulli et al., in die ein Teil der Patienten dieser Arbeit mit einbezogen wurde, erste Ergebnisse geliefert werden. Dennoch sollten aufgrund des langen Nachbeobachtungszeitraumes zum Ausschluss von Rezidiven Nachuntersuchungen folgen.

8 Literaturverzeichnis

1. Blalock A. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus. JAMA 1941;18:1529-33.
2. Fanghänel J, Waldeyer A. Waldeyer Anatomie des Menschen: de Gruyter; 2003.
3. Frick H, Leonhardt H, Starck D. Spezielle Anatomie: Thieme; 1992.
4. Otto H. Pathologie des Thymus: Springer Verlag; 1998.
5. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, et al. [Minimally invasive thymus surgery]. Chirurg 2008;79:18, 20-5.
6. Jaretzki A, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;96:711-6.
7. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y. Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. Current procedures in thymectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:747-54.
8. Fukai I, Funato Y, Mizuno T, Hashimoto T, Masaoka A. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:1099-102.
9. Lavini C, Moran C, Morandi U, Schoenhuber R. Gland Pathology 2008.
10. Bloodworth JM, Hiratsuka H, Hickey RC, Wu J. Ultrastructure of the human thymus, thymic tumors, and myasthenia gravis. Pathol Annu 1975;10:329-91.
11. Dargemont C, Dunon D, Deugnier MA, et al. Thymotaxin, a chemotactic protein, is identical to beta 2-microglobulin. Science 1989;246:803-6.
12. Dardenne M, Savino W, Gagnerault MC, Itoh T, Bach JF. Neuroendocrine control of thymic hormonal production. I. Prolactin stimulates in vivo and in vitro the production of thymulin by human and murine thymic epithelial cells. Endocrinology 1989;125:3-12.
13. Janossy G, Prentice HG, Grob JP, et al. T lymphocyte regeneration after transplantation of T cell depleted allogeneic bone marrow. Clin Exp Immunol 1986;63:577-86.
14. Huber J, Chohnoky P, Zoethout HE. Congenital aplasia of parathyroid glands and thymus. Arch Dis Child 1967;42:190-2.
15. Markert ML, Boeck A, Hale LP, et al. Transplantation of thymus tissue in complete DiGeorge syndrome. N Engl J Med 1999;341:1180-9.
16. MILLER JF. Immunological function of the thymus. Lancet 1961;2:748-9.
17. Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1998;841:731-41.
18. Steinmann GG, Müller-Hermelink HK. Lymphocyte differentiation and its microenvironment in the human thymus during aging. Monogr Dev Biol 1984;17:142-55.
19. Rückert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;141:673-7.
20. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. Neurol Clin 1994;12:231-42.
21. Jolly F. Über Myasthenia gravis pseudoparalytica Berl Klin Wochenschr 1895:1-7.
22. Holdorff B, Wienau R. Geschichte der Neurologie in Berlin. Walter de Gruyter 2001.
23. Schumacher ED, J R. Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedow mit Myasthenie. Mitteilungen a d Grentgebiet d Medizin und Chirurgie 1913:746-65.
24. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. MYASTHENIA GRAVIS AND TUMORS OF THE THYMIC REGION: REPORT OF A CASE IN WHICH THE TUMOR WAS REMOVED. Ann Surg 1939;110:544-61.

25. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944;316-39.
26. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, Humphrey JG, Humphrey HE. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988;45:242-7.
27. Ferguson MK. Transcervical thymectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:105-15.
28. KEYNES G. Surgery of the thymus gland; second (and third) thoughts. *Lancet* 1954;266:1197-202.
29. KEYNES G. The history of myasthenia gravis. *Med Hist* 1961;5:313-26.
30. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-57.
31. Jaretzki A, Bethea M, Wolff M, et al. A rational approach to total thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1977;24:120-30.
32. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies--patient management. *Neurologist* 2003;9:77-92.
33. Rückert JC, Walter M, Müller JM. Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus median sternotomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1656-61.
34. Jurado J, Javidfar J, Newmark A, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:974-81; discussion 81-2.
35. Le Brigand H, Levasseur P, Miranda AR, Gaud C, Wojakowski I. [Surgical treatment of myasthenia by thymectomy. A report on 248 cases (author's transl)]. *Sem Hop* 1980;56:1502-5.
36. Landreneau RJ, Dowling RD, Castillo WM, Ferson PF. Thoracoscopic resection of an anterior mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg* 1992;54:142-4.
37. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1352-9; discussion 9-60.
38. Rückert JC, Sobel HK, Göhring S, Einhäupl KM, Müller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Endosc* 2003;17:711-5.
39. Yim AP. Video-assisted thoracoscopic resection of anterior mediastinal masses. *Int Surg* 1996;81:350-3.
40. Satava RM. Robotic surgery: from past to future--a personal journey. *Surg Clin North Am* 2003;83:1491-500, xii.
41. Rückert JC, Ismail M, Swierzy M, et al. Thoracoscopic thymectomy with the da Vinci robotic system for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:329-35.
42. Yoshino I, Hashizume M, Shimada M, et al. Thoracoscopic thymomectomy with the da Vinci computer-enhanced surgical system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:783-5.
43. Rückert J, Gellert K, B R, KM Eu, JM Ml. Thorakoskopische Thymektomie wegen Myasthenie bei Thymom. *Chirurg* 1996:55-7.
44. Rückert J, Gellert K, Einhäupl K, Müller J. Die thorakoskopische Thymektomie zur Behandlung der Myasthenia gravis. *Zentralblatt Chirurg* 1998:506-11.
45. Rückert JC, Czyzewski D, Pest S, Müller JM. Radicality of thoracoscopic thymectomy--an anatomical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:735-6.
46. Rückert JC, Gellert K, Müller JM. Operative technique for thoracoscopic thymectomy. *Surg Endosc* 1999;13:943-6.

47. Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1739-42.
48. Marulli G, Rea F, Melfi F, et al. Robot-aided thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma: a multicenter European study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1125-30.
49. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10:11-24.
50. Middleton G. The incidence of follicular structures in the human thymus at autopsy. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1967;45:189-99.
51. Wekerle H, Müller-Hermelink HK. The thymus in myasthenia gravis. *Curr Top Pathol* 1986;75:179-206.
52. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlöhner S, Nenninger R, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows Arch* 1997;430:355-64.
53. Rückert J, Ismail M, Swierzy M, Sobel H. Chirurgische Therapieverfahren bei Erkrankungen des Thymus. *Viszeralchirurgie* 2005; 40: 406–414 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York: Rückert, Jens; 2005:406 - 14.
54. Park SB, Kim HH, Shin HJ, Paik MH, Kim DB, Gong G. Thymic metastasis in breast cancer: a case report. *Korean J Radiol* 2007;8:360-3.
55. Demondion P, Validire P, Trédaniel J, Gossot D. Thymic metastasis from lung carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:848-9.
56. Kominato S, Nakayama T, Sato F, et al. Characterization of chromosomal aberrations in thymic MALT lymphoma. *Pathol Int* 2012;62:93-8.
57. Takeda S, Miyoshi S, Akashi A, et al. Clinical spectrum of primary mediastinal tumors: a comparison of adult and pediatric populations at a single Japanese institution. *J Surg Oncol* 2003;83:24-30.
58. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5:S260-5.
59. Stremmel C, Dango S, Thiemann U, Kayser G, Passlick B. Thymoma--incidence, classification and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:2090-5.
60. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-32.
61. Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 2002;94:3115-9.
62. Lévassieur P, Kaswin R, Rojas-Miranda A, N'guimbous JF, Merlier M, Le Brigand H. [Profile of surgical tumors of the mediastinum. Apropos of a series of 742 operated patients]. *Nouv Presse Med* 1976;5:2857-9.
63. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976;37:229-49.
64. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1419-23.
65. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schüller H, et al. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003;82:69-76.
66. Gripp S, Bölke E, Orth K. [Thymoma]. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:620-7.
67. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis* 2011;2011:474512.
68. Otto HF. *Pathologie des Thymus: Doerr, Seifert; 1984.*
69. Marom EM, Milito MA, Moran CA, et al. Computed tomography findings predicting invasiveness of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:1274-81.

70. Terzi A, Bertolaccini L, Rizzardi G, et al. Usefulness of 18-F FDG PET/CT in the pre-treatment evaluation of thymic epithelial neoplasms. *Lung Cancer* 2011;74:239-43.
71. Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer* 1996;73:882-6.
72. Sasaki M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al. Differential diagnosis of thymic tumors using a combination of 11C-methionine PET and FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1595-601.
73. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-13; discussion 14.
74. Marom EM. Imaging thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S296-303.
75. Inaoka T, Takahashi K, Mineta M, et al. Thymic hyperplasia and thymus gland tumors: differentiation with chemical shift MR imaging. *Radiology* 2007;243:869-76.
76. Takahashi K, Inaoka T, Murakami N, et al. Characterization of the normal and hyperplastic thymus on chemical-shift MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1265-9.
77. Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML. Tumors of the thymus. *J Thorac Imaging* 1999;14:152-71.
78. Rosado-de-Christenson ML, Galobardes J, Moran CA. Thymoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1992;12:151-68.
79. Buckley C, Newsom-Davis J, Willcox N, Vincent A. Do titin and cytokine antibodies in MG patients predict thymoma or thymoma recurrence? *Neurology* 2001;57:1579-82.
80. Graeber GM, Tamim W. Current status of the diagnosis and treatment of thymoma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:268-77.
81. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;42:424-44.
82. Bernatz PE, Khonsari S, Harrison EG, Taylor WF. Thymoma: factors influencing prognosis. *Surg Clin North Am* 1973;53:885-92.
83. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:119-49.
84. Kirchner T, Schalke B, Buchwald J, Ritter M, Marx A, Müller-Hermelink HK. Well-differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1153-69.
85. Suster S, Moran CA. Histologic classification of thymoma: the World Health Organization and beyond. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:381-92.
86. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991;68:1984-7.
87. Tsuchiya R, Koga K, Matsuno Y, Mukai K, Shimosato Y. Thymic carcinoma: proposal for pathological TNM and staging. *Pathol Int* 1994;44:505-12.
88. Ruffini E, Van Raemdonck D, Detterbeck F, et al. Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2011;6:614-23.
89. Müller-Hermelink HK, Marx A. Towards a histogenetic classification of thymic epithelial tumours? *Histopathology* 2000;36:466-9.
90. Müller-Hermelink HK, Marx A. Thymoma. *Curr Opin Oncol* 2000;12:426-33.
91. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-32.
92. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, et al. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1183-8.

93. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1134-40.
94. Marx A, Ströbel P, Badve SS, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol* 2014;9:596-611.
95. Suster S, Moran C. Problems in the classification of thymoma. *MINI-SYMPOSIUM: PATHOLOGY OF THE MEDIASTINUM. DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY* 16:5 2010:221-7.
96. Marx A, Rieker R, Toker A, Länger F, Ströbel P. Thymic carcinoma: is it a separate entity? From molecular to clinical evidence. *Thorac Surg Clin* 2011;21:25-31. v-vi.
97. Ritter JH, Wick MR. Primary carcinomas of the thymus gland. *Semin Diagn Pathol* 1999;16:18-31.
98. Walker AN, Mills SE, Fechner RE. Thymomas and thymic carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:250-65.
99. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg* 1978;25:91-8.
100. Wilkins EW, Castleman B. Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg* 1979;28:252-6.
101. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S304-12.
102. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
103. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 1994;44:359-67.
104. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1691-7.
105. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, Takita H. A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:3-5.
106. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:421-37.
107. Roviato G, Varoli F, Nucca O, Vergani C, Maciocco M. Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000;117:1179-83.
108. Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993;56:653-6.
109. Takeo S, Tsukamoto S, Kawano D, Katsura M. Outcome of an original video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for thymoma. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2000-5.
110. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-84; discussion 84-5.
111. Kondo K. Tumor-node metastasis staging system for thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2010;5:S352-6.
112. Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-7.
113. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-6.
114. Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. *J Surg Oncol* 1996;63:17-22.
115. Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:927-33.

116. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61:521-4.
117. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1501-9.
118. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 2004;44:369-79.
119. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, Cordier JF, van Schil P. Thymoma: a focus on current therapeutic management. *J Thorac Oncol* 2009;4:119-26.
120. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ, Johnstone PA. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:440-5.
121. 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;82:1797-801.
122. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1641-7.
123. Chen G, Marx A, Chen WH, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95:420-9.
124. Girard N, Lal R, Wakelee H, Riely GJ, Loehrer PJ. Chemotherapy definitions and policies for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1749-55.
125. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 2011;6:S1710-6.
126. Schmitt J, Loehrer PJ. The role of chemotherapy in advanced thymoma. *J Thorac Oncol* 2010;5:S357-60.
127. Highley MS, Underhill CR, Parnis FX, et al. Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol* 1999;17:2737-44.
128. Bonomi PD, Finkelstein D, Aisner S, Ettinger D. EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:342-5.
129. Park HS, Shin DM, Lee JS, et al. Thymoma. A retrospective study of 87 cases. *Cancer* 1994;73:2491-8.
130. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991;68:706-13.
131. Rea F, Sartori F, Loy M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:543-9.
132. Takahashi K, Yoshida J, Nishimura M, Nagai K. Thymic carcinoma. Outcome of treatment including surgical resection. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:494-8.
133. Lucchi M, Mussi A, Ambrogi M, et al. Thymic carcinoma: a report of 13 cases. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:636-40.
134. Ricci C, Rendina EA, Pescarmona EO, et al. Correlations between histological type, clinical behaviour, and prognosis in thymoma. *Thorax* 1989;44:455-60.
135. Kuo TT, Lo SK. Thymoma: a study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Muller-Hermelink system. *Hum Pathol* 1993;24:766-71.

136. Park MS, Chung KY, Kim KD, et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. *Ann Thorac Surg* 2004;78:992-7; discussion 7-8.
137. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84.
138. Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007;254:756-62.
139. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic disorders in thymoma patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:S143-7.
140. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121-7.
141. Rilling G, Tettenborn B. [Therapy of myasthenia gravis]. *Praxis (Bern 1994)* 2001;90:1350-4.
142. Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. *J Neurol* 1988;235:272-6.
143. Sanders DB, Scoppetta C. The treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12:343-68.
144. Vincent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody responses in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 1999;195:535-40.
145. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand* 2005;111:134-41.
146. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
147. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70:327-34.
148. Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol* 2007;171:893-905.
149. WALKER M. The treatment of myasthenia gravis. *Med Press* 1946;216:81-4.
150. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969;2:321-39.
151. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-810.
152. Sauerbruch F. Die Eröffnung des vorderen Mittelfeldraumes. *Beiträge zur klin Chirurgie* 1911;77:1-18.
153. Bulkley GB, Bass KN, Stephenson GR, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997;226:324-34; discussion 34-5.
154. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4:203-9.
155. Mulder DG. Extended transsternal thymectomy. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:95-105.
156. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:407-12.
157. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:509-26.
158. Müller-Hermelink HK, Marx A, Geuder K, Kirchner T. The pathological basis of thymoma-associated myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:56-65.

159. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1860-9.
160. Boonen A, Rennenberg R, van der Linden S. Thymoma-associated systemic lupus erythematosus, exacerbating after thymectomy. A case report and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1044-6.
161. Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol* 2006;135:405-7.
162. Ck Rao A, Nayal B, Manohar C. Pure red cell aplasia following thymothymectomy: a case report. *Malays J Med Sci* 2013;20:83-5.
163. Chen LP, Tsai JS, Lai WM, Yen LJ, Yu MS, Lin SJ. Myelodysplasia followed by Good's Syndrome: a unique manifestation associated with thymoma. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:236-40.
164. Filosso PL, Venuta F, Oliaro A, et al. Thymoma and inter-relationships between clinical variables: a multicentre study in 537 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:1020-7.
165. Fleisher J, Richie M, Price R, Scherer S, Dalmau J, Lancaster E. Acquired neuromyotonia heralding recurrent thymoma in myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2013;70:1311-4.
166. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52:1487-9.
167. Cheng YJ, Hsu JS, Kao EL. Characteristics of thymoma successfully resected by videothoracoscopic surgery. *Surg Today* 2007;37:192-6.
168. Deen S, Farivar AS, Louie BE. Thoracic techniques: robotic thymectomy for thymoma. *Indian J Surg Oncol* 2013;4:132-7.
169. Sivarajah M, Weksler B. Robotic-assisted resection of a thymoma after two previous sternotomies. *Ann Thorac Surg* 2010;90:668-70.
170. Toker A, Erus S, Ozkan B, Ziyade S, Tanju S. Does a relationship exist between the number of thoracoscopic thymectomies performed and the learning curve for thoracoscopic resection of thymoma in patients with myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:152-5.
171. Zieliński M. Technique of transcervical--subxiphoid-vats "maximal" thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Przegl Lek* 2000;57 Suppl 5:64-5.
172. Zieliński M, Hauer L, Kuzdzał J, et al. Technique of the transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic maximal thymectomy. *J Minim Access Surg* 2007;3:168-72.
173. Zielinski M, Czajkowski W, Gwozdz P, Nabialek T, Szlubowski A, Pankowski J. Resection of thymomas with use of the new minimally-invasive technique of extended thymectomy performed through the subxiphoid-right video-thoracoscopic approach with double elevation of the sternum. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;44:e113-9; discussion e9.
174. Schneiter D, Tomaszek S, Kestenholz P, et al. Minimally invasive resection of thymomas with the da Vinci® Surgical System. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:288-92.
175. Detterbeck FC. The international thymic malignancy interest group. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:589-93.
176. Freeman RK, Ascoti AJ, Van Woerkom JM, Vyverberg A, Robison RJ. Long-term follow-up after robotic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1018-22; discussion 22-3.
177. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, et al. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:730-5; discussion 5-6.

178. Ye B, Tantai JC, Li W, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:157.
179. Jun Y, Hao L, Demin L, Guohua D, Hua J, Yi S. Da Vinci robot-assisted system for thymectomy: experience of 55 patients in China. *Int J Med Robot* 2014.
180. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, 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;141:694-701.
181. Cheng YJ, Kao EL, Chou SH. Videothoracoscopic resection of stage II thymoma: prospective comparison of the results between thoracoscopy and open methods. *Chest* 2005;128:3010-2.
182. Roviario G, Varoli F, Nucca O, Vergani C, Maciocco M. Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology. *Chest* 2000;117:1179-83.
183. Mussi A, Fanucchi O, Davini F, et al. Robotic extended thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:e43-6; discussion e7.
184. Nakamura H, Taniguchi Y, Fujioka S, et al. First experience of robotic extended thymectomy in Japan for myasthenia gravis with thymoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60:183-7.
185. Mori T, Nomori H, Ikeda K, et al. Three cases of multiple thymoma with a review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:146-9.
186. Ishibashi H, Akamatsu H, Sunamori M. Multiple thymoma with myasthenia gravis: report of a case. *Surg Today* 2003;33:49-51.
187. Yoneda S, Matsuzoe D, Kawakami T, et al. Synchronous multicentric thymoma: report of a case. *Surg Today* 2004;34:597-9.
188. Mehran R, Ghosh R, Maziak D, O'Rourke K, Shamji F. Surgical treatment of thymoma. *Can J Surg* 2002;45:25-30.
189. Kondo K, Monden Y. Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1859-64; discussion 64-5.
190. Ito M, Fujimura S, Monden Y, et al. A retrospective group study on post-thymectomy myasthenia gravis. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1992;40:189-93.
191. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:22-5.
192. 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;86:941-5.
193. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86:673-84.
194. Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? *Ann Surg* 1996;224:219-24.
195. Mangi AA, Wright CD, Allan JS, et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1033-7.
196. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, LiVolsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1635-41; discussion 41-2.
197. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al. Pulmonary metastasis 12 years after resection of thymoma with microscopic capsule invasion. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:630-3.
198. Gripp S, Bölke E, Orth K. Thymoma. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:620-7.
199. Suster S, Moran CA. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol* 2005;22:188-97.

200. Verghese ET, den Bakker MA, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours--a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008;53:218-23.
201. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2328-34.
202. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposals for the N and M Components for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* 2014;9:S81-S7 10.1097/JTO.0000000000000291.
203. Agasthian T, Lin SJ. Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010;18:234-9.
204. Machens A, Busch C, Emskötter T, Izbicki JR. Morbidity after transsternal thymectomy for myasthenia gravis: a changing perspective? *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:37-40.
205. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:812-6; discussion 6.
206. Chang PC, Chou SH, Kao EL, et al. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy vs. extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis: a prospective study. *Eur Surg Res* 2005;37:199-203.
207. Shamji F, Pearson FG, Todd TR, Ginsberg RJ, Ilves R, Cooper JD. Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:43-7.
208. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497-537.
209. Casey EM, Kiel PJ, Loehrer PJ. Clinical management of thymoma patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:457-73.
210. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853-9.
211. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002;59:1844-50.
212. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2001;50:64-72.
213. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000;96:3872-9.
214. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004;24:75-81.
215. Chu XY, Xue ZQ, Wang RW, Tan QY. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1246-50.
216. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc* 2008;22:2470-7.

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung		Seite
3.6.2.0	CT des vorderen Mediastinums	20
3.6.3.2.0	En bloc Thymuspräparat auf ITMIG Folie	25
4.7.6.0	Konsole des da Vinci Systems	41
4.7.6.1	Da Vinci S System	42
4.7.6.2	Da Vinci Instrumentarium	42
4.8.0	ITMIG Folie ohne/mit Thymuspräparat	43
5.1.0	tTHX und rTHX pro Jahr an Charité insgesamt/Thymome	44
5.2.0	Erkrankungsalter, geschlechtsspezifisch	46
5.4.0	Allgemeines Überleben nach tTHX/rTHX an der Charité	49
5.4.1	Thymomspezifisches Überleben nach tTHX/rTHX an der Charité	50
5.5.4.0	Allgemeines Überleben von Thymomen nach WHO	54
5.5.5.0	Allgemeines Überleben von Thymomen nach Masaoka-Koga	55
5.5.8.0	Erkrankungsalter im Masaoka-Koga Stadium I, geschlechtsspezifisch	58
5.6.0	OP-Dauer rTHX nach Jahren	59
5.7.0	Schweregrad der MG nach MGFA	61
5.8.0	ADL Score prä- und postoperativ	62
5.8.1	Verteilung der Mittelwerte ADL prä vs. post	63
6.1.0	Behandlungspfad zur Therapie von Thymomen	66

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle		Seite
3.5.0	Überblick thymogener Tumoren	17
3.6.3.1.0	Vergleich der Klassifikationen von Thymomen	22
3.6.3.1.1	Subtypen des Thymuskarzinoms	23
3.6.3.2.0	Klassifikation nach Masaoka-Koga	24
3.7.1.0	Klinische Klassifikation der MG nach MGFA	30
4.6.2.0	Schema zur Berechnung des ADL Scores	36
5.1.0	Anzahl minimalinvasiver THX an der Charité	45
5.3.2.0	Verhältnis MG zu Thymomen nach Masaoka-Koga	48
5.3.2.1	Verhältnis MG zu Thymomen nach WHO	48
5.5.2.0	Resektionsstatus nach tTHX und rTHX	51
5.5.2.1	Resektionsstatus nach rTHX nach WHO und Masaoka-Koga	52
5.5.3.0	Thymome nach WHO und Masaoka-Koga	53
5.5.6.0	Verteilung WHO nach Masaoka-Koga	56
5.5.9.0	Erkrankungsalter nach WHO, geschlechtsspezifisch	58
6.5.0	Verschiedene THX mit Bezug auf thymomspezifisches Überleben	74
6.8.0	Verschiedene THX mit Tumordurchmesser und OP-Zeit	78
6.9.0	Überblick Entwicklung ADL Score nach THX	79
6.10.0	Länge Krankenhausaufenthalt nach THX bei Thymomen	81

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Inderhees, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Minimalinvasive Chirurgie in der Behandlung von Thymomen – klinische Erfahrung an der Charité - Universitätsmedizin Berlin“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

12 Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Eltern Marlis und Harry bedanken, Ihr habt mich stets in ausdauernd subtiler Manier an das „Ziel“ erinnert. Ohne Eure Unterstützung wäre das Alles nicht möglich gewesen. Ihr seid großartig!

Sandra – meine bessere Hälfte – Dir gilt überaus großer Dank! Deine kostbare Zeit und Nerven habe ich oft bis an die Grenzen strapaziert. Dennoch hast du mich unermüdlich unterstützt und mir die schwere Zeit des Schreibens stets versüßt.

Mareike, ohne Dich wäre ich statistisch am Ende gewesen. Deine Gelassenheit, mit der Du mir manchmal wiederholend statistische Grundlagen erklärt hast, beeindruckt mich sehr. Vielen Dank für Deine Erläuterungen!

Achim, danke dass Du die ersten Ausführungen der Arbeit in gewohnt kritischer Form hinterfragt hast.

Prof. Dr. med. K. Gellert, auch Ihnen möchte ich danken. Durch Sie konnte ich während meiner beruflichen Ausbildung wichtige klinische Zusammenhänge im Umgang mit der Erkrankung des Thymus sowie der Thymektomie erlangen.

Marc und Mahmoud, durch Euch wurde ich überhaupt auf das Thema aufmerksam. Vielen Dank, dass Ihr mich schnell in Euer Team aufgenommen habt.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. J. C. Rückert. Ihre Leidenschaft und Energie ist beeindruckend! Danke, dass Sie mich trotz der Entfernung nicht aufgegeben haben. Ihre aufmunternden und anregenden Worte haben mich vorangetrieben, mir neue Blickwinkel eröffnet und waren eine große Unterstützung.