

# 胸腺腫瘤

洪玉馨<sup>1</sup> 章甄凌<sup>2</sup> 張鴻<sup>1</sup> 呂長賢<sup>3</sup> 陳秉聰<sup>1</sup> 周文其<sup>2</sup>

<sup>1</sup>財團法人林口長庚紀念醫院 血液腫瘤科

<sup>2</sup>財團法人天主教聖保祿修女會醫院 腫瘤科

<sup>3</sup>嘉財團法人長庚紀念醫院嘉義分院 血液腫瘤科

## 摘要

胸腺腫瘤(thymic tumor)是相當少見的腫瘤，好發於前縱膈腔，約佔所有癌症發生率的0.2%-1.5%，西方國家發生率約十萬分之0.15，台灣每年有將近150位新診斷個案，發生率約為每十萬人0.63個案數。胸腺腫瘤變異性很大，依據上皮細胞的分化程度分為相對良性的胸腺瘤(thymoma)和極端惡性的胸腺癌(thymic carcinoma)。胸腺瘤的病理切片呈良性細胞分化，細胞生長慢，但實際臨床表現具惡性度，會侵犯局部組織，少數會轉移至肋膜或胸腔，診斷時半數病患並無臨床症狀，約1/3至1/2病患會伴有副腫瘤症候群(paraneoplastic syndrome)，常見的副腫瘤症候群包含重症肌無力、純紅血球再生不良和低丙型球蛋白血症。胸腺癌不管細胞分化或臨床表現皆具高度侵犯性，約80%病患有咳嗽、胸痛、橫膈神經麻痺、上腔靜脈阻塞或遠處轉移引起的不適，罕見伴有副腫瘤症候群。胸腺腫瘤的分期包括WHO的細胞組織型態分類及Masaoka臨床分期，兩者皆可有效判斷病患的手術切除率及預後。手術切除是治療胸腺腫瘤首選的方式，能否完全手術切除更是最關鍵的預後因子。對於局部晚期(locally advanced)的病患，無法完全手術切除，此時以化學治療加上手術切除及術後放射線治療的整合性治療，可以有效提升完全手術切除機會同時提高存活率。

關鍵詞：胸腺瘤 (Thymoma)  
胸腺癌 (Thymic carcinoma)  
副腫瘤症候群 (Paraneoplastic syndrome)

## 前言

胸腺(thymus)由上皮細胞(epithelial element)及淋巴細胞(lymphocytes)兩大成份組成，主要的功能是提供T細胞淋巴球成熟的場所。胸腺腫瘤(thymic tumor)一般指來自上皮細胞的原發癌症，依據細胞的分化程度，大致分為胸腺瘤(thymoma)與胸腺癌(thymic carcinoma)。胸腺腫瘤約佔所有癌症發生率的0.2%-1.5%，西方國家的盛

行率約為每十萬人0.15個病例<sup>1</sup>。台灣每年約有150新診斷個案<sup>2</sup>，粗估盛行率約為每十萬分之0.63。

前縱膈腔腫瘤約50%以上是胸腺腫瘤；90%的胸腺腫瘤發生於前縱膈腔，其餘發生於其他縱膈腔或頸部。因為胸腺瘤與胸腺癌臨床表現及預後呈極端變化，以下將變異性太大的地方分開討論。

## 臨床表現

### 胸腺瘤

胸腺瘤在細胞病理表現為較良性的細胞分化，依照不同的臨床表現，大致可分為非侵犯性(noninvasive)與侵犯性(invasive)兩類。非侵犯性胸腺瘤擁有完整包膜(capsule)，腫瘤具可被移除性(movable)，雖然有時會和附近組織連接，仍可輕易手術切除。反之，侵犯性胸腺瘤極易侵犯附近組織，很難單純以手術方式將腫瘤和附近組織完全分離。胸腺瘤偶爾會向外轉移，絕多數轉移的位置在肋膜或心包膜，胸腔以外的遠處轉移很少發生<sup>3</sup>。

胸腺瘤好發年齡為50-60歲，男女比例約為1比1，一半的個案診斷時並無臨床症狀，而是經由健康檢查胸部X光意外發現。常見表現的臨床症狀包括咳嗽、胸痛、氣喘、疲倦或因壓迫縱膈腔導致的不適<sup>4</sup>，約20-30%的病患會以副腫瘤症候群(paraneoplastic syndrome)的症狀表現<sup>5</sup>。

胸腺瘤常伴隨的副腫瘤症候群包括重症肌無力(myasthenia gravis)，純紅血球再生不良(pure red cell aplasia)，低丙型球蛋白血症等(hypogammaglobulinemia)。少數報告過的副腫瘤症候群包含多發性肌炎(polymyositis)、紅斑性狼瘡(systemic erythematous lupus)、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)、溶血性貧血等等<sup>6</sup>。

重症肌無力是胸腺瘤最常伴隨的副腫瘤症候群，約30%~50%的胸腺瘤患者會伴有重症肌無力；15%重症肌無力病患會因而診斷出胸腺瘤。男女比例約1比2，好發於年輕女性與老年男性。70%重症肌無力的病患胸腺有異常的病理變化，最常見的是胸腺皮質及髓質的淋巴增生。胸腺組織與重症肌無力的關連性目前未明，原因可能是T細胞淋巴球對乙酰膽鹼接受體(acetylcholine receptor)蛋白產生自體免疫抗體(autoimmune antibody)，進而導致神經肌肉傳遞過程的中斷<sup>7</sup>。非胸腺瘤(只有胸腺淋巴增生)的重症肌無力病患在接受胸腺切除後，幾乎都可以改善重症肌無力的症狀，但有胸腺瘤的重症肌無力病患接受胸腺切除則無此效果。有胸腺瘤的重症肌無力病患預後較無胸腺瘤的重症肌

無力病患差<sup>8</sup>。伴有重症肌無力的胸腺瘤病患一度被認為預後比無重症肌無力的胸腺瘤病患來得差，但是因為手術前後照顧醫療的進步，目前認為有重症肌無力的胸腺瘤病患預後反而來得好，原因是這些病患的胸腺瘤較早被診斷出來<sup>9-11</sup>。

約5%~15%胸腺瘤病患會發生純紅血球再生不良；而30~50%的純紅血球再生不良病患伴有胸腺瘤<sup>12</sup>，尤其常見於年長女性。兩者相關連性目前仍未知。胸腺瘤切除可使38%單純紅血球再生不良達到緩解。

約不到5%的胸腺瘤病患會發生低丙型球蛋白血症，亦常見於年長女性，臨床表現以反復性感染、腹瀉及淋巴結腫大為主。胸腺瘤切除不見得可使低丙型球蛋白血症回復正常<sup>5</sup>。

### 胸腺癌

胸腺癌和胸腺瘤一樣源自胸腺上皮組織，胸腺癌的發生率遠低於胸腺瘤，但遠比胸腺瘤具高度侵略性，同時易遠端轉移至肋膜、肺部、骨骼及肝臟，預後極差。胸腺癌好發年齡為47-60歲，男女比例約為1.3比1<sup>13</sup>。胸腺癌很少伴隨副腫瘤症候群，未曾有重症肌無力發生於此群病患的個案報告。超過80%的病患診斷胸腺癌時有臨床症狀，常見症狀為咳嗽、胸痛、橫膈神經麻痺、上腔靜脈阻塞或遠處轉移引起的不適<sup>14</sup>。

## 組織型態分類(Histology Classification)

### 胸腺瘤

Marino 等人<sup>15</sup>於1985年根據腫瘤細胞原發於胸腺的部位將胸腺瘤分為皮質性胸腺瘤(cortical thymoma)、髓質性胸腺瘤(medullary thymoma)與混合性胸腺瘤(mixed thymoma)。大致而言，卵圓形細胞(oval cell)大多源自皮質性胸腺瘤，梭狀形腫瘤細胞(spindle cell)則較多源自髓質性胸腺瘤。髓質性與混合性胸腺瘤絕多數是低惡度性，即使有局部組織侵犯，也很少有復發的情形；皮質性胸腺瘤則具有一定程度的侵犯性，不論有無局部組織侵犯，皆有復發的可能<sup>16</sup>。

世界衛生組織(WHO)於1999年發表新的胸

腺瘤細胞組織分類，並於2004年加以修訂<sup>17,18</sup>，此分類視腫瘤組織的細胞型態及非腫瘤組織的淋巴球組成多寡而定(表一)。WHO組織分類主要提供了判斷預後的重要依據。日本文獻報告<sup>19</sup>胸腺瘤病患的10年無疾病存活期於type A & AB, type B1 & B2 及type B3分別為100%、83%及36%。此報告證實胸腺腫瘤的組織型態類別與預後相關。

### 胸腺癌

胸腺癌的組織分類由Levine等人<sup>20</sup>於1978年首先提出，由Suster<sup>14</sup>於1991年稍加修訂。胸腺上皮癌細胞分化不良，勉強依分化程度分為低惡度性及高惡度性兩類；低惡度性包括鱗狀癌(squamous cell carcinoma)、黏膜類上皮癌(mucoepidermoid carcinoma)及基底狀癌(basaloid carcinoma)。高惡度性包括類淋巴上皮癌(lymphoepithelioma-like)、類肉瘤癌(sarcomatoid)、小細胞癌(small cell carcinoma)、clear cell carcinoma與未分化癌(undifferentiated carcinoma)。這些組織分類具有預後指標。低惡度性腫瘤局部復發機會低，較少遠端轉移，平均存活期約25.4到78個月；高惡度性腫瘤極具侵犯性且易遠端轉移，預後相對較差，平均存活期約11.3到15個月<sup>14,21,22</sup>。

### 臨床分期

#### 胸腺瘤

胸腺瘤最常用的臨床分期系統分別為1981年發表的Masaoka 分期<sup>23</sup>(表二)及2004年提出的Tumor-Nodal-Metastases (TNM) 分期<sup>24</sup>(表三)。Masaoka stage第一至四期的胸腺瘤五年存活率分別為100%、98.4%、88.7%及52.8%；TNM分期一至三期(只分三期)的胸腺瘤五年存活率分別為99%、47%及12%。兩者分期早期的五年存活率相當，但TNM晚期的五年存活率較Masaoka有更明顯區別。Masaoka分期因發表較久，臨床上較常使用。另有GETT 分期<sup>25</sup>(The Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques (GETT) staging system, 表四)則依據外科手術結果中的發現來分期，宣稱在評估胸腺瘤的預後與Masaoka分期的吻合性高達90%<sup>26</sup>。

表一：世界衛生組織胸腺腫瘤組織分類與預估存活期<sup>19</sup>

世界衛生組織分類	腫瘤組織分類條件	10年存活率 (%)
A	Medullary; spindle-cell thymoma	100%
AB	Mixed thymoma	
B1	Predominantly cortical; lymphocyte-rich; lymphocytic, organoid thymoma	83%
B2	Cortical	
B3	Epithelial; squamous; atypical thymoma; well differentiated thymic carcinoma	36%
C	Thymic carcinoma	—

表二：Masaoka分期與預估存活期<sup>23</sup>

Masaoka 分期	條件	5年存活率 (%)
I	Encapsulated tumor	100
IIa	Microscopic capsular invasion	98.4
IIb	Macroscopic invasion into fatty tissue	
III	Invasion into great vessels, pericardium or lung	88.7
IVa	Pleural and/or pericardial disseminated	70.6
IVb	Lymphatic or hematogenous metastases	52.8

表三：TNM分期與預估存活期<sup>24</sup>

TNM分期	敘述	期別	5年存活率 (%)
T1	No capsular invasion	I	99
T2	Microscopic invasion into the capsule, or extracapsular involvement limited to the surrounding fatty tissue or normal thymus		
T3	Direct invasion into the mediastinal pleura and/or anterior pericardium	II	47
T4	Direct invasion into neighboring organs, such as sternum, great vessels, and lungs; implants to the mediastinal pleura or pericardium, only if anterior to phrenic nerves		
N1	Metastasis to anterior mediastinal lymph nodes		
N2	Metastasis to intrathoracic lymph nodes other than anterior mediastinal		
N3	Metastasis to prescalene or supraclavicular nodes	III	12
M1	Distant metastases		

#### 胸腺癌

Masaoka分期及TNM分期亦已使用在胸腺癌的臨床分期，雖然報告個案數目不多，此兩臨床分期系統亦可預估手術切除機率與預後。

表四：Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques (GETT)<sup>25</sup>  
分期與預估存活期<sup>26</sup>

分期	敘述	5年存活率(%)
I	a. Encapsulated, non invasive. Total excision	96
	b. Localized invasion to mediastinal structures. Total excision	
II	Invasive growth into the surrounding organs. Total excision	Not available
III	a. Invasive growth into the surrounding organs. Incomplete excision	84
	b. Invasive growth into the surrounding organs. Biopsy of the tumor	
IV	a. Largely invading tumor cells with clavicular lymph nodes or pleural or pulmonary grafts.	73
	b. Hematogenous metastasis (1 or more)	

## 臨床診斷與評估

當胸部X光或電腦斷層發現前縱膈腔腫瘤時，若外科醫師認為可手術完全切除時，應直接接受手術切除，手術前的切片檢查是不需要的；除非腫瘤侵犯範圍太廣泛，預期無法手術切除或有其他證據懷疑為淋巴癌時，才應先安排切片檢查，以避免無謂的手術。電腦斷層或核磁共振皆可有效評估胸腺腫瘤與局部組織之關係，同時可以判斷是否有局部淋巴或遠端轉移，核磁共振對於胸腺邊緣是否有腫瘤侵犯比電腦斷層有更佳的判斷力<sup>27</sup>。核子醫學檢查包含octreotide核子攝影<sup>28</sup>及正子電腦斷層掃描<sup>29</sup>亦已廣泛使用於評估胸腺腫瘤的臨床分期及手術後追蹤。

## 治療

### 胸腺瘤

#### 一、手術治療(Surgical resection)

胸腺瘤是一生長緩慢的腫瘤，但其具有惡性度的傾向，治療應完全比照惡性腫瘤處理。約85-90%胸腺瘤診斷時仍局限於局部，手術切除為治療首選，手術的死亡率約為2%。完全手術切除(complete surgical resection)是治療此腫瘤最關鍵且最重要的預後因子<sup>30-32</sup>。完全手術切除病患7年的存活率為82%，無法完全切除的病患其7年的存活率只有71%<sup>30</sup>。Masaoka分期及WHO組織分類可用以預測完全手術切除的機會。Masaoka分期 I & II, III, IVa的完全手術切除機率分別為100%、47%、26%<sup>33-35</sup>；WHO組織分

類type A為低侵犯性胸腺瘤，腫瘤完全手術切除機率將近100%，type B易有局部侵犯，較難完全切除。

若腫瘤無法完全手術切除時，實施debulking切除手術對預後是否有幫助，目前仍未有明確結論。多篇文章報告實施debulking手術的病患比只接受切片檢查的五年存活率為60%~75%比24%~40%<sup>26,30,36</sup>。但另有兩篇報告<sup>37,38</sup>顯示實施debulking手術加上放射線治療與只接受放射線治療病患比較，兩者存活率毫無差別。

#### 二、放射線治療(radiation therapy)

胸腺瘤屬於放射線治療敏感(radiation sensitive)腫瘤，因此放射線治療廣泛使用於治療胸腺瘤。前導性(induction)放射線治療<sup>30,39</sup>已被報告使用於局部無法切除病患來減少腫瘤體積，以增加手術切除的可行性。對Masaoka第 II 到 IVa 期的病患，使用術後輔助性(adjunct)放射線治療，也被報告五年復發率可從28%降低到5%<sup>36,39,40</sup>。但這些文獻多為少數病例回溯性分析，尚缺乏明確的證據來顯示輔助性放射線治療在胸腺瘤的角色。

對於無法接受手術的病患，單獨放射線治療可以增加局部腫瘤的控制率(從35%增加到74%)及病患的存活率(stage IVa五年存活率從20%進步到50%)<sup>36,41</sup>。

#### 三、化療(chemotherapy)

胸腺瘤亦屬化療敏感腫瘤，常用的化療藥物包括cisplatin、ifosfamide、doxorubicin及cyclophosphamide等。其中，只有cisplatin及ifosfamide有單一藥物第二期臨床實驗的報告<sup>42,44</sup>，其反應率(response rate)約為34%~77%。

因為單一藥物效果不甚理想，因此結合多種藥物的複方化療(combination chemotherapy)便成為主流。目前已廣泛使用於術前(neoadjuvant)、術後輔助性(adjunct)及緩解性(palliative)的用途來治療胸腺瘤。

關於術前化療方面，在局部晚期(locally advanced, Masaoka stage III/IVa)的病患，直接開刀的完全手術切除率只有0-42%，Kim等人<sup>45</sup>報告以cisplatin為主的術前化療治療22位胸腺瘤局

部晚期病患，反應率為77%，21位病患接受後續手術治療，其中16位(76%)病患達到手術完全切除。一般而言，以cisplatin為主的化療使用於胸腺瘤的術前治療，約70%的機會可達到後續的完全切除機會，這些病患的長期存活率等同於其他臨床早期可完全切除的胸腺瘤患者。

Cisplatin為主的複方化療反應率高達70%，臨床上已廣泛使用於局部晚期的胸腺瘤病患，在手術治療後給予輔助性化療，希望可有效降低腫瘤復發率與延長復發時間。但因缺乏前瞻性文獻報告及個案數目仍然不多，相對於術前化療對局部晚期胸腺瘤的明確效果，術後輔助性化療對於胸腺瘤的角色仍沒有定論。

關於已經遠處轉移的胸腺瘤病患，多篇文獻報告可以緩解性化療延長此群病患的預後。Fornasiero等人<sup>46</sup>報告以ADOC 複方(adriamycin 40 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, oncovin 0.6 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 700 mg/m<sup>2</sup>)治療37位Masaoka第三、四期病患，有43%病患達到完全反應(complete response)，化療反應率(response rate)高達91.8%，其病患平均存活期(median survival)為15個月。Loehrer 等人<sup>47</sup>報告以ADC複方(adriamycin 50 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>)治療曾接受放射線治療的29位局部晚期或轉移病患，有10%病患達到化療完全反應，化療反應率為50%，其平均存活期為37.7月。Giaccone等人<sup>48</sup>報告以cisplatin及etoposide治療16位轉移性病患，31%病患達到化療完全反應，化療反應率為56%，其平均存活期為4.3年。

#### 四、分子標的治療(molecular targeted therapy)

分子標的治療已逐步運用於胸腺腫瘤。已知超過半數胸腺瘤的上皮細胞生長接受體(epidermal growth factor receptor)呈陽性反應，尤其是WHO B2及B3組織亞型；c-kit在胸腺瘤亦常常呈現陽性染色，雖然c-kit突變較為罕見。新一代的小分子(small molecular)標的藥物dasatinib已有個案報告運用於治療胸腺瘤<sup>49</sup>。

成人的胸腺組織是體內製造somatostatin最大的來源，透過阻斷類胰島素生長因子(insulin-like growth factor-1)或上皮生長因子(epidermal

growth factor)，somatostatin可以抑制胸腺組織的生長。1997年Palmieri<sup>50</sup>首先發表，使用octreotide及prednisolone治療併有胸腺瘤及純紅血球再生不良之個案，該患者兩種疾病同時達到化療完全反應。美國ECOG組織後續報告<sup>51</sup>於38位octreotide核子掃描陽性反應的轉移性胸腺腫瘤病患，使用octreotide加上prednisolone治療時，有兩位病患(5.3%)達到化療完全反應，有十位病患(25%)達到化療局部反應(partial response)，該群患者的兩年存活率達到75.7%，但其中的六位非純粹胸腺瘤的個案毫無臨床化療反應。結論為octreotide核子掃描陽性的胸腺瘤病患使用octreotide及prednisolone可以達到相當的治療效果。

#### 五、整合性治療 (multimodality treatment)

既然胸腺瘤對於化療和放射線治療都很敏感，我們是否可以同時結合化療、手術及放射線治療來治療胸腺瘤，尤其是局部晚期無法完全手術切除的病患？Tomiak等人<sup>52</sup>於1993年回顧6篇整合術前化療、手術切除及術後輔助性放射線治療局部晚期胸腺瘤的文獻，其中80%的化療藥物含cisplatin，總結61位病患中，19位病患(31%)達到化療完全反應，整體化療反應率為89%；22位病患(36%)接受後續手術切除，有19位病患後續接受術後放射治療，其中11位病患(18%)達到完全手術切除，有五位病患的無疾病期(disease free survival)超過五年。Rea等人<sup>53</sup>同年以ADOC複方治療16位局部晚期病患，於術前化療結束後安排開刀及術後輔助性放射線治療，共有69%病患達到完全手術切除，化療反應率為100%，平均存活期為66個月。

Loehrer等人<sup>54</sup>對23位局部晚期病患以ADC複方治療2至4療程，後續追加54 Gray放射線治療，這些病患都沒接受手術切除，其報告的化療完全反應為22%，化療反應率為70%，該群病患平均存活期及五年無疾病存活率分別為93個月及54.3%，此結果明顯優於前述兩篇追加手術治療的預後。可惜此報告個案數目稍少，且無其他文獻重現其治療結果，究竟化療及放射線治療兩者相加效果是否等同甚至優於化療及放射線治療再加上手術切除三者並用，目前尚難以下

定論。

總言之，對局部晚期無法接受手術完全切除的胸腺瘤病患而言，給予以cisplatin為主的術前化療，後續加以手術切除及術後輔助性放射線治療的整合性治療方式，可能讓這些病患有機會達到較佳的完全手術切除率及較長的存活期。

### 胸腺癌

完全手術切除是治癒胸腺癌最佳且唯一的方式。手術方法如同切除胸腺瘤，但是絕多數病患於診斷時已有局部組織侵犯，完全手術切除可行性不大。對局部組織侵犯而無法完全手術切除的病患而言，前述的整合性治療是最佳的選擇。如同局部晚期胸腺瘤的治療方式，目前傾向先給予術前化療，然後開刀切除，接著給予術後輔助性放射線治療。胸腺癌對化療反應不錯，術前化療可以提供降低腫瘤期數(downstage)的機會<sup>22,55,56</sup>。雖然術前化療臨床上已廣泛使用於治療胸腺癌，但因文獻報告個案數不多，且使用藥物種類繁多，目前首選的術前化療藥物仍以含cisplatin的複方為主，Magois等人<sup>13</sup>報告以VIP處方(VP-16, ifosfamide, cisplatin)治療五位第 III 或 IVa 期病患，其中三人(60%)後來達到完全手術切除的機會。術後輔助性化療對於胸腺癌的角色目前仍未定論。

前導性放射線治療用於降低胸腺癌臨床期數的效果目前仍未確認，但有少數個案報告術後輔助性放射線治療對於僅接受debulking手術的胸腺癌病患可以達到較長存活期<sup>57</sup>。

### 胸腺腫瘤的追蹤與預後

胸腺腫瘤的術後追蹤建議包括理學檢查及至少每半年一次的電腦斷層掃描或核子醫學檢查(octreotide或正子核子掃描)<sup>58</sup>，曾有個案報告腫瘤延遲復發的可能，建議至少追蹤病患10年以上。

胸腺瘤預後較佳的因子包括腫瘤組織分化良好(WHO type A, AB)、Masaoka分期或TNM分期早期、細胞分裂活性少、伴有重症肌無力的副腫瘤症候群、無腫瘤包膜侵犯、無遠端轉移、無淋巴結轉移和完全手術切除；與胸腺癌

較佳的預後因子則有低惡度分化、完全手術切除及無遠端轉移。

### 結論

胸腺腫瘤變異性很大，從相對良性的胸腺瘤到極端惡度性的胸腺癌都有。手術切除是治療胸腺腫瘤首選的方式，能否完全手術切除更是最關鍵的預後因子。整合性治療是處理局部晚期胸腺腫瘤的最佳作法。

### 參考文獻

1. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546-51.
2. Cancer Registry Annual Report, 2005, Republic of China. Bureau of health promotion department of health. The executive yuan, Republic of China, December 2007; 56-7.
3. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma: a clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
4. Patterson GA. Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4: 39-44.
5. Kornstein MJ. Thymoma classification: my opinion. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 304-7.
6. Marchevsky AM, Kaneko M. *Surgical pathology of the mediastinum*. New York: Raven Press, 1984; 58.
7. Berrih-Akin S, Morel E, Raimond F, et al. The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 51.
8. Palmisani MT, Evoli A, Batocchi AP, Provenzano C, Torali P. Myasthenia gravis associated with thymoma: clinical characteristics and long term outcome. *Eur Neurol* 1994; 34: 78-82.
9. Crucitti F, Daghetto GB, Bellantone R, et al. Effects of surgical treatment in thymoma with myasthenia gravis: our experience in 103 patients. *J Surg Oncol* 1992; 50: 43-6.
10. Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1563-7.
11. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1568-71.
12. Masaoka A, Hashimoto T, Shibata K, Yamakawa Y, Nakamae K. Thymomas associated with pure red cell aplasia: histology and follow up studies. *Cancer* 1989; 64: 1872-8.
13. Magois E, Guigay J, Blancard PS, et al. Multimodal treatment of thymic carcinoma: report of nine cases. *Lung Cancer* 2008; 59: 126-32.
14. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-32.
15. Marino M, Muller-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.
16. Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Choi N, et al. Thymoma: histologic subclassification is an important prognostic factor. *Cancer* 1994; 74: 606-17.
  17. Marx A, Muller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 515-33.
  18. Marx A, Strobel P, Zettl A, et al. Tumors of the thymus. In : travis W, Brambilla E, Harris CC, editors. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the lung, thymus and heart. Vol 7 ed. Lyon IARC; 2004; 93-145.
  19. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T, 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: 1984-7.
  20. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978; 9: 495-515.
  21. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, Barnatz PE. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 613-30.
  22. Hsu CP, Chan CY, Chen CL, et al. Thymic carcinoma: ten years' experience in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 615-20.
  23. 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.
  24. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1994-2000.
  25. Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 124-31.
  26. Cowen D, Richaud P, Mornex F, et al. Thymoma: results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *Radiother Oncol* 1995; 34: 9-16.
  27. Tomiyama N, Honda O, Tsubamoto M, et al. Anterior mediastinal tumors: diagnostic accuracy of CT and MRI. *Eur J Radiol* 2009; 69: 280-8.
  28. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Shim YM, Yi Ca. 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med* 2006; 47: 1628-34.
  29. Leondi A, Koutsikos J, Zerva C. Interpretation of the post-surgical somatostatin receptor scintigram of a primary neuroendocrine tumor of the thymus: a case report and literature review. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 7.
  30. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 152-6.
  31. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell G, Moncure AC, Mathisen DJ. Role of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 888-92.
  32. McCart JA, Gaspar L, Inculet R, Casson AG. Predictors of survival following surgical resection of thymoma. *J Surg Oncol* 1993; 54: 233-8.
  33. Dettnerbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77: 1797-810.
  34. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986; 58: 765-76.
  35. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, et al. Comparison of stages I-II thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1635-41.
  36. Pollack A, Komaki R, Cox JD, et al. Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 1037-43.
  37. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1484-90.
  38. Ichinose Y, Ohta M, Yano T, et al. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. *J Surg Oncol* 1993; 54: 180-3.
  39. 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.
  40. Koh WJ, Loehrer PJ Sr, Thomas CR Jr. Thymoma: the role of radiation and chemotherapy. In: Wood DE, Thomas CR Jr, eds. Mediastinal tumors: update 1995. Medical radiology-diagnostic imaging and radiation oncology volume. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1995: 19.
  41. Jackson MA, Ball DL. Postoperative radiotherapy in invasive thymoma. *Radiother Oncol* 1991; 21: 77-82.
  42. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ Sr. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2280-9.
  43. Bonami 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.
  44. Harper P, Highly M, Rankin E, et al. The treatment of malignant thymoma with single agent ifosfamide. *Br J Cancer* 1991; 63(Suppl 13): 7.
  45. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, Walsh GL, Ro JY, Shin HJ, 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.
  46. Fornasiero A, Danilele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy for invasive thymoma: a 13 year experience. *Cancer* 1991; 68: 30-3.
  47. Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1164-8.
  48. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al. Cisplatin and

- etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 814-20.
49. Chuah C, Lim TH, Tien SL, et al. Dasatinib induces a response in malignant thymoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 56-8.
50. Palmieri G, Lastoria S, Cala O, et al. Successful treatment of a patient with a thymoma and pure red cell aplasia with octreotide and prednisone. *N Engl J Med* 1997; 336: 263-5.
51. Loehrer PJ, Wang W, Johnson DH, Ettinger DS. 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: 293-9.
52. Tomiak EM, Evans WK. The role of chemotherapy in invasive thymoma: a review of the literature and considerations for future clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 15: 113-24.
53. Rea F, Sartori F, Lay M, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Cardiovasc Surg* 1993; 106: 543-9.
54. Loehrer PJ, Chen M, Kim KM, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3093-9.
55. Weide LG, Ulbright TM, Loehrer PJ, Williams SD. Thymic carcinoma: a distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993; 71: 1219-23.
56. Yano T, Hara N, Ichinose Y, et al. Treatment and prognosis of primary thymic carcinoma. *J Surg Oncol* 1993; 52: 255-8.
57. Loehrer PJ, Jiroutek M, Aisner S, et al. Phase II trial of etoposide (V), ifosfamide (I), plus cisplatin (P) in patients with advanced thymoma (T) or thymic carcinoma (TC): preliminary results from a ECOG coordinated intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 30(abst 118).
58. Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer: principle and practice of oncology. Lippincott Williams and Wilkins. 8th edition, 2008; 973-80.

## Thymic Tumor

Yu-Shin Hung<sup>1</sup>, Chen-Ling Chang<sup>2</sup>, Hung Chang<sup>1</sup>, Chang-Hsien Lu<sup>3</sup>,  
Ping-Tsung Chen<sup>1</sup>, and Wen-Chi Chou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,  
Chang Gung Memorial hospital, Linkou, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Oncology, Department of Internal Medicine,  
Saint Paul's Hospital, Taoyuan, Taiwan;*

<sup>3</sup>*Division of Hematology and Oncology, Department of internal Medicine,  
Chang Gung Memorial hospital, Jiayi, Taiwan*

Thymic tumor arises from the epithelial cells of the thymus. It is an uncommon malignancy comprising 0.2-1.5% of all malignancies, and 90% of them occur in the anterior mediastinum. Approximately 150 patients were diagnosed in Taiwan every year; the incidence was 0.63 cases per 100,000 populations. Thymic tumors are broadly classified into thymoma and thymic carcinoma. Thymoma is an indolent tumor of local invasion to pleural cavity potential. More than half of all patients are asymptomatic at the diagnoses. One third to half of patients present with symptoms related to paraneoplastic syndrome. The most common ones are myasthenia gravis, pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia. In contrast to thymoma, thymic carcinoma is more malignant and carries early distant metastases potential, and more than 80% of patients are symptomatic at the time of presentation. Paraneoplastic syndromes are uncommon in thymic carcinoma. The Masaoka staging system and WHO morphological classification are the most commonly used systems to assess prognoses of the thymic tumors. Complete surgical resection is the most important prognostic factor, but difficult to achieve in locally advanced thymic tumors. The multimodality therapy combining neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and post-operative radiotherapy is by far the best treatment for locally advanced thymic tumors to date. (*J Intern Med* Taiwan 2009; 20: 344-351)