

Pathologe 2016 · 37:412–424
 DOI 10.1007/s00292-016-0223-3
 Online publiziert: 24. August 2016
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.

Redaktion
 H.A. Baba, Essen



A. Marx¹ · C.-A. Weis¹ · P. Ströbel²

¹ Pathologisches Institut, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

² Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Thymome

Hintergrund

Die neue WHO-Klassifikation der Thymome hat die von Juan Rosai eingeführte „A-B3-Nomenklatur“ fortgeschrieben und die Trennung zwischen Thymomen und Thymuskarzinomen beibehalten [13, 27]. Das atypische Type-A-Thymom wurde als neue Variante des Typ-A-Thymoms eingeführt (Tab. 1).

Differenzierung und Autoimmunität.

Thymome sind epitheliale Tumoren, die sich wahrscheinlich von epithelialen Stammzellen des Thymus ableiten. Die meisten Thymome sind „organotypische“ Neoplasien mit thymusähnlicher Differenzierung, was sich in einer je nach Histotyp unterschiedlich starken intratumorösen Thymopoese mit Vorkommen unreifer T-Zellen zeigt. Diese Eigenschaft ist Grundlage der häufigen thymomassozierten Autoimmunerkrankungen, speziell der Myasthenia gravis [12]. Thymuskarzinome zeigen keine thymusähnliche Differenzierung und induzieren nur selten Autoimmunphänomene.

Tumorstadium. Das Stadium von Thymomen wird nach dem Masaoka-Koga-Systems (Tab. 2) angegeben [4]. Es trägt der Besonderheit von Thymomen Rechnung, häufig pleural (Stadium IVa), aber selten (1–3 %) lymphogen und hämatogen zu metastasieren (Stadium IVb). Bei Thymuskarzinomen sind Lymphknoten- und Fernmetastasen hingegen häufig (30 %). Die zukünftige TNM-Klassifikation soll diese Besonderheit von Thymomen berücksichtigen [5].

Epidemiologie. Thymome haben eine Inzidenz von ca. 2–4/10⁶/Jahr. Ihr Vorkommen überwiegt im Alter von 40 bis 70 Jahren, Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen (Tab. 3). Bei Kindern und Jugendlichen überwiegen Thymuskarzinome.

Ätiologie und molekulare Pathogenese.

Thymomursachen sind weitgehend unklar, familiäre und syndromale Fälle (z. B. hereditäres kolorektales Karzinom ohne Polyposis, engl. „hereditary non-polyposis colorectal cancer“, [HNPPCC]) die Ausnahmen [27]. Die Profile genetischer Zugewinne und Verluste [7, 20, 30] sowie die Mutation des *GTFI2*-Gens sind einzigartig und korrelieren mit dem Thymomtyp [21]. Prädiktive Marker fehlen bei Thymomen [11], speziell auch *KIT*-Mutationen, die einzigen prädiktiven Marker bei 5–10 % der Thymuskarzinome [23].

Therapie und Prognose. Die vollständige chirurgische Entfernung ist die entscheidende Therapie bei allen epithelialen Thymustumoren. Für inoperable, inkomplett resezierte oder rezidierte Thymome liegen Therapieempfehlungen vor [8]. Patienten mit Thymuskarzinomen (TC), nicht aber Patienten mit (weniger aggressiven) Thymomen können bei Therapieresistenz Kandidaten für eine Behandlung mit Multikinaseinhibitoren sein [8, 11, 26, 28]. Schlechte prognostische Parameter bei Thymomen sind die Masaoka-Koga-Stadien III und IV und die inkomplette Resektion. Der WHO-Thymomsubtyp ist als unabhängiger prognostischer Parameter umstritten; in den meisten Studien verhalten sich B2- und B3-Thymome aber

aggressiver als Typ-A-, -AB- und -B1-Thymome [22, 28]. Die Abgrenzung gegen TC ist klinisch relevant: die Prognose von TC ist schlechter; Lymphknotenmetastasen sind bei TC häufig (30 %), bei Thymomen selten (2 %); Fernmetastasen sind für TC typisch (50 %), pleurale Disseminierung für Thymome (bis 15 %); TC werden postoperativ unabhängig vom R-Status bestrahlt, während bei den meisten Typ-A-, -AB- und -B1- (evtl. auch B2-)Thymomen in den Tumorstadien I und II im Falle einer klaren R0-Situation die Indikation zur Strahlentherapie zurückhaltend gestellt wird [8].

Tab. 1 WHO-Klassifikation der Thymome

Tumortyp	ICD-O-Code
Thymome	
Typ-A-Thymom, einschließlich der atypischen Variante	8581/3 ^a
Typ-AB-Thymom	8582/3 ^a
Typ-B1-Thymom	8583/3 ^a
Typ-B2-Thymom	8584/3 ^a
Typ-B3-Thymom	8585/3 ^a
Mikronoduläres Thymom mit lymphoidem Stroma	8580/1 ^a
Metaplastisches Thymom	8580/3
Andere seltene Thymome	
Mikroskopisches Thymom	8580/0
Sklerosierendes Thymom	8580/3
Lipofibroadenom	9010/0 ^a

^aDiese Kodierungen wurden 2015 von der IARC/WHO [27] gegenüber 2004 geändert.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Masaoka-Koga-Stadieneinteilung, präzisiert von der International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG)^a [4]

Stadium	Kriterien
I	Makroskopisch und mikroskopisch komplett gekapselter Tumor
IIa	Mikroskopische transkapsuläre Invasion (≤ 3 mm)
IIb	Makroskopische transkapsuläre Invasion (mikroskopisch bestätigt > 3 mm) ins mediastinale Fettgewebe oder in Thymus; Verwachsung des Tumors mit der Pleura ^a oder dem Perikard ^b
III	Mikroskopisch bestätigte Infiltration in Nachbarorgane (Perikard, große Gefäße, Lunge ^c , mediastinale Pleura ^d , N. phrenicus ^e , N. vagus ^e)
IVa	Pleurale oder perikardiale Metastasierung
IVb	Hämatogene oder lymphogene Metastasierung

^aDie Einteilung wird traditionell auch für Thymuskarzinome benutzt.
^bDies gilt, wenn die Entfernung adhärenter Organe erforderlich ist, aber mikroskopisch keine Infiltration der Pleura oder adhärenter Organe besteht.
^cSowohl die Infiltration der äußeren Elastikaschicht der viszeralen Pleura als auch des Lungenparenchyms gelten als pulmonale Invasion.
^dInfiltration der Elastikaschicht oder deren Penetration gelten als Invasion.
^eAdhäsion allein reicht nicht aus.

Neuerungen in der aktuellen WHO-Klassifikation der Thymome

Malignitätsbewertung. Wichtigste konzeptionelle Änderung ist die Bewertung fast aller Thymomtypen als maligne Tumoren, was eine Anpassung der ICD-O-Code impliziert (■ Tab. 1). Ausnahmen bilden das „Mikronoduläre Thymom mit lymphoidem Stroma“, das „Mikroskopische Thymom“ und das Fibrolipoadenom, bei denen keine Todesfälle berichtet wurden.

Formulierung histopathologischer Diagnosen. Thymome zeigen in 20–50 % der Fälle mehr als ein histologisches Muster [15, 22]. Sie wurden bisher als „Kombinierte Thymome“ bezeichnet. Dieser Begriff soll nicht mehr verwendet werden [27]. Stattdessen wird die quantitativführende Thymomkomponente zuerst genannt, gefolgt von der oder den weiteren, jeweils kleineren Tumorkomponenten, deren Anteil(e) in 10 %-Schritten angegeben werden (z. B. WHO-Typ-B2-Thymom (60 %) neben Anteilen eines B1- (30 %) und B3-Thymoms (10 %)). Dieses Prinzip betrifft nicht WHO-Typ-AB-Thymome, die unabhängig vom Verhältnis lymphozytenreicher Areale zu lymphozytenarmen Arealen als AB-Thymome bezeichnet werden sollen (die Mitteilung WHO-Typ-A-Thymom (70 %) neben Anteilen eines B1-Thymoms (30 %)

wäre also falsch). Bei Thymuskarzinomen (TC), die aus mehreren Karzinomtypen bestehen, wird analog verfahren. Falls ein Tumor Anteile eines Thymoms und TC aufweist, beginnt die Diagnose immer mit der Karzinomkomponente (z. B. Plattenepithelkarzinom des Thymus [20 %] neben Anteilen eines B3-Thymoms [80 %]). Falls Tumoren Anteile eines „Kleinzellers“ oder großzelligen neuroendokrinen Karzinoms aufweisen, werden sie – analog zur Lunge – als „kombinierte kleinzellige Karzinome“ bzw. „kombinierte großzellige neuroendokrine Karzinome“ bezeichnet [13].

Zuschnitt von Thymomen. Angesichts der häufigen Tumorheterogenität soll mindestens ein Gewebestück pro Zentimeter des maximalen Tumordurchmessers untersucht werden [15].

Obligate und fakultative diagnostische Kriterien. Zur Verbesserung der Reproduzierbarkeit von Thymomdiagnosen werden in der neuen WHO-Klassifikation obligate und optionale Kriterien unterschieden. So sind „medulläre Inseln“ ein obligates Kriterium zur Diagnose von B1-Thymomen, aber ein optionales Merkmal bei B2- und AB-Thymomen.

Immunhistologie, molekulare Analysen. Nur in seltenen Fällen sind immunhistologische Analysen nötig (■ Tab. 4). So kann die Unterscheidung von Typ-A-

und -AB-Thymomen eine TdT-Färbung erfordern, um das Vorkommen mäßig zahlreicher unreifer T-Zellen als Hinweis auf ein AB-Thymom zu erkennen. Und eine Keratin- und p63/p40-Färbung können hilfreich sein, um Grenzfälle zwischen B1- und B2-Thymomen definitiv einzuordnen (Borderlinediagnosen sind in der neuen Klassifikation nicht vorgesehen). Andererseits bleibt die Unterscheidung zwischen B3-Thymomen und Thymuskarzinomen (TC) eine HE-basierte Diagnose, auch wenn ein epithelialer CD5+/CD117+-Immunphänotyp bei Fehlen von TdT+-Thymozyten Argumente für ein TC sind.

Typ-A-Thymome und „atypische Typ-A-Thymome“ (ICD-O-8581/3)

Definition. Typ-A-Thymome enthalten blande, spindelige oder ovaläre Tumorzellen, wenige oder keine unreifen T-Zellen und weisen meist niedrige Tumorstadien auf. „Atypische Typ-A-Thymome“ sind eine aggressive Variante, die in variabler Weise durch zytologische Atypien, Hyperzellularität, hohe Mitosezahl oder Nekrosen, letztere oft in Assoziation mit hohen Tumorstadien gekennzeichnet ist [13, 27].

Zu *epidemiologischen Befunden* und der *Stadienverteilung* s. ■ Tab. 3. Eine *klinische Besonderheit* ist die seltene Assoziation mit einer Myasthenia gravis.

Makroskopie. Typ-A-Thymome sind meist derb, gekapselt oder gut umschrieben mit Septen und Zysten auf der faszikulären Schnittfläche. Atypische Typ-A-Thymome sind oft schlecht umschrieben, reichen in Nachbarorgane und können Nekrosen und Metastasen aufweisen [10, 16].

Histologie, Immunhistologie, Molekularpathologie. Typ-A-Thymome weisen obligat spindelige oder ovaläre Zellen mit kleinen spindeligen oder ovalären Zellkernen, höchstens kleinen Nukleolen und feinem Chromatin auf. Polygonale Tumorzellen sind optional, können aber dominieren. Häufig finden sich in einem Tumor faszikuläre, storiforme, rosetten- und hämangioperizytomartige, glandu-

läre, glomeruloide und „pseudoendokrine“ Wachstumsmuster Seite an Seite. Hassall-Körperchen fehlen, perivaskuläre Räume, Mitosen und Apoptosen sind selten und (Komedo-)Nekrosen typisch für „atypische Typ-A-Thymome“ (▣ Abb. 1).

Typ-A-Thymome enthalten keine oder wenige unreife, bevorzugt mithilfe der TdT-Färbung darzustellende T-Zellen. Jede dichte Ansammlung unreifer T-Zellen oder deren mäßige Zahl in mehr als 10 % der auswertbaren Tumorfäche implizieren die Diagnose AB-Thymom (▣ Abb. 1). Typ-A-Thymome exprimieren im Epithel CK19, p63/p40 und fokal CD20, aber weder CD5 noch CD117. Strukturelle genetische Alterationen sind selten [7, 20, 30], während Typ-A-Thymome unter allen Thymomen am häufigsten (>80 %) Punktmutationen im *GTF2I*-Gen zeigen [21].

Differenzialdiagnosen

Kleine Biopsien mit dem histologischen Bild eines Typ-A-Thymoms können sich am Resektat als Komponente eines AB- oder mikronodulären Thymoms erweisen.

Seltene B3-Thymome können fokal Spindelzellareale aufweisen. In diesen Fällen sprechen perivaskuläre Räume und Hassall-Körperchen für ein B3-Thymom, während eine epitheliale CD20-Expression für ein Typ-A-Thymom typisch wäre.

Sarkomatoide Thymuskarzinome können ebenfalls aus Spindelzellen bestehen, zeigen aber deutliche Atypien, eine hohe mitotische Aktivität und gelegentlich eine CD5- und CD117-Expression.

Immunhistochemische Analysen können auch erforderlich sein, um Spindelzellkarzinome, Karzinometastasen, mesenchymale Tumoren (z. B. Synovialsarkome, solitäre fibröse Tumoren, inflammatorische myofibroblastische Tumoren, Nervenscheidentumoren), desmoplastische Melanome, Tumoren dendritischer Zellen und eine sklerosierende Mediastinitis abzugrenzen.

Pathologe 2016 · 37:412–424 DOI 10.1007/s00292-016-0223-3

© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

A. Marx · C.-A. Weis · P. Ströbel

Thymome

Zusammenfassung

Thymome sind seltene Tumoren, zählen bei Erwachsenen aber zu den häufigsten Neoplasien des Mediastinums. Sie zeigen eine enorme histologische Variabilität selbst innerhalb einzelner Entitäten und einzigartige biologische und genetische Veränderungen. Außerdem sind Thymome mit verschiedenen histologischen Mustern teilweise häufiger als manche „reinen“ Histotypen. Da keine einzelnen immunhistologischen und molekularen Marker zur eindeutigen Klassifikation zur Verfügung stehen, sind für die Erkennung mancher Thymome oft komplexe diagnostische Algorithmen unerlässlich. Deren verfeinerte Darstellung steht im Zentrum der

neuen WHO-Klassifikation der Thymome, die erstmals immunhistochemische Befundprofile zur besseren Reproduzierbarkeit der Klassifikation einführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die konzeptionellen und diagnostischen Neuerungen der neuen WHO-Klassifikation der Thymome darzustellen und Antworten auf therapierelevante differenzialdiagnostische Fragen zu geben.

Schlüsselwörter

Thymuskarzinom · WHO-Klassifikation · Histologisches Muster · Immunhistochemie · Differenzialdiagnose

Thymomas

Abstract

Thymomas are rare tumors but are one of the most common mediastinal neoplasms in adults and exhibit an enormous variability in histological, biological and genetic features. The morphological spectrum within a given entity is enormous and some tumors with histological patterns of more than one entity are more common than pure histological subtypes. Due to a lack of subtype-specific markers classification of thymomas often requires complex diagnostic algorithms. The refined presentation including the definition of obligatory and optional features and of di-

agnostic immunohistochemical profiles, is the focus of the new World Health Organization (WHO) classification of thymomas, aiming at improving diagnostic reproducibility. This review highlights novel aspects of the WHO classification of thymomas and addresses typical differential diagnostic challenges with a focus on diagnostic pitfalls.

Keywords

Thymic carcinoma · WHO classification · Histological patterns · Immunohistochemistry · Differential diagnosis

Prognose

Die 10-Jahres-Überlebensrate erreicht 80–100 % [17, 22, 28]. Überlebensraten von Patienten mit atypischen Typ-A-Thymomen wurden noch nicht berichtet.

Typ-AB-Thymome (ICD-O-8582/3)

Definition. AB-Thymome sind epitheliale Thymustumoren mit stark variierenden lymphozytenarmen (Typ A) und lymphozytenreichen (Typ-B-ähnlichen) Anteilen. Letztere sollten nicht als B1- oder B2-ähnlich subtypisiert werden.

Zu *epidemiologischen Befunden* und der *Stadienverteilung* s. ▣ Tab. 3. Eine Myasthenia gravis kommt in 20–40 %

der Fälle vor, auch andere Autoimmunerkrankungen sind häufig [12].

Makroskopie. Die meisten Fälle sind gut umschrieben [27]. Die Schnittfläche ist knotig mit hellen und derben (Typ A) sowie grauen, weicheren Typ-B-ähnlichen Arealen, die durch Septen getrennt sein können. Seltene „atypische Fälle“ können schlecht umschrieben und nekrotisch sein [10].

Histologie, Immunhistologie, Molekularbiologie. Die lymphozytenarmen Areale können das ganze histologische Spektrum von Typ-A-Thymomen zeigen. In Typ-B-ähnlichen Abschnitten sind die Tumorzellen meistens spindelig und ovalär, selten auch polygonal,

Tab. 3 Epidemiologische und klinische Befunde bei den häufigsten Thymomen [27]

	Häufigkeit (%) ^a	Alter (Jahre), Bereich (MW)	Geschlecht (m : w)	MG, Be-reich (MW)	Masaoka-Stadium				
					I (%)	II (%)	III (%)	IVa (%)	IVb (%)
Typ A	11,5 (3,1–26,2)	8–88 (64)	1:1,4	0–33 (17)	60	3	8	0,5	0,5
Typ AB	27,5 (15–43,0)	11–89 (57)	1:1,4	6–42 (18)	67	2	6	1	–
Typ B1	17,5 (5,9–52,8)	6–83 (50)	1:1,6	7–70 (44)	50	3	9	3	1
Typ B2	26,0 (8,0–41,1)	4–83 (49)	1:1	24–71 (54)	32	2	28	8	3 ^b
Typ B3	16,0 (3,4–35,1)	8–87 (55)	1:0,8	25–65 (50)	19	3	27	15	3 ^c
MNT	1,0	41–80 (65)	1,5:1	Selten	6	36	–	2	–
Meta-plastisches Thymom	<1,0	28–71 (50)	1:1	Sehr selten	7	1	8	–	–

^aMittelwert (Bereich), ^{b,c}Bereich 0–5 (B2) und 0–15 % (B3).
 MW Mittelwert, MG Myasthenia gravis, MNT mikronoduläres Thymom mit lymphoidem Stroma

Tab. 4 Immunhistologische Routinemarker, die bei der Typisierung und Differenzialdiagnose schwer klassifizierbarer Mediastinaltumoren nützlich oder erforderlich sind [27]

Marker	Zelluläre oder subzelluläre Zielstrukturen in Mediastinaltumoren
Keratine	Epithelzellen des Thymus, von Thymomen ^a , Thymuskarzinomen, neuroendokrinen und vielen Keimzelltumoren Seltene Sarkome, seltene dendritische Tumoren und viele Metastasen
Keratin 19	Epithelzellen des Thymus, von Thymomen ^a und Thymuskarzinomen
Keratin 20	Negativ im Thymus und in Thymomen, positiv in manchen thymischen Adenokarzinomen, Keimzelltumoren und Metastasen
P63	Kerne von Epithelzellen des Thymus, von Thymomen ^b und vielen Thymuskarzinomen Plattenepithelzellen in Keimzelltumoren, Metastasen und Zysten Tumorzellkerne primärer mediastinaler B-Zell-Lymphome
P40	Kerne von Epithelzellen des Thymus, von Thymomen und vielen Thymuskarzinomen Plattenepithelzellen in Teratomen, Metastasen und Zysten
TdT	Unreife T-Zellen im Thymus, in mehr als 90 % der Thymome ^c und in den neoplastischen T-Zellen T-lymphoblastischer Lymphome
CD5	Unreife T-Zellen im Thymus, in mehr als 90 % der Thymome und in vielen T-lymphoblastischen Lymphomen Reife T-Zellen im Thymus, in vielen Thymustumoren und in Lymphknoten Epithelzellen in 70 % der Plattenepithelkarzinome des Thymus ^d
CD20	Normale und neoplastische B-Zellen B-Zellen der Thymusmedulla, in medullären Inseln von B1- und B2-Thymomen und im Stroma mikronodulärer Thymome Epithelzellen (spindel/dendritisch) in 50 % der Typ-A- und -AB-Thymome
CD117	Epithelzellen in 80 % der Thymuskarzinome Mastzellen in vielen Thymustumoren Tumorzellen der meisten Seminome und gelegentlich von Melanomen

^aSelten zeigen Thymome einen Keratinverlust, behalten aber auch dann fast immer ihre p63/p40-Positivität [1]; Keratine sind hilfreich bei der Differenzialdiagnose von Thymomen, da nur B1-Thymome epithelzellarme Thymome sind.

^bHilfreich zur Erkennung des biphasischen Charakters metaplastischer Thymome.

^cHilfreich zur Unterscheidung von Typ-A- und -AB-Thymomen (nur letztere fokal oder diffus reich an TdT+-unreifen T-Zellen) und von B3-Thymomen und thymischen Plattenepithelkarzinomen (>95 % der B3-Thymome, <5 % der Karzinome enthalten (wenige) TdT+-T-Zellen).

^dCave: Adenokarzinome verschiedener Lokalisation und ihre Metastasen sind oft CD5(+).

allerdings mit kleinen Kernen und Nukleolen, sodass sie sich von Tumorzellen in Typ-B-Thymomen meistens unterscheiden. Medulläre Inseln sind selten. Die Übergänge zwischen Typ-A- und -B-ähnlichen Arealen können scharf (Abb. 2) oder verwaschen sein. Selten fehlen Typ-A-Areale; eine biphasische Architektur ist also für die Diagnose nicht obligat.

Immunhistochemisch erweisen sich auch lymphozytenreiche Areale bei Keratin- und p63/p40-Färbungen als epithelreicher als normaler Thymus. Eine fokale, epitheliale CD20-Expression findet sich in 40 % der Fälle. Septale Strukturen sind oft EMA-positiv (epitheliales Membranantigen). Die Lymphozyten sind ganz überwiegend unreif, proliferieren stark (Ki-67 > 90 %) und koexpressieren CD3, CD4, CD5, CD8 und TdT+ (Abb. 2). Strukturelle genetische Alterations sind häufiger als bei Typ-A-Thymomen [21, 19, 30], GTF2I-Mutationen aber vergleichbar prävalent (74–80 % [21]).

Differenzialdiagnosen

Die größte Schwierigkeit besteht in der Unterscheidung lymphozytenreicher AB-, B1- und B2-Thymome. In AB-Thymomen fallen die Epithelzellen im HE-Schnitt kaum auf und sind wie die Zellkerne überwiegend oval oder elongiert. Auch kleine Herde von Spindelzellen sprechen gegen ein B1- oder B2-Thymom, während Hassall-Körperchen ein AB-Thymom so gut wie ausschließen. Immunhistochemisch spricht Epithelzellreichtum (Keratine, p63/p40) gegen ein B1-Thymom, epitheliale CD20-Expression gegen ein B1- und B2-Thymom.

Die lymphozytenreichen Abschnitte in „mikronodulären Thymomen mit lymphoidem Stroma“ (MNT) sind epithelzellefreie Stromaareale, während die lymphozytenreichen Abschnitte biphasischer AB-Thymome immer epithelzellreich sind. Auch die lymphoiden Zellen beider Tumoren unterscheiden sich: Das Stroma von MNT ist arm an unreifen, TdT+-Thymozyten und reich an reifen T- und B-Zellen, während in AB-Thymomen fast alle lymphoiden Zellen TdT(+) sind. Allerdings weisen Typ-

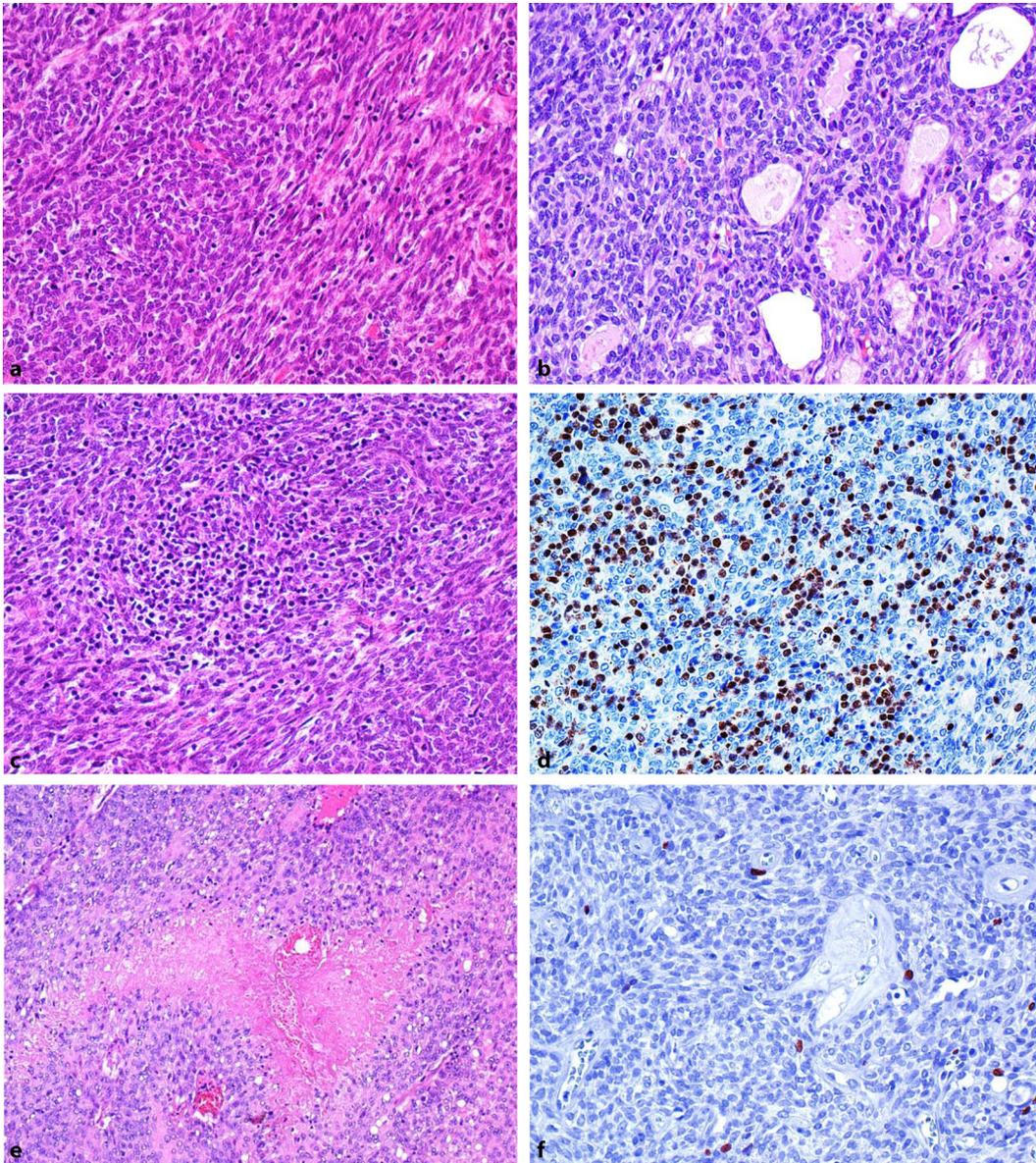


Abb. 1 ◀ WHO-Typ-A-Thymom. **a** Konventionelles Typ-A-Thymom mit einem Nebeneinander blander Spindelzellen (*rechts*) und kleiner polygonaler Zellen (*links*). **b** Typische Mikrozysten und einzelne Drüsen, die im Gegensatz zu perivaskulären Räumen keine Gefäße enthalten. **c** Fokal erhöhter Lymphozytengehalt, der zur Unterscheidung zwischen Typ-A- und -AB-Thymom eine immunhistologische TdT-Bestimmung erfordert. **d** Mäßiggradige Dichte an unreifen TdT(+)-T-Zellen; wenn in mehr als 10 % der untersuchten Tumorfäche eine solche mäßiggradige Dichte an TdT(+)-T-Zellen nachweisbar ist, sollte die Diagnose AB-Thymom gestellt werden. **e** Komedonekrose, deren Vorkommen charakteristisch für ein atypisches Typ-A-Thymom ist. **f** Ein niedriger Ki-67-Index (<2 % in den Epithelzellen) ist für konventionelle Typ-A-Thymome typisch, schließt aber ein atypisches Typ-A-Thymom nicht aus. (a–c, e HE-Färbung, Vergrößerung 100:1; d, f Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 100:1)

A- oder -AB-Thymome häufig MNT-Anteile auf [25].

Zur Unterscheidung von Typ-A- und mäßiglymphozytenreichen -AB-Thymomen s. oben im Abschn. „Typ-A-Thymom“.

Prognose

Die Rate des 10-Jahres-Überlebens liegt bei über 80 % [17].

Typ-B1-Thymom (ICD-O-8583/3)

Definition. B1-Thymome gleichen dem Neugeborenthymus in Bezug auf die hohe Zahl unreifer T-Zellen und die

geringe Zahl epithelialer Zellen ohne epitheliales „clustering“. Das „organoid“ Nebeneinander dominierender kortikaler Abschnitte gegenüber medullären Arealen ist ein obligates Merkmal. Hassall-Körperchen kommen optional vor.

Zu *epidemiologischen Befunden* und der *Stadienverteilung* s. **Tab. 3**. Eine Myasthenia gravis kommt in 30–50 % der Fälle vor, andere Autoimmunerkrankungen sind selten (5 % [12]).

Makroskopie. Die oft großen (>10 cm) Tumoren sind meist gut umschrieben, die Kapsel ist oft derb, die Schnittfläche

weich, grau und durch Septen in größere Knoten unterteilt [27].

Histologie, Immunhistologie, Molekularpathologie.

Im HE-Präparat zeigt sich eine großlobuläre, durch wenige Septen gekennzeichnete Architektur. Dunkle, kortikal differenzierte Areale dominieren gegenüber helleren „medullären Inseln“ (MI), die obligat sind, während Hassall-Körperchen in 50 % der Fälle vorkommen (**Abb. 3**). Anders als im normalen Kinderthymus grenzen MI oft an Septen und die Tumorkapsel. Per definitionem ist die Zahl epithelialer Zellen in B1-Thymomen *nicht* höher als im normalen Thymus, und Epithelzellclus-

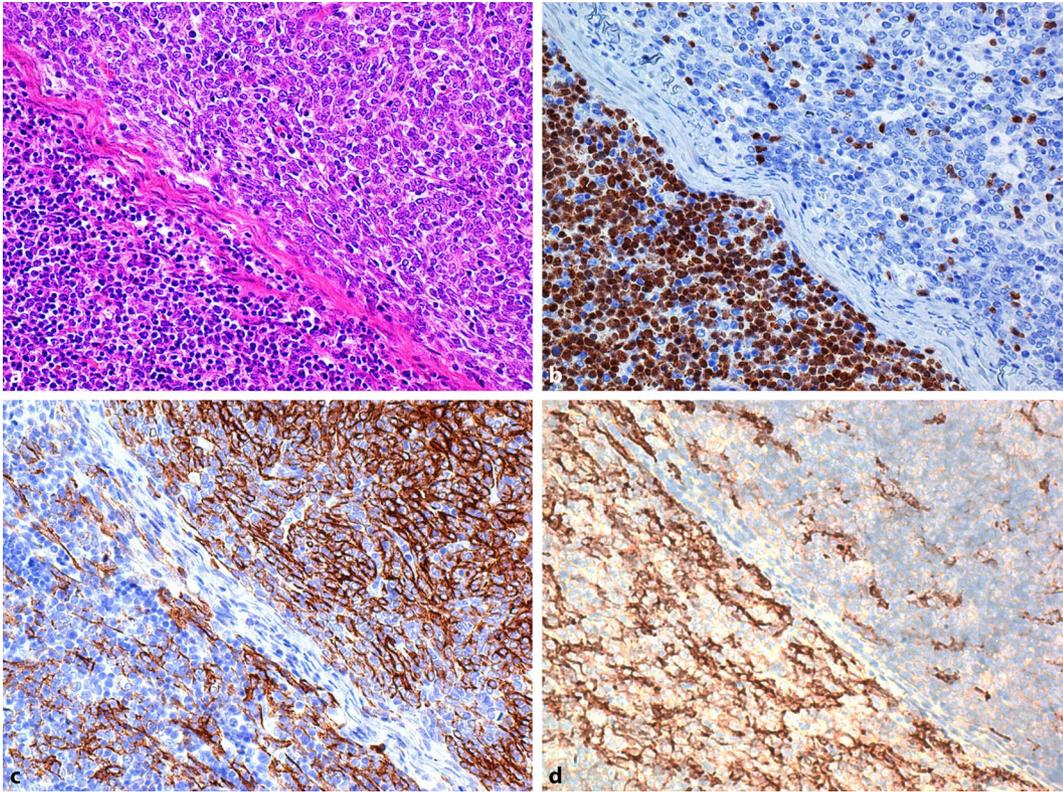


Abb. 2 ◀ WHO-Typ-AB-Thymom. **a** Klassische biphasische Architektur mit scharf voneinander getrennten lymphozytenarmen Spindelzell- und lymphozytenreichen Arealen. **b** Die lymphoiden Zellen in den lymphozytenreichen Arealen sind unreife, TdT(+)-T-Zellen. Auch kleinste Herde unreifer T-Zellen mit einer so hochgradigen Zelldichte („crowding“) implizieren die Diagnose AB-Thymom. **c** Keratinexpression (AE1/3) in den lymphozytenreichen und -armen Arealen. **d** Epitheliale CD20-Expression in Zellen mit spindelzelliger und dendritischer Morphologie, keine rundzellige CD20(+)-B-Zellen. (a HE-Färbung, Vergrößerung 100:1; b–d Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 100:1)

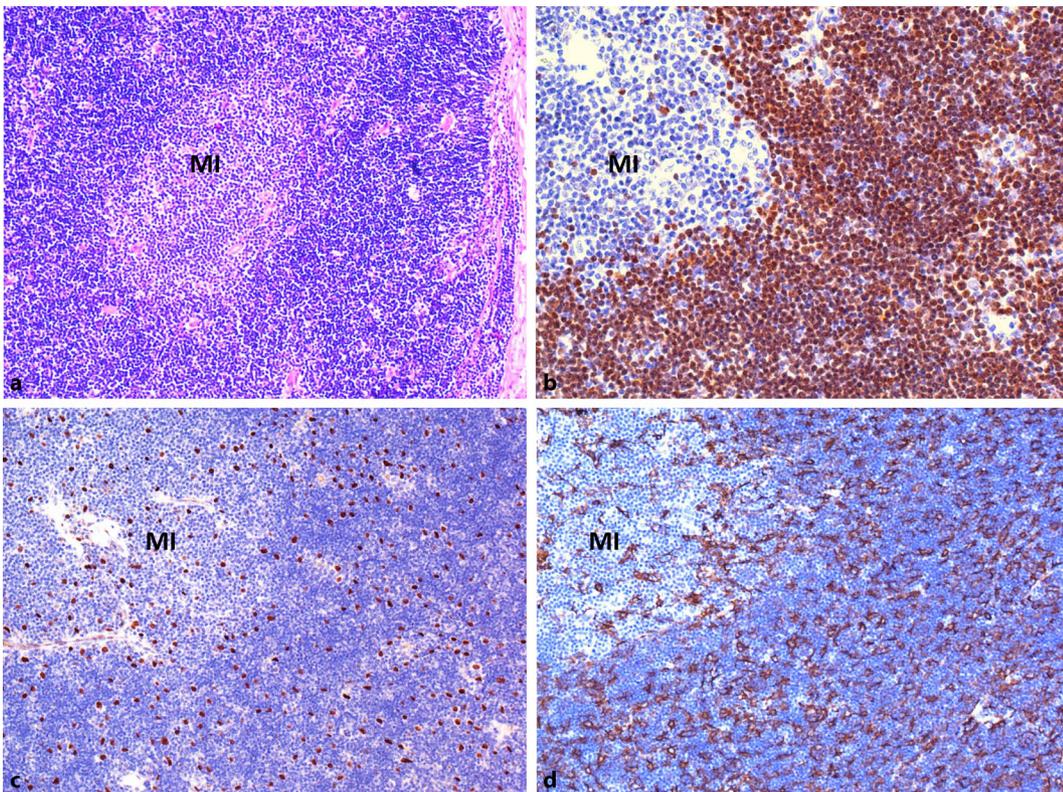


Abb. 3 ◀ WHO-Typ-B1-Thymom. **a** Obligate organoide Architektur mit Überwiegen (dunkler) kortikaler Areale neben obligaten, heller imponierenden „medullären Inseln“ (MI, hier ohne Hassall-Körperchen). **b** Konfluierende TdT-Expression in kortikalen Abschnitten. **c** P63-Expression in wenigen, überwiegend einzeln liegenden Epithelzellkernen im kortikalen Areal und der MI. **d** Lockeres Netz aus Keratin(AE1/3)-positiven Epithelzellen in kortikalen und medullären Abschnitten. (a HE-Färbung, Vergrößerung 50:1; b–d Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 100:1)

ter (3 oder mehr aneinander grenzende Tumorzellen) kommen außerhalb der subkapsulären und perivaskulären Regionen nicht vor. Die Tumorzellen selbst sind nicht spindelig, sondern polygonal oder dendritisch, ihre vesikulären Kerne können klein bis groß sein und mehr oder weniger prominente Nukleolen aufweisen.

Immunhistologisch sind B1-Thymome die einzigen epithelzellarmen Thymome, deren AE1/3(+)-, CK19(+)-, p40(+)-, CD20(-)-Tumorzellen ein lockeres Netz bilden. Hochproliferationsaktive CD3(+)-TdT(+)-kortikale Areale sind scharf von CD3(+)-TdT(-)-MI abgegrenzt (■ **Abb. 3**). In MI ist der Ki-67-Index niedrig (<20 %), TdT(+)-unreife Zellen fehlen oder sind selten, während fast immer CD20(+)-B-Zellen sowie in ca. 50 % der Fälle AIRE(+)-Epithelzellen und Desmin(+)-Myoidzellen nachweisbar sind. Genetische Alterationen sind seltener als in B2- und B3-Thymomen [7, 18], *GTF2I*-Mutationen kommen in 32 % der Fälle vor [21].

Differenzialdiagnosen

Im Gegensatz zum Normalthymus (einschließlich der „Reboundhyperplasie“ nach Absetzen einer Chemo- oder Kortikosteroidtherapie) und der nur makroskopisch auffälligen „echten Thymushyperplasie“ sprechen für ein B1-Thymom:

- ausgeprägtes Überwiegen kortikaler gegenüber medullären Abschnitten,
- periseptal oder perikapsulär gelegene MI,
- fehlende Hassall-Körperchen.

Immunhistologische Befunde, einschließlich eines Ki-67-Index von nahe 100 %, helfen hingegen differenzialdiagnostisch nicht. In kleinen Biopsien ist die Unterscheidung manchmal unmöglich und eine klinisch-pathologische Korrelation unentbehrlich.

Lymphozytenreiche AB-Thymome mit Vorkommen von MI sind am zumindest herdförmigen Vorkommen von Spindelzellen, einem obligat dichten AE1/3(+)-Epithelzellnetz und in 50 % der Fälle an einer epithelialen, spindel-

lig oder dendritisch wirkenden CD20-Expression erkennbar.

B2-Thymome unterscheiden sich von B1-Thymomen durch die unphysiologisch hohe Zahl von Tumorzellen, die meistens auch Cluster aus 3 oder mehr zusammenhängenden Zellen bilden.

T-lymphoblastische Lymphome (T-LBL) fallen oft durch den klinischen Kontext auf: jüngere Patienten mit Ergüssen, Fieber und fehlender Myasthenie. Histologisch imponieren atypische, leicht vergrößerte, oft apoptotische, TdT(+)-Blasten, die das Keratin(+)-Epithelzellnetz und die kortikomedulläre Struktur des Thymus aufheben und mediastinales Fettgewebe infiltrieren. Immunohistochemisch zeigen die Tumorzellen gegenüber normalen, ebenfalls hochproliferativen kortikalen Thymozyten nur in 60–70 % abnorme Phänotypen: Antigenverluste z. B. für CD1a, CD4, CD8 und CD5 und/oder eine abnorme Expression von NOTCH1 und/oder LMO2 [14]. In ca. 80 % der T-LBL mit normalem, kortikalem Immunphänotyp sind molekulare Klonalitätsanalysen hilfreich. Selten entstehen T-LBL in Thymomen [6].

Prognose

Die 10- und 20-Jahres-Überlebensraten liegen bei 85–100 % [17].

Typ-B2-Thymom (ICD-O-8584/3)

Definition. B2-Thymome sind an unreifen T-Zellen reiche Tumoren, die aus polygonalen oder dendritischen Epithelzellen bestehen. Deren Zahl ist höher als in B1-Thymomen und Normalthymi. Spindelzellen fehlen. Medulläre Merkmale sind gegenüber B1-Thymomen abgeschwächt [24].

Zur *Epidemiologie und Stadienverteilung* s. ■ **Tab. 3**. Eine Myasthenia gravis kommt in 50 % der Fälle vor, andere Autoimmunerkrankungen (z. B. eine Hypogammaglobulinämie) sind selten (5 % [12, 22]). Pleuraergüsse und Einflusstauungen sind häufiger als bei A-, AB- und B1-Thymomen.

Makroskopie. B2-Thymome sind oft mit umgebenden Strukturen verwach-

sen und nur teilweise gekapselt, ihre festen, weißlichen Schnittflächen sind oft partiell nekrotisch, hämorrhagisch und zystisch.

Histologie, Immunhistologie und Molekularpathologie.

Charakteristisch sind kleine Tumorläppchen, die durch fibröse Septen voneinander abgegrenzt sind. Zahlreiche Lymphozyten zwischen den Tumorzellen vermitteln im HE-Präparat obligatorisch den Eindruck eines „blauen Tumors“. Auch die Invasionsfront zeigt gut umschriebene, kohäsive Tumorformationen. Optional sind perivaskuläre Räume mit Palisaden von Tumorzellen und seltene, im HE-Präparat blass imponierende medulläre Inseln mit oder ohne Hassall-Körperchen. Intratumoröse Lymphfollikel sind bei Myasthenia gravis (MG) typisch. Die Tumorzellen liegen einzeln oder in Clustern aus 3 oder mehr sich berührenden Tumorzellen, ihre Zahl ist höher als in B1-Thymomen und Normalthymi. Die rundlichen, scharf konturierten Tumorzellkerne zeigen ein vesikuläres Chromatin und prominente Nukleolen. Vierzig Prozent der B2-Thymome weisen kleinere B3- oder B1-Komponenten auf (■ **Abb. 4**).

Immunhistologisch sind die Tumorzellen positiv für AE1/3, CK5/6 und p40/p63, aber negativ für CK20 und CD20. Die Lymphozyten sind ganz überwiegend TdT(+)-unreife, proliferationsaktive (Ki-67 > 90 %) T-Zellen, die CD1a, CD3, CD5, CD4 und CD8 koexprimieren. Genetische Alterationen sind seltener als in B3-Thymomen, überlappt aber bei Verlusten von 6q25,2–q25,3 und 3p und Zugewinnen von 1q [7, 18]. Zweiundzwanzig Prozent zeigen *GTF2I*-Mutationen [21].

Differenzialdiagnosen

B1-Thymome zeigen einen geringeren, thymusähnlichen Gehalt an Tumorzellen ohne Clusterbildung. Der für B2-Thymome typische kleinlobuläre Aufbau ist bei B1-Thymomen selten. B3-Thymome sind lymphozytenarm.

T-LBL weisen auch TdT(+), aber atypische Lymphoblasten auf, die das Keratin(+)-thymische Epithelzellnetz destru-

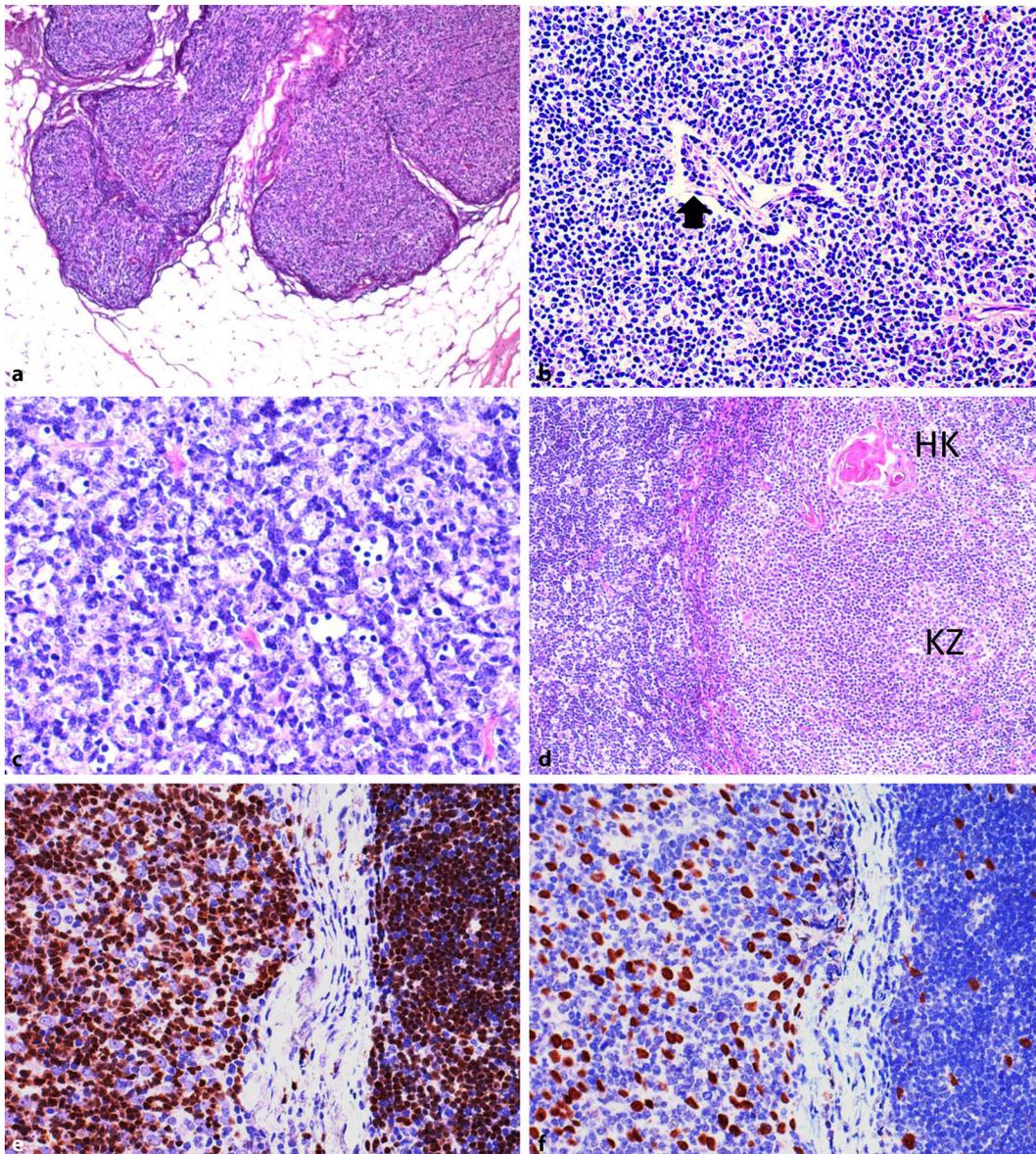


Abb. 4 ◀ WHO-Typ-B2-Thymom. **a** Typischer lobulärer Aufbau und plumpe Vorwachsen an der Invasionsfront eines in der HE-Färbung (obligat) blau imponierenden Tumors. **b** Blau imponierender, lymphozytenreicher Tumor mit prominentem, perivaskulärem Raum (Pfeil). **c** Im Vergleich zum (kindlichen) Normalthymus deutlich zu zahlreiche Epithelzellen mit vesikulären Zellkernen und Nukleolen zwischen zahlreichen Lymphozyten. **d** B2-Thymom mit nichtoblongater medullärer Insel mit Hassall-Körperchen (HK) und einem Lymphfollikel mit Keimzentrum (KZ); Lymphfollikel sind oft ein Hinweis auf das Vorliegen einer Myasthenia gravis. **e, f** Heterogenes Thymom mit Anteilen eines WHO-Typ-B2-Thymoms (jeweils links) und B1-Thymoms (jeweils rechts); mehr unreifere, TdT(+)-T-Zellen in der B1-Komponente (**e**); vermehrt vorkommende und teilweise in Clustern liegende p63(+)-Epithelzellkerne in der B2-Komponente (**f**). (**a** HE-Färbung, Vergrößerung 50:1; **b, d** HE-Färbung, Vergrößerung 100:1; **c** HE-Färbung, Vergrößerung 400:1; **e** und **f** Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 400:1)

ieren. Keratin(-)-Thymome können daher zu Fehldiagnosen verleiten [1]. Falls die Unterscheidung zwischen Thymom und T-LBL problematisch ist, empfiehlt sich eine p40-Färbung, die auch bei Keratin(-)-Thymomen meistens positiv ausfällt.

Prognose

Die Rezidivrate liegt auch nach kompletter Resektion im Stadium II und III bei 32 bzw. 41 % [9]. Die 10-Jahres-Überlebensraten erreichen 70–90 % [17, 22, 28].

Typ-B3-Thymom (ICD-O-8585/3)

Definition. B3-Thymome sind epithelzellprädominante Tumoren mit wenigen oder keinen unreifen T-Zellen. Die Tumorzellen zeigen nur minimale kortikale und keine medulläre Differenzierung [24].

Zur *Epidemiologie* und *Stadienverteilung* s. **Tab. 3**. „Reine“ B3-Thymome sind seltener als Thymome, die neben B3-Arealen auch Areale mit B2- und (seltener) B1-Morphologie zeigen [22]. Eine Myasthenia gravis (MG) kommt in 40 % der Fälle vor; andere Paraneoplasien sind selten [12].

Makroskopie. B3-Thymome infiltrieren oft Umgebungsstrukturen und sind selten gut umschrieben. Auf der festen, weißlichen Schnittfläche kommen häufig Nekrosen, Einblutungen und Zysten vor.

Histologie, Immunohistologie, Molekularpathologie. Typisch sind gut umschriebene Tumorklappchen, die von fibrösen Septen umgeben sind und obligat aus soliden Formationen polygonaler Tumorzellen bestehen, die im HE-Präparat den Eindruck eines „pink tumor“ vermitteln (im Gegensatz zu B2-Thymomen). Plumpe Vorwachsen kohäsiver Formationen ist an der Invasionsfront typisch. Fokal vorkommende Spindel-

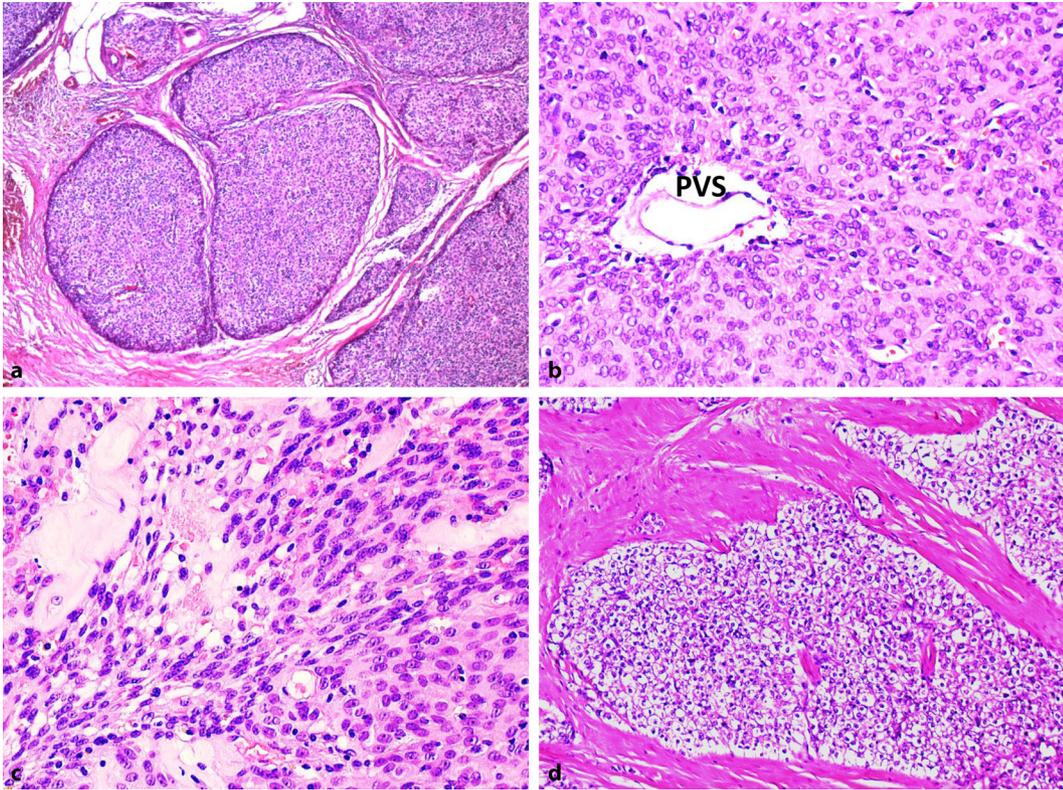


Abb. 5 ◀ WHO-Typ-B3-Thymom. **a** Typischer lobulärer Aufbau und plumpes Vorwachsen an der Invasionsfront eines in der HE-Färbung (obligat rötlich (pink) imponierenden Tumors. **b** Pinkfarbener, lymphozytenarmer Tumor mit nur geringen Atypien und einem prominenten, perivaskulären Raum (PVS). **c** Fokale (meist kleinerdige) Spindelzellareale sind bei sonst typischer B3-Histologie mit der Diagnose B3-Thymom vereinbar. **d** Klarzellige Areale können in ansonsten typischen (pinkfarbenen) B3-Thymomen vorkommen. (a und d HE-Färbung, Vergrößerung 50:1; b und c HE-Färbung, Vergrößerung 200:1)

zellen sind selten. Die runden oder ovalen Tumorzellkerne sind blande und klein oder groß mit mäßigen Atypien, oft deutlicher Anisonukleose und prominenten Nukleolen. Meistens liegen zwischen den Tumorzellen wenige Lymphozyten, selten fehlen sie. Perivaskuläre Räume mit umgebenden Epithelzellpalisaden sind typisch, aber nicht obligat. Hassall-Körperchen kommen selten vor, medulläre Inseln fehlen (▣ **Abb. 5**). Das Epithel ist typischerweise diffus positiv für AE1/3, CK19, CK5/6, CK8/18 und p40/p63, fokal positiv für GLUT1 und EMA, und negativ für CK20 und CD20. Eine fokale CD5- und CD117-Expression ist mit der Diagnose vereinbar, aber selten. Die T-Zellen zwischen den Tumorzellen sind überwiegend unreif (TdT+). B3-Thymome zeigen von allen Thymomen die höchste Rate genetischer Alterationen, darunter weitgehend „B3-spezifische“ Verluste von 13q, 16q und 17p und Zugewinne von 4p und 17q [7, 18]. *GTF2I*-Mutationen kommen in 21 % der Fälle vor [21].

Differenzialdiagnosen

B2-Thymome sind definitionsgemäß lymphozytenreich. Wichtigstes Kriterium ist der HE-morphologische Eindruck eines „blue tumors“, während B3-Thymome wegen ihrer soliden Epithelbildungen und Lymphozytenarmut als „pink tumors“ imponieren [13, 27].

Seltene B3-Thymome zeigen fokale Spindelzellen. Eine Unterscheidung von Typ-A-Thymomen kann dann unmöglich sein, wenn die für A-Thymome typische, aber inkonsistente CD20-Expression fehlt oder die für B3-Thymome typischen, aber ebenfalls fakultativen perivaskulären Räume fehlen.

Thymische Plattenepithelkarzinome weisen stärkere Atypien, oft prominente Interzellularbrücken und keine plump-invasive, sondern eine einzellig/fingerförmig-infiltrative Invasion mit ausgeprägter Desmoplasie auf. Hoch differenzierte Plattenepithelkarzinome können selten aber auch plump vorwachsen und perivaskuläre Räume enthalten, die aber nicht wie in Thymomen optisch leer, sondern meistens fibrös obliteriert sind. Thymuskarzinome exprimieren

in 80 % epithelial CD5(+) und/oder CD117(+) und enthalten in >95 % keine TdT(+)-T-Zellen. Fehlende TdT(+)-T-Zellen und *fokale* CD5/CD117-Expression in einem ansonsten typischen B3-Thymom sollten nicht zur Karzinomdiagnose führen [27].

Prognose

Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50–70 % [17, 22]. MG-assoziierte Fälle haben eine bessere Prognose, möglicherweise weil sie früher entdeckt werden [3].

Mikronoduläres Thymom mit lymphoidem Stroma (MNT; ICD-O-8580/1)

Definition. MNT sind biphasische Tumoren, die aus Knötchen blander Spindelzellen bestehen, die von einem nicht-neoplastischen, epithelfreien, lymphoiden Stroma umgeben sind.

Zur *Epidemiologie* und *Stadienverteilung* s. **Tab. 3**. Paraneoplastische Phänomene, speziell eine Myasthenia gravis, kommen praktisch nicht vor. In 95 % der Fälle handelt es sich um Zufallsbefunde.

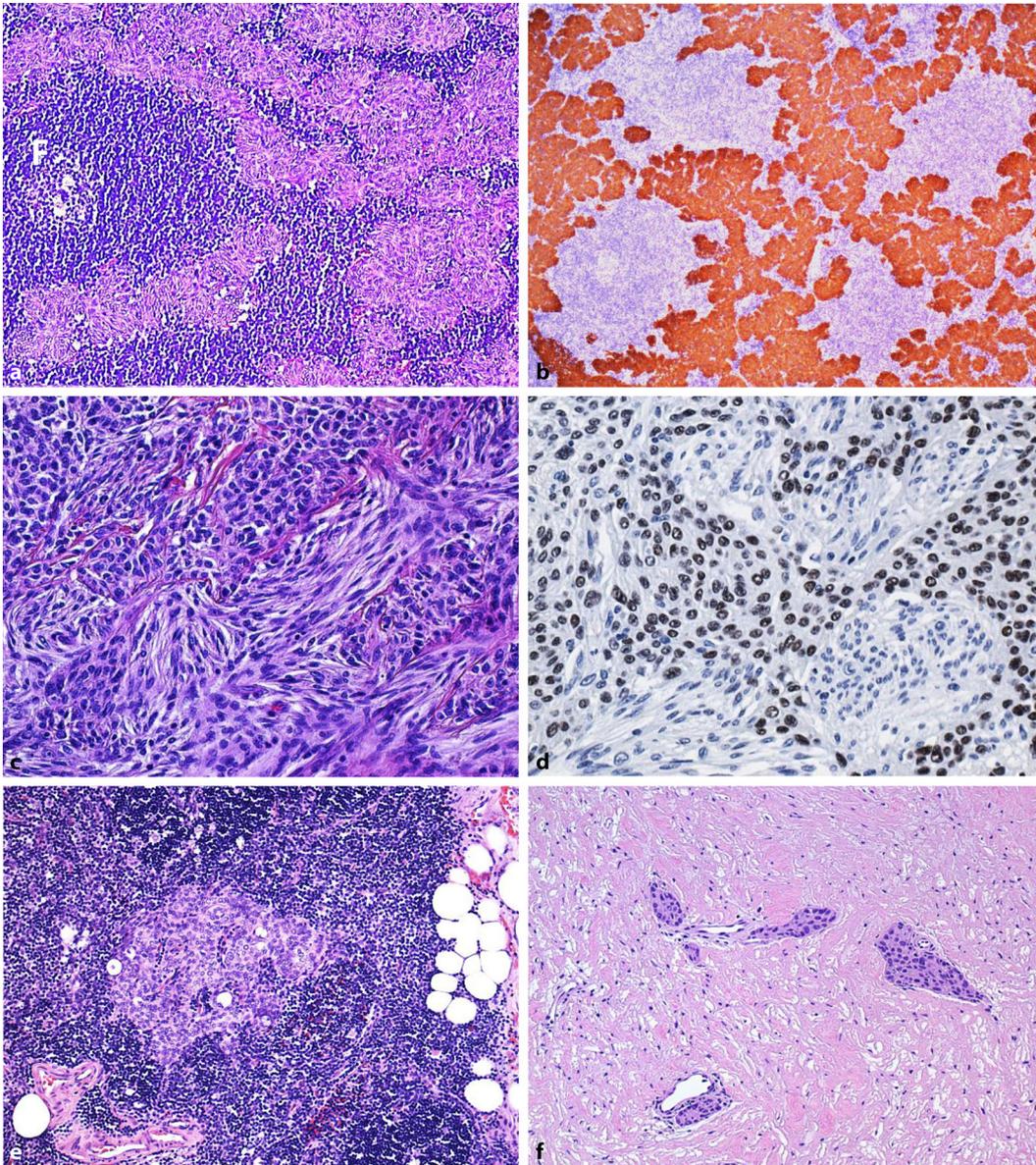


Abb. 6 ▲ Seltene Thymome. **a** Mikronoduläres Thymom (MNT) mit lymphoidem Stroma: Einzelne oder konfluierende Knötchen aus blanden Spindelzellen und von lymphoiden Zellen umgeben, *links* ein Lymphfollikel (F). **b** MNT mit Keratinexpression (AE1/3, *braun*) in den Spindelzellknötchen, das lymphoide Stroma ist keratinfrei. **c** Metaplastisches Thymom: Epitheloide Abschnitte neben blanden Spindelzellarealen. **d** P63-Expression ausschließlich in den Zellkernen der epitheloiden Komponente metaplastischer Thymome. **e** Mikroskopisches Thymom in einem ansonsten unauffälligen Thymus: Nur mikroskopisch erkennbares, lymphozytenfreies Knötchen aus blanden Thymusepithelzellen, die an Zellen eines Typ-A-Thymoms erinnern. **f** Sklerosierendes Thymom (makroskopisch mediastinaler Tumor): Überwiegen einer zellarmen, kollagenfaserreichen Stromakomponente gegenüber kleinen Herden von Thymusepithelzellen, die (wie hier) oft keiner typischen Thymomentität zuzuordnen sind. (a HE-Färbung, Vergrößerung 50:1; c,e,f HE-Färbung, Vergrößerung 200:1; b Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 50:1; d Immunperoxidase-Färbung, Vergrößerung 200:1)

Makroskopie. MNT sind meistens gekapselt. Weiche, grauweiße, zystische Schnittflächen sind typisch.

Histologie, Immunhistologie, Molekularpathologie. Die vollständig oder subtotal gekapselten Tumoren bestehen aus multiplen, scharf begrenzten

Knötchen, die aus blanden Spindelzellen aufgebaut sind, die denen der Typ-A-Thymome ähneln. Auch polygonale Zellen, die häufig Zysten auskleiden, kommen vor. Hassall-Körperchen fehlen. Innerhalb der Knötchen gibt es nur wenige Lymphozyten. Das dichte lymphoide Stroma enthält Lymphfollikel,

häufig mit Keimzentren (■ **Abb. 6a**). Immunhistologisch sind nur die Knötchen Keratin(+) (■ **Abb. 6b**) und p40/p63(+), aber anders als A- und AB-Thymome CD20(–). TdT(+)-T-Zellen in der Umgebung der Knötchen sind typisch, während das übrige Stroma überwiegend aus reifen, CD3(+)-TdT(–)-T-Zel-

len, CD20(+)-B-Zellen und CD23(+)-follikulären dendritischen Zellen besteht. Typ-A- und -AB-Thymome mit zusätzlicher MNT-Komponente sind häufig. Selten entwickeln sich in MNT indolente monoklonale B-Zell-Proliferationen oder nichtdisseminierende Low-grade-B-Zell-Lymphome [25]. Rekurrente genetische Alterationen sind nicht bekannt.

Differenzialdiagnosen

AB-Thymome enthalten keine epithelzellfreien Abschnitte und so gut wie keine CD20(+)-B-Zellen, wohl aber in 50 % der Fälle CD20(+)-Epithelzellen, die in MNT regelmäßig fehlen.

Lymphfollikel in Keratin(-)-Arealen lassen an eine lymphofollikuläre Thymushyperplasie denken. Diese enthält keine Knötchen und ist fast immer myasthenieassoziiert.

Mukosa-assoziiertes-lymphatisches-Gewebe(MALT)-Lymphome sind nicht gekapselt, zerstören das Epithelzellnetz des Thymus und infiltrieren diffus das mediastinale Fettgewebe. Epithelzellknötchen kommen nicht vor.

Mikronoduläre Thymuskarzinome mit lymphoider Hyperplasie [29] unterscheiden sich von MNT durch deutliche zytologische Atypien der Epithelzellen und das Fehlen unreifer, TdT(+)-T-Zellen.

Prognose

Metastasen, Rezidive und Todesfälle wurden nicht berichtet, sodass MNT nicht als maligne eingestuft wurden (s. ID-O-Code, [Tab. 1](#)).

Metaplastische Thymome (MPT, ICD-O-8580/3)

Definition. MPT sind biphasische Tumoren, die aus soliden Arealen epithelialer Zellen und blanden, metaplastischen Spindelzellen bestehen.

Zur *Epidemiologie* und *Stadieverteilung* s. [Tab. 3](#). Autoimmunphänomene fehlen.

Makroskopie. MPT sind meist gut umschrieben. Die feste Schnittfläche ist homogen grauweiß.

Histologie, Immunohistologie, Molekularpathologie. MPT zeigen kein lobuläres Wachstum. Die polygonalen oder plump spindeligen Zellen der manchmal leicht atypischen, epithelialen Komponente bilden kleine Inseln oder große anastomosierende Formationen, die scharfe oder unscharfe Übergänge zur storiform oder faszikulär wachsenden, fibroblastenartigen Komponente zeigen. Lymphozyten fehlen ([Abb. 6](#)). Die epitheliale Komponente ist Keratin(+) und p63(+), die fibroblastenartige Komponente meist nur fokal und schwach Keratin/EMA(+) und p63(-) ([Abb. 6](#); [13, 27]). CD5, CD20, CD34, CD117 und TdT werden nicht exprimiert. Der Ki-67-Index liegt unter 5 %. Rekurrente genetische Aberrationen sind nicht bekannt.

Differenzialdiagnosen

Sarkomatoide Thymuskarzinome weisen deutliche Atypien, einen Ki-67-Index über 5 % und häufig eine CD5- und/oder CD117-Expression auf.

Biphasische Synovialsarkome sind typischerweise p63(-) und TLE1(+). Solitäre fibröse Tumoren zeigen einen distinkten p63(-), CD34(+)-, BCL2(+)-, nukleär STAT6(+)-Immunphänotyp.

Prognose

Rezidive sind selten, nur ein tumorbedingter Todesfall wurde berichtet [13, 27].

Andere Thymome

Die klinisch irrelevanten „mikroskopischen Thymome“ ([Abb. 6e](#)) sind histologische Zufallsbefunde, bei denen es sich wahrscheinlich um noduläre Hyperplasien des Thymusepithels handelt [2].

Lipofibroadenome (die Fibroadenomen der Mamma gleichen) und ein Teil der sklerosierenden Thymome ([Abb. 6f](#)) sind wahrscheinlich regressiv veränderte, konventionelle Thymome. Andere „sklerosierende Thymome“

könnten Folge einer pathogenetisch unklaren, überschießenden Kollagenfaserbildung sein [27].

Fazit für die Praxis

- Bei Beachtung der Thymomentitätsdefinitionen können Diagnosen in 80–90 % der Fälle ohne Zusatzuntersuchungen gestellt werden.
- In den übrigen Fällen genügen wenige Standardantikörper, um Thymomsubtypen gegeneinander abzugrenzen und seltene Thymome mit Keratinverlust (aber erhaltener p40-Expression) zu erkennen.
- Die Unterscheidung zwischen Thymomen und Thymuskarzinomen basiert auf der HE-Morphologie. Antikörper gegen TdT, CD5 und CD117 können aber hilfreich zur Unterscheidung zwischen B3-Thymomen und Plattenepithelkarzinomen des Thymus sein.
- In kleinen Biopsien erfordert die Unterscheidung zwischen Normalthymus, lymphozytenreichen Thymomen und T-LBL oft eine aufwendige Immunhistologie und molekulare Klonalitätsanalysen.
- Trotzdem bleiben Fälle, die nur durch klinisch-pathologische Korrelation oder Rebiopsie richtig einzuordnen sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Marx

Pathologisches Institut, Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland
Alexander.Marx@umm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Marx, C.-A. Weis und P. Ströbel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern

Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Adam P, Hakroush S, Hofmann I et al (2014) Thymoma with loss of keratin expression (and giant cells): a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch* 465:313–320
2. Cheuk W, Tsang WY, Chan JK (2005) Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of the thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am J Surg Pathol* 29:415–419
3. De Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M et al (2008) Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer* 44:123–130
4. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K et al (2011) The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 6:S1710–S1716
5. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D et al (2014) The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9:S65–S72
6. Ertel V, Fruh M, Guenther A et al (2013) Thymoma with molecularly verified „conversion“ to T lymphoblastic leukemia/lymphoma over 9 years. *Leuk Lymphoma* 54:2765–2768
7. Girard N, Shen R, Guo T et al (2009) Comprehensive genomic analysis reveals clinically relevant molecular distinctions between thymic carcinomas and thymomas. *Clin Cancer Res* 15:6790–6799
8. Girard N, Ruffini E, Marx A et al (2015) Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 26(Suppl 5):v40–v55
9. Gomez D, Komaki R, Yu J et al (2011) Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 6:S1743–S1748
10. Green AC, Marx A, Strobel P et al (2015) Type A and AB thymomas: histological features associated with increased stage. *Histopathology* 66:884–891
11. Marx A, Weis CA (2015) Sunitinib in thymic carcinoma: enigmas still unresolved. *Lancet Oncol* 16:124–125
12. Marx A, Willcox N, Leite MI et al (2010) Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 43:413–427
13. Marx A, Chan JK, Coindre JM et al (2015) The 2015 world health organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *J Thorac Oncol* 10:1383–1395
14. Menter T, Gasser A, Juskevicius D et al (2015) Diagnostic utility of the germinal center-associated markers GCET1, HGAL, and LMO2 in Hematolymphoid neoplasms. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 23:491–498
15. Moran CA, Suster S (2000) On the histologic heterogeneity of thymic epithelial neoplasms. Impact of sampling in subtyping and classification of thymomas. *Am J Clin Pathol* 114:760–766
16. Nonaka D, Rosai J (2012) Is there a spectrum of cytologic atypia in type A thymomas analogous to that seen in type B thymomas? A pilot study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 36:889–894
17. Okumura M, Ohta M, Tateyama H et al (2002) The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 94:624–632
18. Penzel R, Hoegel J, Schmitz W et al (2003) Clusters of chromosomal imbalances in thymic epithelial tumours are associated with the WHO classification and the staging system according to Masaoka. *Int J Cancer* 105:494–498
19. Petrini I, Meltzer PS, Zucali PA et al (2012) Copy number aberrations of BCL2 and CDKN2A/B identified by array-CGH in thymic epithelial tumors. *Cell Death Dis* 3:e351
20. Petrini I, Wang Y, Zucali PA et al (2013) Copy number aberrations of genes regulating normal thymus development in thymic epithelial tumors. *Clin Cancer Res* 19:1960–1971
21. Petrini I, Meltzer PS, Kim IK et al (2014) A specific missense mutation in GTF2L occurs at high frequency in thymic epithelial tumors. *Nat Genet* 46:844–849
22. Strobel P, Bauer A, Puppe B et al (2004) Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22:1501–1509
23. Strobel P, Hartmann M, Jakob A et al (2004) Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med* 350:2625–2626
24. Strobel P, Hartmann E, Rosenwald A et al (2014) Corticomedullary differentiation and maturational arrest in thymomas. *Histopathology* 64:557–566
25. Strobel P, Marino M, Feuchtenberger M et al (2005) Micronodular thymoma: an epithelial tumour with abnormal chemokine expression setting the stage for lymphoma development. *J Pathol* 207:72–82
26. Thomas A, Rajan A, Berman A et al (2015) Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:177–186
27. Travis W, Brambilla E, Burke AP et al (2015) WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC, Lyon
28. Weis CA, Yao X, Deng Y et al (2015) The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol* 10:367–372
29. Weissferdt A, Moran CA (2012) Micronodular thymic carcinoma with lymphoid hyperplasia: a clinicopathological and immunohistochemical study of five cases. *Mod Pathol* 25:993–999
30. Zettl A, Strobel P, Wagner K et al (2000) Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *Am J Pathol* 157:257–266

Diagnosen: Wann sind mehrere Ärzte besser?

Kollektive Intelligenz ist ein vielversprechender Ansatz, um bessere ärztliche Entscheidungen zu treffen. Das konnten Studien des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung und des Leibniz-Instituts für Gewässerökologie und Binnenfischerei bereits zeigen. In einer Folgestudie untersuchten die Wissenschaftler nun, welche Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit die Gruppe erfolgreicher ist als der beste Einzelne in der Gruppe. Dabei zeigte sich, dass sich die Ärzte hinsichtlich ihrer Diagnosegenauigkeit ähneln müssen. Nur so können die kombinierten Entscheidungen mehrerer Ärzte die Entscheidung des besten Arztes der Gruppe überflügeln. Dieser Effekt zeigt sich auch bei verschiedenen Gruppengrößen oder unterschiedlichen Leistungsniveaus des besten Arztes innerhalb der Gruppe.

Für ihre Studie berechneten die Wissenschaftler anhand von über 20.000 Bewertungen von mehr als 140 Ärzten die Diagnosegenauigkeit der einzelnen Ärzte. Mit diesen Informationen simulierten sie, unter welchen Bedingungen die mittels Regeln der kollektiven Intelligenz kombinierten Diagnosen treffsicherer sind als Einzeldiagnosen. Das Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der Diagnosegenauigkeit der einzelnen Entscheider für das Gesamtergebnis. Dies sollte auch in der Praxis berücksichtigt werden – beispielsweise bei der unabhängigen Doppelbefundung einer Mammografie-Aufnahme durch zwei Ärzte, so die Studienautoren.

Literatur: Kurvers RHJM, Herzog SM, Hertwig R et al (2016) Boosting medical diagnostics by pooling independent judgments. *PNAS* 8777–8782

Quelle: Max-Planck-Institut für Bildungsforschung
www.mpib-berlin.mpg.de