

# Thymus

## 1. Einleitung

Das Mediastinum ist eine komplexe und chirurgisch schwer zugängliche topographisch-anatomische Region, in welcher, auf begrenztem Raum, einige *quoad vitam* der wichtigsten Organe unterschiedlichen Keimblattsprungs lokalisiert sind. Eine Vielfalt klinisch und radiologisch schwer voneinander abgrenzbarer nicht-neoplastischer und neoplastischer Läsionen kommt hier vor. Auf Grund des erschwerten Zugangs für exzisionsbiopsische Materialgewinnung werden solche Läsionen oft mittels minimal-invasiven Verfahren wie z.B. Aspirationsbiopsien bzw. Stanzbiopsien abgeklärt. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Abklärungen wegen der oft starken Lokalsymptome notfallmässig durchgeführt werden, gelegentlich nach bereits frustraner medikamentöser Therapie, insb. Steroid-Therapie. Kenntnisse der zahlreichen nicht-neoplastischen Läsionen des Mediastinums sind für den Alltag des klinischen Pathologen unentbehrlich, weil diese ihren neoplastischen Gegenspielern oft auch morphologisch zum Verwechseln ähnlich sehen und somit wichtige diagnostische Fallstricke darstellen (siehe Referenzen). Bei der Diagnostik jeglicher mediastinaler Pathologie gilt es, die nicht-neoplastischen Läsionen im Hinterkopf zu behalten und diese ausreichend zu verifizieren/falsifizieren. Da, wie erwähnt, viele mediastinale Läsionen sowohl klinisch, was die Symptome anbelangt, als auch radiologisch, makro- und sogar mikroskopisch ähnlich aussehen können und in ihrer Dignität häufig erst integrativ, unter Berücksichtigung von Zusatzuntersuchungen, eingeschätzt werden können, muss bei Handhabung der zu untersuchenden Proben bereits bei der makroskopischen Aufarbeitung ein besonderes Augenmerk auf das Gewicht der Probe(n), auf (wenn immer möglich) die korrekte topographische Orientierung bez. Resektionsränder und auf die Gewinnung (Sampling) von aussagekräftigem Material gelegt werden. Versäumnisse bei der makroskopischen Aufarbeitung, insb. das Unterlassen des Wiegens oder des Tuschens der Resektionsränder, können im Nachhinein oft nicht aufgeholt werden. Das oben Erwähnte gilt für alle diagnostischen Proben aus dem Mediastinum. Im Folgenden wird speziell auf den Thymus eingegangen, bzgl. lymphatischen, neurogenen, Keimzell- und Weichteil-Neoplasien verweisen wir auf die entsprechenden Kapitel der SGPath Qualitätsrichtlinien.

(siehe auch: <https://pathobasic.wordpress.com/mediastinum/>)

## 2. Klinische Angaben

Folgende klinische Angaben sind für eine integrative histopathologische Diagnostik von Thymusbiopsien und Resektaten unentbehrlich:

- Klinische (Verdachts-) Diagnose
- Grund des Eingriffs (z.B. onkologischer Notfall, elektive Thymektomie etc.);
- Angaben über systemische Erkrankungen, insbesondere *Myasthenia gravis* oder andere Autoimmunerkrankungen, da diese - bei gleichzeitig vorhandener mediastinaler Tumormasse – als erste Differentialdiagnose die eines zugrundeliegenden Thymoms in den Vordergrund rücken (Tabelle 1);

**Tabelle 1.** Mit Thymomen in Verbindung stehende Autoimmunerkrankungen.

Addison's disease	Panhypopituitarism
Agranulocytosis	Pernicious anemia
Alopecia areata	Polymyositis
Aplastic anemia	Pure red cell aplasia
Autoimmune colitis (GvHD-like)	Rheumatoid arthritis
Cushing's syndrome	Rippling muscle disease
Hemolytic anemia	Sarcoidosis
Hypogammaglobulinemia	Scleroderma
Intestinal pseudo-obstruction	Sensory motor neuropathy
Limbic encephalitis	Stiff-person syndrome
Myasthenia gravis	Systemic lupus erythematosus
Myocarditis	Thyroiditis
Neuromyotonia	

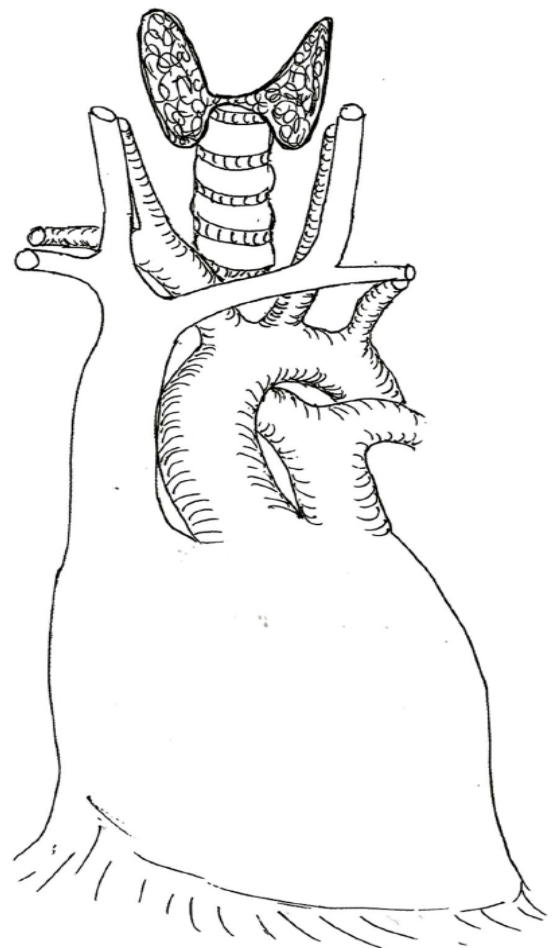
- Angaben über akute/chronische Infektionserkrankungen (EBV, HBV, HCV, HIV, Histoplasmose etc.)
- Angaben über bekannte Neoplasien, inkl. durchgeführte Chemo-/Radio-/Immuntherapien, insb. Bestrahlung des Mediastinums
- Angaben über aktuelle bzw. vorangegangene Exposition gegenüber Immunsuppressiva (Steroide, Azathioprin, Calcineurininhibitoren etc.)
- Allfällige weitere relevante Befunde/Angaben.

## 3. Makroskopie und Aufarbeitung des Gewebes

- Bestimmung der Art des Materials: Thymektomie, Tumorektomie etc.
- Messung in allen 3 Dimensionen und Wägung
  - Gesamtgewicht und fettbereinigtes Gewicht (einzige Möglichkeit der Diagnose einer Thymushyperplasie)
- Anatomische Orientierung des Präparates mit Orientierungshilfen
  - Fäden, erkennbare mitresezierte Organe (z.B. Perikard)

- idealerweise wird das Präparat vom Operateur anhand der ITMIG Vorlage, s. Schema 1, orientiert, falls nicht - Rücksprache mit den Operateuren
  - oft wird die Thymektomie minimalinvasiv bzw. begrenzt invasiv durchgeführt (thorakoskopisch) und das zu resezierende Gewebe im Bergebeutel entsprechend „fusiform“ verformt

**Schema 1.** Anhand des ITMIG-Schemas (rechts) orientierte (und orientiert getuschte) Thymektomie



- Beschreibung der Oberfläche (grob-/feingelappt; z.B. B1-Thymome sind oft grobgelappt) und der (allfälligen) Kapsel (Dicke, Invasion; z.B. B2-Thymome haben oft eine dicke Kapsel)

- Beschreibung der Farbe (Typ A-Thymome imponieren eher weiss, Typ B – eher gelb)
- Beschreibung der Schnittfläche, insbesondere Nekroseareale (wichtiges Unterscheidungsmerkmal der neuen WHO-Kategorie des atypischen Typ A-Thymoms; s. Travis et al., 2015)
- Aufsuchen tumorverdächtiger Herde: Grösse, Begrenzung, Kapsel, Konsistenz (solid/zystisch), Oberfläche, Abstand zum Resektionsrand, Infiltration des umliegenden Fettgewebes (wichtiges Masaoka-Koga-Stadium-Kriterium) und mitresezierter Organe
- Beschreibung des übrigen Parenchyms und des Fettgewebes
- Identifikation und Beschreibung der Nachbarorgane (Perikard, Pleura, *N. phrenicus*, Gefässe)
- Aufsuchen von Lymphknoten
- Nach Orientierung, die Thymektomie in 10-15 mm dicken Scheiben auflamellieren und, falls unzureichend fixiert, 24h in gepufferter 4% Formaldehydlösung mit einem Gewebe:Formalin-Verhältnis von 1:10 nachfixieren, erst danach Blöcke asservieren

### 3.1 Blockanzahl:

- Elektive Thymektomie bei Autoimmunkrankheiten, in der Regel bei Thymushyperplasie, follikulärer Thymitis, Thymomen, je nach Befund, mind. 5 Gewebelöcke bei makroskopisch unauffälligem Thymus oder, bei offensichtlicher Thymushyperplasie bzw. bei Tumoren: 1 Gewebelöck/1cm, jeweils mind. 1 Gewebelöck mit Bezug des Tumors zur Kapsel, zum Resektionsrand ggf. zu Nachbarorganen (bei Tumoren >20cm, 1 Gewebelöck/2cm), zusätzlich normales Gewebe und Lymphknoten
- Zysten – mind. 1 Gewebelöck Zystenwand mit Bezug zum Thymus oder zu anderen identifizierbaren Organen (z.B. Pleura, Perikard), mind. 2 Gewebelöcke mit Zystenwand gesampelt mit der sog. Eihauttechnik, alle dichter, narbigen oder gelblichen Areale der Zystenwand um insb. zystische Thymome, Keimzelltumoren oder Lymphome nicht zu verpassen
- Tumorthymektomie - 1 Gewebelöck/1cm, jeweils mind. 1 Gewebelöck mit Bezug des Tumors zur Kapsel, zum Resektionsrand ggf. zu Nachbarorganen (bei Tumoren >20cm, 1 Gewebelöck/2cm), zusätzlich normales Gewebe und Lymphknoten

## 4. Färbungen

- Hämatoxylin und Eosin
- Versilberung nach Gömöri oder Novotny
  - dient der Darstellung des Retikulinfasergerüsts des Thymus, was bei wichtigen differentialdiagnostischen Fragestellungen wie z.B. B1-Thymom

vs. lymphoblastisches Lymphom insb. an Biopsien von grosser Hilfe sein kann (Marom and Detterbeck, 2014).

Sonderfärbungen wie Giemsa-, Gram-, Grocott-, Kongorot-, PAS- Ziehl-Neelsen etc. können ohne weiteres an den standardisiert aufgearbeiteten Thymektomieparaten, je nach Fragestellung (Marchevsky and Wick, 2014; Roden and Moreira, 2017), durchgeführt werden.

## 5. Diagnostische Informationen (Befundbericht)

Der Befundbericht sollte formell unterteilen in:

- Diagnose
- Kommentar
- Teil mit allfälligen Fragen an die zuweisenden Kliniker

### 5.1 Diagnose:

- Kurz
- Präzise
- An Begriffen und Formulierungen aus den gängigen WHO Klassifikationen orientierend (Marom and Detterbeck, 2014; Travis et al., 2015)
- Bei deskriptiven Diagnosen mindestens die Organgrösse mit Relation zur Norm, allfällige weitere von der Norm abweichende Befunde und das Fehlen malignitätsverdächtiger Veränderungen erwähnen:

z.B. „Isometrisch hyperplastischer, zu schwerer Thymus ohne Malignitätshinweis, gut vereinbar mit einfacher Thymushyperplasie“

### 5.2 Kommentar:

- Allfällige klinisch-pathologische Korrelationen
- Wertigkeit der erhobenen Befunde im Kontext der Gesamtpräsentation, z.B. Stellungnahme zu Schwierigkeiten der Bestimmung der Vollständigkeit der Resektion bei fragmentierten Einsendungen etc.
- Empfehlungen seitens des befundenden Pathologen:

z.B. Verweis auf ausstehende Befunde (z.B. Reiseanamnese und Serologie/Mikrobiologie bei Verdacht auf Histoplasmosis) oder Empfehlung zur Durchführung von weiteren Untersuchungen oder Besprechungen an interdisziplinären Boards.

## 6. Molekulare Zusatzuntersuchungen

Am adäquat fixiertem Gewebe aus dem Mediastinum können bei Bedarf zusätzliche molekularpathologische Untersuchungen (Immunhistochemie, *in situ* Hybridisierung, Polymerase-Kettenreaktion basierte Untersuchungen, NGS) durchgeführt werden.

## 7. Referenzen

- <https://pathobasic.wordpress.com/mediastinum/>
- Marchevsky AM, Wick, MR. Pathology of the mediastinum. Cambridge. Cambridge University Press, 2014.
- Marom EM, Detterbeck FC (eds.). J Thorac Oncol 2014; 9(Suppl. 2): S63-S147.
- Marx A, Ströbel P (Hrsg.). Mediastinum. Der Pathologe 2016,37:397-464.
- Roden AC, Moreira AL. Mediastinal lesions. Cham. Springer, 2017.
- Travis W, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A (eds.). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon. IARCPress, 2015.

---

Autoren:

A. Tzankov, S. Dirnhofer

Oktober 2018