

# Thymomy a karcinomy thymu

**Eva Sedláčková**

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha

Thymomy a karcinomy thymu jsou relativně vzácné nádory, s nimiž se onkolog běžně nesetkává. V článku je shrnuta epidemiologie, diagnostika, klasifikace, terapie a dispenzarizace epiteliálních nádorů thymu na podkladě současných ESMO doporučení (1) a vlastních 37letých zkušeností.

**Klíčová slova:** thymom, karcinom thymu, autoimunní choroby, myasthenia gravis, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba.

## Thymomas and thymic carcinomas

Thymomas and thymic carcinomas are relatively rare tumours, not often seen by medical oncologist. Article deals with epidemiology, diagnosis, classification, therapy and dispensarisation of epithelial thymic tumours based on contemporary ESMO guidelines (1) and own 37 years experience.

**Key words:** thymoma, thymic carcinoma, autoimmune diseases, myasthenia gravis, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy.

## Úvod

Thymus je lymfoepiteliální orgán uložený retrosternálně v předním mediastinu. K jeho fyziologické involuci dochází kolem čtrnáctého roku věku. Na perzistenci thymu se mohou podílet vývojové poruchy, cysty, dystrofické změny, záněty, hyperplazie a nádory. Epiteliální nádory thymu představují heterogenní skupinu nádorů, která se podle WHO histopatologické klasifikace dělí na dvě základní skupiny, thymomy a karcinomy thymu.

## Incidence a epidemiologie

Nádory thymu patří mezi vzácnější nádory, incidence všech epiteliálních nádorů thymu se udává 1,3–3,2 případů na milion obyvatel, thymomy jsou čtenější než karcinomy, jejichž incidence se pohybuje mezi 0,2 až 0,5 případů na milion obyvatel (2).

Nádory brzlíku jsou nejčastěji diagnostikovány ve věku 55–60 let, ale mohou se vyskytovat i u dětí, i u starších osob. Celkově ve výskytu není predilekce pohlaví, i když příznivější typy thymomů (A, AB, B1) mají lehkou převahu u žen

a naopak karcinomy thymu mírně převažují u mužů.

Faktory zevního prostředí ani infekční agens se na vzniku nádorů thymu nepodílí. Rovněž po ozařování nebo při imunosupresi (HIV, transplantace) se vyskytují velmi zřídka. Genetické riziko jejich vzniku je vyšší u MEN syndromu (3). V přítomnosti thymomu je zaznamenán vyšší výskyt dalších malignit (např. leukemie, DLBC lymfom, karcinom žaludku, pankreatu, tlustého střeva a štítné žlázy), aniž by byla známa podstata tohoto jevu. Uvažuje se o zatím neznámém společném onkogenu, vlivu imunodeficiency při thymomu a vlivu protinádorové terapie při léčbě thymomu.

## Klinická diagnostika

Často jsou thymomy zachyceny jako incidentální nález při vyšetření hrudníku z jiných důvodů. Mohou se však projevovat kašlem, bolestmi na hrudi, až syndromem horní duté žíly. Asi 1/3 nemocných má autoimunní poruchy, z nichž nejčastější je myasthenia gravis, zvl. u histologického typu AB, B1, B2 bývá přítomna

až v 50 % případů. Právě myasthenické příznaky mohou být prvním projevem thymomu. Dalším autoimunním onemocněním může být čistá aplazie červené krevní řady (PRCA) (5 %) nebo hypogamaglobulinemie (5 %) a řada dalších (tabulka 1).

Diagnóza tedy spočívá v pečlivé anamnéze a fyzikálním vyšetření se zvláštní pozorností k event. neurologickým symptomům. V laboratorních vyšetření je doporučena kontrola imunitního stavu, včetně kompletního krevního obrazu s retikulocyty a elektroforézou sérových proteinů, stejně jako vyšetření protilátek proti acetylcholinovému receptoru a antinukleárních protilátek. Případné autoimunní poruchy mohou totiž výrazně ovlivnit průběh všech terapeutických intervencí včetně chirurgie, radioterapie i chemoterapie.

Ze zobrazovacích metod je metodou volby CT. U cystických lézí se uplatní i magnetická rezonance. Pro staging agresivnějších typů nádorů je vhodné PET/CT.

Thymické epiteliální nádory představují asi 35–50 % nádorů v předním mediastinu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Eva Sedláčková, CSc., Eva.Sedlackova@vfn.cz

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK Praha, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Onkologie 2017; 11(3): 144–147

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2017

Článek přijat k publikaci: 13. 4. 2017

**Tab. 1.** Autoimunní choroby spojené s thymomy podle (1)

<b>Neuromuskulární:</b> myasthenia gravis myotonická dystrofie limbická encefalitida periferní neuropatie autonomní neuropatie získaná neuromyotonie Morvanův syndrom (neuromyotonie a encefalitida) Stiff person syndrom mozečková degenerace polymyositida (karcinomy)
<b>Hematologické:</b> PRCA perniciózní anémie erytrocytóza pancytopenie hemolytická anémie leukemie mnohočetný myelom
<b>Kolagenní a autoimunní:</b> systémový lupus erythematosus revmatoidní artritida Sjogrenův syndrom sklerodermie intersticiální pneumonitida
<b>Imunodeficiencie:</b> hypogamaglobulinemie (Goodův syndrom) syndrom deficitu T buněk
<b>Endokrinní:</b> MEN Cushingův syndrom thyreoiditida
<b>Kožní:</b> pemfigus lichen planus chronická slizniční kandidóza alopecie areata
<b>Různé:</b> obrovskobuněčná myokarditis nefrotický syndrom ulcerózní kolitida hypertrofická osteoartropatie

**Tab. 2.** Staging podle Masaoka a Kogy (1994)

■ Stage I: Makroskopicky / mikroskopicky opouzdřený nádor. Rovněž označován jako neinvazivní thymom
■ Stage II: Thymom invaduje za pouzdro a do sousedního tku nebo do pleury: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stage IIa: Mikroskopická transkapsulární invaze</li> <li>■ Stage IIb: Makroskopická transkapsulární invaze</li> </ul>
■ Stage III: Makroskopická invaze do sousedních orgánů. Thymom se šíří do sousedních tkání nebo orgánů dolní krční nebo horní hrudní oblasti, včetně perikardu, plic, nebo velkých cév vedoucích do a ze srdce
■ Stage IVa: Pleurální nebo perikardiální diseminace. Thymom postihuje široce pleuru a perikard. Stage IVb: Hematogenní a lymfatická diseminace. Thymom se šíří do vzdálených orgánů

Diferenciálně diagnosticky se v této lokalizaci mohou vyskytovat lymfomy, seminomy, non-seminomy a teratomy, dále hyperplazie thymu a perzistence thymu. Thymické karcinomy je nutno odlišit od primárně plicních karcinomů (4).

## Histopatologická diagnostika, klasifikace a staging

Pokud je nádor resekabilní a je plánována operace, biopsie před chirurgickým výkonem se v klinicky jasných případech nedoporučuje. V ostatních situacích je preferována videoasistovaná biopsie cestou mediastinoskopie.

Nádory thymu jsou klasifikovány podle revidované WHO klasifikace z r. 2014 (5), která stanoví morfologická a imunohistochemická kritéria pro zařazení nádoru do příslušné skupiny. Některé nádory jsou heterogenní a vykazují více histologických typů, které mají být v nálezu uvedeny. Je-li přítomna komponenta karcinomu, má být uvedena na prvním místě.

Podle proporce nádorové epiteliální tkáně a nenádorové lymfocytární komponenty se thymomy dělí na typ A, AB, B1, B2, B3. Žádný thymom nelze označit jako benigní, i když maligní potenciál stoupá v uvedeném pořadí. Samostatnou skupinu tvoří thymické karcinomy, někdy označované jako typ C.

Typ A thymomu představuje přibližně 4–7 % všech thymomů. Asi 17 % případů bývá spojeno s myasthenia gravis. Morfologicky je nádor tvořen nádorovými thymickými epiteliálními buňkami většinou oválného tvaru, bez jaderných atypií, a obsahuje málo nebo žádné nenádorové lymfocyty. Většina thymomů typu A je opouzdřena, vzácně invadují do pouzdra nebo se šíří do plic. Prognóza je výborná, 15leté přežití v retrospektivních studiích je 100%.

Typ AB thymomu představuje přibližně 28–34 % všech thymomů. Asi 16 % případů bývá spojeno s myasthenia gravis. Morfologicky typ AB má fokální rysy thymomu A, který je smíšen s fokusy bohatými na nenádorové lymfocyty. Oblasti mohou být ostře oddělené nebo v sebe plynule přecházet, s různým podílem obou komponent. Prognóza tohoto typu nádoru je výborná s 15letým přežitím 90 a více %.

Typ B1 thymomu představuje přibližně 9–20 % všech thymomů. Asi 57 % případů bývá sdruženo s myasthenia gravis. Morfologicky nádor vypadá jako normální funkční thymus s oblastmi připomínajícími cortex i medullu. Prognóza tohoto typu je výborná, 20 a více let přežívá 90 % nemocných.

Typ B2 thymomu představuje přibližně 20–36 % všech thymomů. Asi v 71 % případů bývá sdružen s myasthenia gravis. Morfologicky je tvořen roztroušenými nádorovými epiteliálními buňkami s vezikulárními jádry a zřetelnými jadér-

ky v bohaté populaci nenádorových lymfocytů. Perivaskulární uspořádání nádorových buněk může vést k palisádovému efektu. Tento typ thymomu připomíná typ B1, ale oblasti s medulární diferenciací chybí nebo jsou méně naznačeny. 20leté přežití pro tento typ thymomu je 60%.

Typ B3 thymomu (epiteliální thymom, atypický thymom, sarkomatoidní thymom, dobře diferencovaný thymický karcinom) představuje přibližně 10–14 % všech thymomů. Asi 46 % případů bývá sdruženo s myasthenia gravis. Morfologicky je tento typ tvořen predominantně epiteliálními buňkami kulatého nebo polygonálního tvaru bez atypií, nebo jen s mírnými atypii. Epiteliální buňky jsou smíšeny s menší komponentou nenádorových lymfocytů. Dvacetileté přežití u tohoto typu je asi 40%.

Thymický karcinom je epiteliální nádor, který vykazuje buněčné atypie a sadu histologických rysů, které se neliší od thymu, ale spíše karcinomům v jiných oblastech. Narozdíl od typů A a B v karcinomech chybí nezralé lymfocyty. Přítomné lymfocyty jsou zralé a smíšené s plazmatickými buňkami. 5 a 10leté přežití thymických karcinomů je 38% respektive 28%. Přítomnost autoimunitní choroby je u thymických karcinomů velmi vzácná.

Histologické subtypy jsou: skvamózní (epidermoidní), lymfoepitelioma-like, sarkomatoidní (karcinosarkom), světlobuněčný, mukoepidermoidní, papilární a nediferencovaný karcinom.

Z imunohistochemických markerů jsou užitečné cytokeratiny a exprese p63 k rozlišení normálních a nádorových buněk a exprese terminální deoxynucleotidyltransferázy v nezralých T buňkách (obvykle přítomná u typu AB, B1, B2, B3, nepřítomná u typu A a karcinomů). 80 % thymických karcinomů má pozitivní imunohistochemické vyšetření protilátkami anti CD117/KIT a anti CD5, 20 % nádorů však tyto antigeny neexprimuje.

Ke stagingu se používá chirurgicko-patologický systém podle Masaoka-Kogy (6, 7), který v kombinaci s WHO histopatologickou klasifikací koreluje s celkovým přežitím (OS) (tabulka 2). TNM klasifikace nádorů thymu se očekává v r. 2017, její prognostickou hodnotu a vliv na terapeutický přístup (zvl. pooperační radioterapii) bude nutno ještě prověřit.

## Stanovení rizika

Odhad prognózy onemocnění je obtížný, protože vliv stadia onemocnění a histologického

**Tab. 3.** Chemoterapeutické režimy pro pokročilé epiteliální nádory thymu (podle (1))

Režim	Cytostatika	Dávky
ADOC	Doxorubicin Cisplatina Vincristin Cyclophosphamid	40 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 50 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 0,6 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 700 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny
CAP	Cisplatina Doxorubicin Cyclophosphamid	50 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 50 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 500 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny
PE	Cisplatina Etoposid	60 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny 120 mg/m <sup>2</sup> × 3 dny / 3 týdny
VIP	Etoposid Ifosfamid Cisplatina	75 mg/m <sup>2</sup> × 4 dny / 3 týdny 1,2 g/m <sup>2</sup> × 4 dny / 3 týdny 20 mg/m <sup>2</sup> × 4 dny / 3 týdny
CODE	Cisplatina Vincristin Doxorubicin Etoposid	25 mg/m <sup>2</sup> / 1 týden 1 mg/m <sup>2</sup> / 2 týdny 40 mg/m <sup>2</sup> / 2 týdny 80 mg/m <sup>2</sup> × 3 dny / 2 týdny
Carbo-Px	Carboplatina Paclitaxel	AUC 5–6/3 týdny 200–225 mg/m <sup>2</sup> / 3 týdny
CAP-GEM	Capecitabin Gemcitabin	650 mg/m <sup>2</sup> b.i.d. 14 dny / 3 týdny 1 000 mg/m <sup>2</sup> × 2 dny / 3 týdny

subtypu nádoru na celkové přežití je potlačen dosažením kompletní resekce nádoru (8). Navíc v závislosti na stadiu choroby 50–60 % nemocných neumírá na progresi nádoru, ale na přidružené autoimunní choroby. Zejména u časných stadií nádoru jsou autoimunní onemocnění příčinou až 25 % úmrtí. Autoreaktivní intrathymické lymfocyty, které jsou zodpovědné za vznik autoimunních poruch, nekorelují s rozsahem nádorového onemocnění. Je tomu tedy jinak, než u jiných paraneoplastických syndromů způsobených hormony nebo cytokiny produkovanými nádorem, jejichž množství roste s objemem nádorové hmoty. Terapie přidružených autoimunních chorob je proto stejně důležitá jako terapie nádoru a má být vedena příslušným specialistou.

## Resekabilní nádory

Kompletní chirurgické resekce lze primárně dosáhnout u stadia Masaoka-Koga I, II a IIIa. Po ní v některých případech následuje radioterapie a řidčeji chemoterapie.

Standardním chirurgickým postupem je kompletní thymektomie z transsternálního přístupu. Odstranění pouze části thymu s nádorem je možné u nemocných bez myasthenie gravis ve stadiu I. V tomto stadiu je možno použít i miniinvasivní chirurgický přístup cestou videoasistované thorakoskopie. Naopak při pokročilých nádorech st. III a IV je důležité odstranit en bloc všechny postižené struktury a resekční okraje značit klipy pro pozdější radioterapii. Někdy je nutná i resekce horní duté žíly s následnou protézou. Podle novějších doporučení má být

standardně prováděna i lymfadenektomie předních mediastinálních a předních krčních uzlin a středních mediastinálních uzlin, zejména u thymických karcinomů (9). Pooperační biopsie se nedoporučuje vzhledem k možným falešně negativním závěrům. Chirurg musí spolupracovat s patologem, tak aby mohla být řádně posouzena úplnost resekce a negativita okrajů.

Pooperační radioterapie by optimálně měla být zahájena do 3 měsíců od operace. Používá se 3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated radiation therapy). Cílovým objemem pro záření je prostor thymu a místa, kam se nádor šířil (postižené uzliny, resekovaná pleura). Po úplné resekci R0 je doporučená dávka 45–50 Gy, po R1 resekci 50–54 Gy s boostem 10 Gy na reziduální nádor. Používá se konvenční frakcionace s denní dávkou 1,8–2 Gy za 4–6 týdnů.

Pooperační radioterapie není indikována po kompletní resekci thymomů stadia I. Po kompletní resekci stadia II o pooperační radioterapii lze uvažovat u agresivnějších histologických typů (B2, B3) nebo při transkapsulární invazi nádoru (stadium IIb). V ostatních případech thymomů st. II a st. I po R0 resekci nepřináší totiž pooperační radioterapie zlepšení celkového přežití ani snížení frekvence recidiv. U stadia III a IVa by radioterapie měla následovat vždy, bez ohledu na úplnost resekce. Stejně tak je indikována pooperační radioterapie u thymických karcinomů všech stadií včetně stadia I, ať už se jedná o R0, R1 nebo R2 resekci. Doporučené dávky v případě R1 a R2 resekce jsou 50–54 resp. 60 Gy s boostem 10 Gy na oblast reziduálního nádoru (10, 11).

Pooperační chemoterapie se nedoporučuje podávat u thymomů po R0 a R1 resekci. Naopak u thymických karcinomů stadia II, III a IV by měla být vždy zvažována, zvláště pokud nebyla použita jako indukční terapie.

## Léčba pokročilých chorob

### Primární chemoterapie

Pokud primárně nelze dosáhnout kompletní resekce nádoru (obvykle u st. III, IVa), je nutné provést biopsii a zahájit při kurativním záměru indukční chemoterapii s následným chirurgickým výkonem nebo radioterapií. Nemocní, kteří nejsou vhodní k lokálnímu výkonu, jsou léčeni samotnou paliativní chemoterapií.

V indukční chemoterapii se uplatňují režimy s cisplatinou, doxorubicinem a cyklofosfamidem (ADOC, PAC), nebo s cisplatinou a etoposidem (tabulka 3). U thymických karcinomů je možná i chemoradioterapie s režimem cisplatina, etoposid (12). Na Onkologické klinice VFN u thymomů upřednostňujeme režim PAC s primární podporou GSCF. Po 2–4 cyklech chemoterapie následuje restaging a je-li proveditelná, kompletní resekce. Ve stadiu IVa může být nutná extrapleurální pneumonektomie, dle literatury lze použít i hypertermickou intrapleurální chemoterapii (13). Po chirurgickém výkonu by měla následovat radioterapie.

U thymomů lze uplatnit i subtotální resekční výkon (debulking), který usnadní následnou definitivní radioterapii. U karcinomů thymu se však debulking nedoporučuje (14).

### Definitivní radioterapie

Není-li dosažitelná kompletní resekce, nebo má nemocný interní kontraindikace chirurgického výkonu či špatný výkonnostní stav, je definitivní radioterapie součástí sekvenční chemoradioterapeutické strategie. Lze použít i konkomitanci cisplatina, etoposid a ozáření dávkou 60–66 Gy ve 30–33 frakcích.

### Definitivní chemoterapie

U pokročilých, neresekabilních, k ozáření nevhodných anebo metastatických (st. IVb) thymických epiteliálních nádorů je chemoterapie jedinou možnou modalitou. Neexistují randomizované studie, které by porovnávaly jednotlivé režimy. U thymomů je preferována kombinace cisplatiny s doxorubicinem a cyklofo-

sfamidem (ADOC, PAC), u thymických karcinomů karboplatina s paclitaxelem (15).

V 2. linii u thymomů lze použít např. kombinaci CAPGEM nebo karboplatinu s paclitaxelem, ev. monoterapii paclitaxelem. Z vlastní 37leté zkušenosti mohu konstatovat, že nemocní v dobrém biologickém stavu z dalších linií terapie profitují a lze dosáhnout další léčebné odpovědi.

## Léčba recidiv

Recidivy epitelálních nádorů thymu nejsou vzácné. Vyskytují se v 10–15 % po resekci nádorů všech stadií, průměrná doba vzniku recidivy je 5 let (3–7 let). Terapie recidivy má stejnou strategii jako léčba nově diagnostikovaného nádoru. Kompletní chirurgická resekce je opět nejlepším prognostickým faktorem. Histologický nále z resekátu recidivy se často posouvá k malignějšímu typu thymomu s menším zastoupením lymfocytů v nádoru, a to díky původní heterogenitě nádoru, nebo po chemoterapii a léčbě kortikosteroidy (16). U neresekovatelných lézí je na místě chemoterapie. Lze zopakovat původní režim, pokud nebyla vyčerpána kumulativní dávka antracyklinů a pacient má dobré výsledky echokardiografie (cave předchozí ozáření mediastinu). V druhé linii lze použít karboplatinu s paclitaxelem, platinu s etoposidem a kapecitabin s gemcitabinem. V dalších

liniích je uváděn pemetrexed (17) a p.o. etoposid. Nemocní s pozitivním octreoscanem a nevhodní k chemoterapii, profitují z podávání octreotidu ev. s prednisonem (18). Z našich zkušeností je však přítomnost somatostatinových receptorů prokazatelná octreoscanem velmi ojedinělá.

## Cílená biologická léčba

Vzhledem k malému počtu nádorů thymu nejsou k dispozici výsledky randomizovaných klinických studií s biologickou léčbou. Byl však popsán efekt off-label podávaných inhibitorů signálních dráh KIT, VEGFR a mTOR.

Zvýšenou expresi KIT má 80 % karcinomů thymu, mutace obdobné jako u gastrointestinálních stromálních nádorů nebo specifické má jen 9 % karcinomů thymu (19). KIT tyrozinkinázové inhibitory jako imatinib, sunitinib a sorafenib docílily v jednotlivých popsáných případech odpověď nádoru. Imatinib není účinný u všech KIT mutovaných nádorů a doporučuje se vyšetřit typ KIT mutace. U KIT nemutovaných nádorů imatinib efekt dle závěrů dvou studií fáze II efekt nemá.

Inhibice VEGFR a PDGFR tyrozinkinázovými inhibitory blokuje angiogenezi. Ve studii fáze II sunitinib prokázal kontrolu choroby (DCR) a odpověď nádoru (ORR) jak u thymomů (DCR 81 %, ORR 6 %), tak u karcinomů thymu (DCR 91 %, ORR 26 %) (20). Proto je sunitinib možností off-label druholiniové léčby thymických karcinomů bez

ohledu na stav mutace KIT. Pro bevacizumab a aflibercept nemáme u této diagnózy žádná data.

mTOR inhibitor everolimus ve studii fáze II prokázal u epitelálních nádorů thymu 22% ORR a 93% DCR (21). Everolimus je proto další off-label možností léčby refrakterních nádorů thymu.

## Dispenzarizace

Recidivy nádorů nejsou vzácné a i ty je možno léčit s kurativním záměrem. Proto jsou doporučovány pravidelné zobrazovací kontroly: CT hrudníku za 3–4 měsíce po chirurgickém výkonu a dále pro thymomy st. I/II s R0 resekci po dobu 5 let 1x ročně, po té 1x za 2 roky. Pro thymomy st. III/IV, karcinomy thymu, nebo po R1 a R2 resekci CT každých 6 měsíců a po dvou letech 1x ročně. Nemocní by měli být sledováni 10–15 let, protože se u nich mohou vyskytnout sekundární nádory i pozdní objevení se autoimunní choroby.

Podobně jako u ostatních vzácnějších nádorů je výhodné nemocné soustřeďovat ve specializovaných centrech, jejichž interdisciplinární týmy mají s daným typem nádoru zkušenosti. Onkologická klinika VFN ve spolupráci s III. chirurgickou klinikou FNM a Centrem pro myasthenii gravis na Neurologické klinice VFN od roku 1980 léčila již více jak 120 nemocných s tímto onemocněním.

## LITERATURA

- Girard N, Rufini E, Marx A, et al. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26(Supplement 5): v40–v55, 2015.
- de Jong WK, Blaauwgeers JL, Schaapveld M, et al. Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy *Eur J Cancer* 2008; 44: 123–130.
- Kojima Y, Ito H, Hasegawa S, et al. Resected invasive thymoma with multiple neuroendocrine neoplasia type 1. *Jpn J Thorac Cardiovasc. Surg* 2006; 54: 171–173.
- Carter BW, Marom EM, Dettterbeck FC. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl. 2): S102–S109.
- Marx A, Srobel 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.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.
- Koga KI, 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. *J Pathol Int* 1994; 44: 359–376.
- Dettterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl. 3): S1698–S1704.
- Dettterbeck FC, Moran C, Huang J, et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 2011; 6(Suppl. 3): S1730–S1738.
- Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumours: The Japanese Association for Research on the Thymus database Study. *Cancer* 2015; 121: 1008–1016.
- Patel S, Macdinald OK, Nagda S, et al. Evaluation of the role of radiation therapy in the management of malignant thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1797–1801.
- Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase III multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147: 36–34.
- Yellin A, Siimansky DA, Ben-Avi R, et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread: a single institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 83–87.
- Hamaji M, Kojima F, Omasa M, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 602–607.
- Okuma Y, Salto M, Hosomi Y, et al. Key components of chemotherapy for thymic malignancies: a systematic review and pooled analysis for anthracycline-carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141: 323–331.
- Sandri A, Cusumano G, Lococo F, et al. Long term results after treatment for recurrent thymoma: a multicentric analysis. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1796–1804.
- Loehrer PJ, Yiannoutsos CT, Dropcho S, et al. A phase II trial of pemetrexed in patients with recurrent thymoma or thymic carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(Suppl. 18): abstr 7079.
- Loehrer PJ, Sr, Wang W, Johnson DH, et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:293–299.
- Rajan A, Girard N, Marx A. State of the art of genetic alterations in thymic epithelial tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9(Suppl. 2): S131–S136.
- Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 177–186.
- Zucali PA, De Pas TM, Palmieri G, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s Suppl): abstr 7527.