흉선 상피 종양의 임상적 고찰

부산대학교 의학전문대학원 [1]내과학교실, [2]흉부외과학교실, [3]병리학교실
목정하[1], 설희윤[1], 김지은[1], 김기욱[1], 박혜경[1], 이호석[2], 김영대[2], 김윤성[1], 이창훈[3], 이민기[1], 박순규[1]

Clinical Features of Thymic Epithelial Tumors

Jeong Ha Mok, M.D.[1], Hee Yun Seol, M.D.[1], Ji Eun Kim, M.D.[1], Ki Uk Kim, M.D.[1], Hye-Kyung Park, M.D.[1], Ho Seok Lee, M.D.[2], Young Dae Kim, M.D.[2], Yun Seong Kim, M.D.[1], Chang Hun Lee, M.D.[3], Min Ki Lee, M.D.[1], Soon Kew Park, M.D.[1]
Departments of [1]Internal Medicine, [2]Thoracic Surgery and [3]Pathology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Background: Thymic epithelial tumors are the most common tumors affecting the anterior mediastinum. The aim of this study is to investigate clinical features of the patients who were diagnosed with thymic epithelial tumors at Pusan National University Hospital.
Methods: We retrospectively reviewed the records of thirty-seven patients who were diagnosed with thymic epithelial tumors from Jan. 1997 to Jan. 2007. The pathological classification and clinical stage of the thymic epithelial tumors were based on the WHO classification and Masaoka's staging system. A total 37 patients were enrolled: 23 were males and 14 were females, and their mean age was 51.3 years.
Results: Thirty patients presented symptoms at the time of diagnosis and their symptoms were as follows: chest pain (53%), dyspnea (23%), and cough (17%). Myasthenia gravis was diagnosed in five patients. With respect to the tumor staging, three cases (8%) were stage I, 10 cases (28%) were stage II, 12 cases (32%) were stage III, 6 cases (16%) were stage IVA and 6 cases (16%) were stage IVB. Twenty-four cases (67%) displayed stage III or IV disease. The pathological types according to the WHO classification were as follows: B1 (32%), C (23%), B3 (20%), B2 (16%), AB (6%) and A (3%). Twenty-four patients underwent thymothymectomy and four of these patients relapsed. Stage III or type B3 was common in the relapsed patients. Five patientsexpired. Stage IV or type B3 and C were common in the expired patients.
Conclusion: In this study, stage III or IV disease and type B3 or C were common at the time of diagnosis and these findings might contribute to postoperative recurrence and a poor outcome. *(Tuberc Respir Dis 2008;65:23-28)*

Key Words: Thymic epithelial tumor, Thymoma, Thymic carcinoma, Clinical features

서 론

흉선은 전종격동에 위치하는 장기로 T 림프구의 분화와 성숙을 담당하는 역할을 한다. 흉선에 발생하는 종양은 그 범주가 다양하나 흉선 상피 종양이 대부분을 차지하며, 흉선종 및 흉선암으로 분류할 수 있다[1].

흉선 상피 종양에 대한 분류는 Levine and Rosai법, Marino and Muller-Hermelink법 등이 있으나[2,3], 최근은 조직학적 분류에 기초를 둔 WHO 분류법을 널리 사용하고 있으며[3], 임상적 병기 결정은 일반적으로 주위조직으로의 침범 및 원격장기로의 전이에 바탕을 둔 Masaoka 병기 분류법이 사용되고 있다[4].

흉선 상피 종양은 대개 비특이적인 증상을 나타내므로 조기 진단이 어려운 경우가 많으며, 또한 조직학적으로 양성이라 하더라도 발견 당시 주위 조직으로의 침범이 많아 임상적으로는 악성의 경향을 보이므로 치료에 어려움이 있다[5].

이러한 흉선 상피 종양은 전종격동에서 발생하는 가장 흔한 종양이긴 하나, 절대적인 발생 빈도는 매우 낮아, 미국에서는 100,000명 당 0.15건의 발생 빈도를 보고하고 있다[6]. 하지만 국내에서는 아직 흉선 상피 종양의 발생 빈

Address for correspondence: **Min Ki Lee, M.D.**
Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, 1-10, Ami-dong, Suh-gu, Busan 602-739, Korea
Phone: 82-51-240-7216, Fax: 82-51-254-3127
E-mail: leemk@pusan.ac.kr
Received: Jun. 3, 2008
Accepted: Jun. 25, 2008

Table 1. Characteristics of 37 patients with thymic epithelial tumors

Age, yr, mean±SD	51.3±12.1
Sex, Male/Female	23/14
History of smoking	
Current smoker	11
Ex-smoker	5
Non-smoker	21
Comorbid disorders	
Myasthenia gravis	5
Diabetes melitus	3
Hypertension	3
Old pulmonary tuberculosis	2
Chronic hepatitis B	2
Chronic hepatitis C	1
Lung cancer	1
Diagnosis	
Thymoma	28
Thymic carcinoma (WHO type C)	9

도에 관한 구체적인 보고는 없는 실정이며, 또한 환자들의 임상적 또는 조직학적인 특징에 대한 종합적인 자료가 부족한 상황이다.

이에 저자들은 조직학적 검사를 통해 흉선 상피 종양으로 진단된 환자를 대상으로 그 임상적 특징을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 1월에서 2007년 1월까지 부산대학교 병원에 내원하여 흉선 상피 종양으로 조직학적 진단을 받은 37명의 환자를 대상으로 하여, 이들의 기저질환, 흡연력, 진단시 증상, 임상적 병기, 조직학적 분류, 진단 및 치료방법, 추적관찰 등에 대한 임상적 자료 및 방사선, 조직학적 자료를 후향적으로 분석하였다.

흉선 상피 종양의 조직학적 분류는 WHO 분류법을 따랐으며[1], 임상적 병기는 Masaoka 병기분류법을 이용하여 분류하였다[4].

대상 환자는 총 37명이었으며, 흉선종이 28명, 흉선암(WHO type C)이 9명이었다. 37명 중 남자가 23명, 여자가 14명이었으며, 평균 연령은 51.3±12.1세였다(남자 53.2세, 여자 49.7세). 흡연력이 있는 경우가 16명, 흡연력이 없는 경우가 21명이었다.

동반질환으로는 중증근무력증 5예, 당뇨병 3예, 고혈압 3예, 비활동성 폐결핵 2예, 만성 B형간염 2예, 만성 C형간염 1예, 폐암 1예였다(Table 1).

Table 2. Clinical features of 37 patients with thymic epithelial tumors

Clinical feature	Frequency (%)
Symptomatic	30
Chest pain	16 (53)
Dyspnea	7 (23)
Cough	5 (17)
Ptosis or diplopia	5 (17)
Hoarseness	2 (7)
Facial edema (SVC syndrome)	2 (7)
Asymptomatic	7

진단방법으로는 전산화 단층촬영 보조하 경피적 침흡인으로 진단한 경우가 21명으로 가장 많았으며, 개흉 흉선절제술을 시행한 경우가 9명, 비디오 흉강경적 흉선절제술을 시행한 경우가 3명, 종격동 내시경을 이용하여 조직검사를 시행한 경우가 3명, 그리고 간 전이병변에 대한 조직검사로 진단한 경우가 1명이었다.

결 과

1. 임상 및 방사선학적 특징

내원 당시 무증상인 환자가 7명(19%)이었고, 증상이 있었던 환자가 30명(81%)이었으며, 호흡기 증상의 빈도는 흉통(53%), 호흡곤란(23%), 기침(17%)의 순이었다. 37명 중 5명(17%)이 안검하수 또는 복시의 증상을 보였으며, 이들은 이후 신경학적 검사를 통해 모두 중증근무력증으로 진단되었다(Table 2).

흉부 전산화 단층촬영에서는 37명 모두 전종격동의 종괴 양상을 보였다. 종괴의 장경 평균 직경은 5.9±3.7 cm 이었으며 내부의 석회화를 동반한 균질성의 종괴 양상을 보이는 경우가 30예로 가장 많았고, 그 외 비균질성의 종괴 양상이거나, 낭종을 포함한 경우도 있었다.

진단 당시 병기는 stage I이 3예(8%), stage II가 10예(28%), stage III가 12예(32%), stage IVA가 6예(16%), stage IVB가 6예(16%)의 순으로, stage III 이상인 경우가 64%를 차지하였다(Table 3).

국소침범은 흉막으로 침범한 경우가 31예(92%)로 가장 많았고, 다음으로 폐 16예(44%), 심외막 13예(38%)의 순이었으며, 원격전이의 경우 흉선종의 4예, 흉선암의 2예에

Table 3. Stage and histologic classification of thymic epithelial tumors

Masaoka staging	Number of patient (%)
Stage I	3 (8)
Stage II	10 (28)
Stage III	12 (32)
Stage IVA	6 (16)
Stage IVB	6 (16)
Total	37 (100)
WHO histologic type	Number of patient (%)
Type A	1 (3)
Type AB	2 (6)
Type B1	10 (32)
Type B2	5 (16)
Type B3	6 (20)
Type C (thymic carcinoma)	7 (23)
Total	31 (100)

서 관찰되었고 간으로 전이된 경우가 2예, 뼈로 전이된 경우가 2예였으며, 기관지와 복막으로 전이된 경우가 각각 1예 있었다.

2. 조직학적 소견

흉선 상피 종양의 조직학적 분류에 대한 분석은 31명의 환자에서 시행되었으며, WHO 분류법을 이용하였다. WHO 분류법의 B1이 10예(32%)로 가장 많았고, 다음으로 C 7예(23%), B3 6예(20%), B2 5예(16%), AB 2예(6%), A 1예(3%)의 순이었다. 흉선암(WHO type C)은 총 7예였으며 5예는 미분화암종이었고, 2예는 편평세포암종이었다(Table 3).

3. 치료 및 추적관찰

흉선 상피 종양으로 진단된 이후 본원에서 치료 및 추적관찰을 받은 경우는 37명의 환자 중 31명이었고, 평균 추적관찰기간은 5.4±2.2년이었다.

치료로 31명의 환자 중 24명이 흉선절제술을 시행받았다. 이 중 13명이 stage III 이상의 환자였으며, 6명은 술 후 보조 방사선치료를 받았고, 7명은 술 후 보조 항암화학요법을 받았다. 술 후 보조 방사선치료의 평균 횟수는 25회였고, 평균 총 방사선 조사량은 45 Gy였다. 술 후 보조 항암화학요법을 받은 7명의 환자 중 4명은 CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) 병합 요법을 시행받았으며, CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone), CAV (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) 및 BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 병합요법을 받은 환자도 각각 1명씩 있었다. 5명의 환자는 술 전 보조 항암화학요법 이후 흉선절제술을 시행 받았으며, 이들은 모두 CAP 병합요법을 시행받았다.

흉선절제술을 시행 받지 않은 7명의 환자 중 5명은 항암화학요법 단독치료, 2명은 항암화학요법과 방사선치료를 병행하였다. 항암화학요법 단독으로 치료한 경우, CAP 병합요법을 가장 많이 사용하였으며, 그 외 VIP (vincristine, ifosphamide, cisplatin), TP (taxotere, cisplatin) 및 CAV 병합요법을 사용하기도 하였다.

추적관찰 기간 중 흉선절제술을 시행 받은 24명의 환자 중 4명에서 흉선 상피 종양이 재발하였으며, 이 중 흉선절제술만을 시행 받은 경우가 1명, 흉선절제술 후 보조 방사선치료를 시행 받은 경우가 2명이었고, 흉선절제술 후 보조 항암화학요법을 시행 받은 경우가 1명이었다. 수술 후 재발까지의 평균 기간은 4.4년이었으며, 수술 후 재발한 환자의 진단 당시 임상적 병기는 stage III가 3명, stage II가 1명이었고, 조직학적 분류는 WHO B3가 3명, C가 1명이었다.

항암화학요법 단독으로 치료한 5명 중 3명은 부분 관해를 보였고, 2명은 진행성의 양상을 보였다. 항암화학요법과 방사선치료를 병행한 2명 중 1명은 부분 관해를 보였고, 1명은 진행성의 양상을 보였다.

추적관찰 기간 동안 총 5명의 환자가 사망하였으며, 진단 후 사망까지의 평균 기간은 2년이었다. 흉선절제술 후 재발한 경우가 2명, 항암화학요법 단독으로 치료한 경우가 2명, 항암화학요법과 방사선 치료를 병행한 경우가 1명으로, 이들의 진단 당시 임상적 병기는 stage II가 1명, stage III가 1명, stage IVB가 3명이었으며, 조직학적 분류는 WHO B2가 1명, B3가 2명, C가 2명이었다.

고 찰

흉선 상피 종양은 종격동에 발생하는 전체 종양의 약 20% 정도를 차지하며, 전종격동에 발생하는 가장 흔한 종양이다. 흉선종과 흉선암으로 분류하며, 흉선암을 WHO class C라 하여 흉선종의 한 범주에 포함시키기도 한다[1].

흉선 상피 종양은 40～60세에 호발하는 것으로 알려져 있으며, 성별로는 남성에서 약간 많이 발생하는 것으로 보고되고 있는데[6], 본 연구에서도 남자 23명, 여자 14명의 분포로 남성에서 발생이 많았으며, 평균 연령도 51.3세로 일반적으로 알려진 흉선 상피 종양의 역학 조사 결과와

비슷하였다.

흉선 상피 종양은 증상이 없이 건강검진이나 다른 병으로 인한 검사 중 우연히 발견되는 경우가 많으며, 보고에 따라 차이는 있으나 약 반수 이상의 환자가 증상을 호소하지 않는다고 알려져 있다[5]. 증상이 있는 경우도 모호한 흉통이나 기침, 호흡 곤란 등 비특이적인 경우가 많아 증상만으로는 흉선 상피 종양을 의심하기는 어려운 경우가 많다. 본 연구에서는 증상이 없는 환자가 7명이었으며, 증상이 있는 환자가 30명으로 증상이 있는 경우가 더 많았는데, 진행된 병기의 환자가 많은 것이 그 원인일 것으로 생각된다. 증상이 있는 경우 흉통이 가장 많았으며, 다음으로 호흡곤란, 기침의 순이었다. 하지만 이러한 증상들 또한 비특이적이어서 진행된 병기에 발견된 환자가 더 많은 이유라 생각된다.

또한 흉선 상피 종양은 여러 가지 다양한 부종양증후군을 동반하는 경우가 많으며 흉선종 환자의 30～50% 가량에서 부종양증후군이 동반된다고 알려져 있다[7]. 중증근무력증이 가장 흔한 질환이며, 그 외에도 진성 적혈구계 무형성증, 저감마글로불린혈증등이 동반될 수 있다. 본 연구의 경우는 37명의 환자 중 5명에서 중증근무력증이 동반되었으며, 이들은 흉선 상피 종양을 진단받기 0.5～1년 전부터 안검하수, 복시 등의 증상이 있었다. 이 환자들에게는 모두 광범위 흉선절제술이 시행되었으며, 이 중 1명은 증상이 호전되었고 4명은 중증근무력증 증상이 지속되었다. 하지만 증상이 지속된 4명의 환자 중 2명은 복용하는 피리도스티그민(pyridostigmine)의 용량을 줄일 수 있었으며, 나머지 2명도 피리도스티그민을 증량하거나 다른 약제를 추가하지 않고 중증근무력증의 증상을 조절할 수 있었다. 흉선 상피 종양에 동반된 중증근무력증에서 흉선절제술의 효과는 아직 정립되어 있지 않으나, 본 연구 대상 환자들의 경우는 흉선절제술이 중증근무력증의 증상 조절에 도움이 되었던 것으로 생각된다.

일반적으로 흉선 상피 종양에서 흉선암이 차지하는 비율은 보고마다 다르나 보통 10～25% 내외로 알려져 있다[1]. 본 연구에서도 대상 환자의 77%가 흉선종이었으며 23%가 흉선암으로, 일반적으로 알려진 흉선 상피 종양의 발생 빈도와 비슷한 양상을 보였다.

흉선 상피 종양의 조직학적 분류는 대개 WHO 분류법을 따르며, Detterbeck 등을 비롯한 다른 여러 보고에 의하면[1,8-10] Type AB, B2, B3, B1, C, A 순으로 발생 빈도가 높다고 한다. 본 연구 대상 환자들의 경우는 B1 (32%), C (23%), B3 (20%)의 순으로 발생 빈도가 높았는데, 이러한 차이는 대상 환자의 수 및 병리학적 관점의 차이에 따른 것으로 생각된다. Masaoka 병기분류법에 의한 임상적 병기는 stage I (8%), stage II (28%), stage III (32%), stage IVA (16%), stage IVB (16%)의 순이었다. 즉, stage III 이상의 환자가 64%로 약 2/3를 차지하였는데 이러한 점은 많은 수의 환자가 진단 당시 이미 주위조직으로의 침범이나 타 장기로의 전이가 동반되어 있어 불량한 예후와 연관이 있을 것으로 생각된다.

전이를 동반하지 않은 흉선 상피 종양의 치료는 병변을 포함한 완전한 흉선 절제술이 원칙이다. 하지만 완전절제가 불가능한 경우라도 종양의 크기를 감소시키면 수술 후의 보조적 항암화학요법이나 방사선치료에 반응이 좀 더 우수하며, 장기 생존 기간이 증가한다고 알려져 있다[11]. 그러나 진단 당시에 이미 전이가 있거나 환자의 동반된 질환, 전신 상태, 고령 등의 이유로 인해 1차 치료로 수술을 선택할 수 없는 경우도 많다[12,13]. 본 연구에서도 37명의 환자 중 24명만이 수술을 시행 받았으며, 13명의 환자는 수술을 시행 받지 못했는데, 그 주된 이유는 전이, 고령, 불량한 전신상태 등이었다.

항암화학요법은 주로 국소적으로 침범성의 병소가 있거나 또는 큰 종괴여서 진단 당시 바로 수술을 할 수 없는 경우 수술 전 크기를 감소시킬 목적으로 시행하며, 수술 후 재발 방지 목적으로도 시행한다. 그 외 전이성 병변, 재발 병변, 또는 환자의 전신상태, 고령 등의 이유로 수술이 어려운 경우에도 시행할 수 있다. 복합 항암화학요법을 주로 시행하며, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, vinblastine, bleomycin, prednisolone, etoposide 등을 기본으로 하는 다양한 방법이 있으나, 아직 어느 요법이 더 우수한 효과가 있는지는 논란이 있으며, 주로 치료자의 경험에 좌우되는 경향이 있다[13-18].

방사선 치료는 주로 국소적으로 진행성의 양상을 보이거나 전이성 병변, 그리고 수술 후 잔여병변이 남아있는 경우 시행된다. 수술을 통해 완전절제를 하였다 하더라도 수술 후 보조적 방사선 치료를 하는 것이 재발의 빈도를 줄인다는 견해도 있으나, 최근은 그 효과에 대해 부정적인 견해를 보이는 보고가 많아 아직은 정립된 의견이 없는 실정이다[19-21].

흉선 상피 종양의 예후를 결정짓는 가장 중요한 요소는 주위조직으로의 침범 및 타 장기로의 전이 여부로서, 이는 Masaoka 병기분류법과 상관관계가 있다. 주위 조직으로의 침범이 없는 경우 5년 생존율은 75% 정도인 반면, 침범이 있는 경우는 50% 정도이다[11]. 이외에도 조직학적 분류,

나이, 종양의 크기 등도 예후와 연관이 있는 것으로 알려져 있다. WHO type A의 경우가 5년 생존율이 가장 우수하며, B3의 경우가 가장 불량한 것으로 알려져 있다. 흉선암(WHO type C)의 5년 생존율은 20% 내외로 예후가 좀 더 불량하다[1,22]. 국내의 한 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보고하였고 stage I의 5년 생존율은 100%인 반면 stage II, III, IVA, IVB의 경우 각각 88%, 63%, 23%, 17%로 주위 조직으로의 침범이 증가하거나 전이가 있을수록 5년 생존율이 감소하는 경향을 보였다. 또한 흉선 절제술을 시행받은 환자의 경우 WHO type A가 5년 생존율 100%로 가장 예후가 우수하며, type AB, B1, B2, B3, C인 경우 각각 93%, 89%, 82%, 71%, 23%로 감소하는 경향을 보여, 조직학적 분류가 예후에 영향을 미치는 것으로 나타났다[23].

본원에서 진단된 흉선 상피 종양 환자들의 경우 추적관찰 기간 동안 총 4명의 환자에서 흉선 절제술 후 재발이 발생하였으며, stage III 및 type B3인 경우가 많았다. 또한 총 5명의 환자가 사망하였는데 이들 중 4명이 stage III 이상이었고, 조직학적 분류상 type B3 또는 C가 많았다. 따라서, 본 연구에서 흉선 상피 종양은 진단시 stage III 이상, 또는 WHO type B, C가 많았고 이러한 경우, 재발 및 전이의 위험성이 높아, 불량한 예후와 연관이 되는 것으로 보여진다.

본 연구는 연구 대상의 수가 적고, 후향적 연구로 이들과 연관된 자료를 충분히 평가할 수 없었다는 한계가 있다. 또한, 흉선 상피 종양으로 진단 받은 환자 중 80% 이상이 최근에 진단을 받아 이들 환자에 대한 추적 관찰 기간도 짧았으며, 추적에서 탈락된 6명 환자에 대한 자료를 분석하지 못했던 점도 연구의 제한점이다. 흉선 상피 종양의 임상적, 조직학적, 방사선학적인 특성 및 장기적인 예후를 보다 정확하게 평가하기 위해서는 더 많은 수의 환자를 포함하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 흉선 상피 종양은 전종격동에 발생하는 가장 흔한 종양으로 비특이적인 증상을 나타내는 경우가 많아 진단 및 치료에 어려움이 있다. 본 연구에서는 부산대학교병원에서 진단된 흉선 상피 종양의 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

방 법: 1997년 1월에서 2007년 1월까지 흉선 상피 종양으로 조직학적 진단을 받은 37명의 환자를 대상으로 임상적, 조직학적 소견을 후향적으로 분석하였다. 조직학적 분류는 WHO 분류법, 임상적 병기는 Masaoka 병기분류법을 기초로 하였다. 대상 환자는 총 37명으로 남자가 23명, 여자가 14명이었고, 평균 연령은 51.3세였다.

결 과: 진단시 무증상인 경우가 7명이었고, 증상이 있는 경우가 30명이었으며, 빈도는 흉통(53%), 호흡곤란(23%), 기침(17%) 순이었다. 5명(17%)에서 중증근무력증이 동반되었다. 진단 당시 병기는 stage I (8%), stage II (28%), stage III (32%), stage IVA (16%), stage IVB (16%)의 순으로, stage III 이상인 경우가 64%를 차지하였다. 조직학적 분류의 빈도는 type B1 (32%), C (23%), B3 (20%), B2 (16%), AB (6%), A (3%) 순이었다. 치료를 받은 31명의 환자 중 24명의 환자가 흉선절제술을 시행받았으며, 5명은 항암화학요법 단독치료, 2명은 항암화학요법과 방사선치료를 병행하였다. 흉선절제술을 시행한 24명의 환자 중 4명에서 흉선 상피 종양이 재발하였으며, stage III 및 type B3인 경우가 많았다. 또한 추적관찰 기간 동안 5명의 환자가 사망하였으며, stage IV 및 type B3, C인 경우가 많았다.

결 론: 흉선 상피 종양은 진단시 stage III 이상 또는 조직학적 분류상 type B, C가 많았고 이러한 경우 재발 및 전이의 위험이 높아 불량한 예후와 연관이 있는 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Detterbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. Ann Thorac Surg 2006;81:2328-34.
2. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. Hum Pathol 1978;9:495-515.
3. 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.
4. 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.
5. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas CR Jr. Thymic carcinoma: state of the art review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;59:654-64.
6. 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.
7. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-810.

8. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. Cancer 2002;94:624-32.
9. Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinoma: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2004;22:1501-9.
10. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, Yong J, Puppe B, Stroebel P, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. Cancer 2002;95:420-9.
11. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991;51:152-6.
12. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Tan D, Cipolla D, Connolly G, Debb G, Ramnath N. Multimodality therapy for thymic carcinoma (TCA): results of a 30-year single-institution experience. Am J Clin Oncol 2004;27:68-72.
13. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontanini G, Angeletti CA. The multimodality treatment of thymic carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:566-9.
14. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, Rossi B, Testi C, Bevilacqua G, et al. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma. Cancer 1991;68:706-13.
15. Berruti A, Borasio P, Gerbino A, Gorzegno G, Moschini T, Tampellini M, et al. Primary chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristine and cyclophosphamide in locally advanced thymomas: a single institution experience. Br J Cancer 1999;81:841-5.
16. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O, et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:543-9.
17. Shin DM, Walsh GL, Komaki R, Putnam JB, Nesbitt J, Ro JY, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. Ann Intern Med 1998;129:100-4.
18. 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.
19. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turrisi AT 3rd. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988;6:1722-7.
20. Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. Cancer 2002;94:1405-13.
21. Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, Oguchi M, Sakai F, Izuno I, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? Ann Surg 1996;224:219-24.
22. Rena O, Papalia E, Maggi G, Oliaro A, Ruffini E, Filosso P, et al. World Health Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. Lung Cancer 2005;50:59-66.
23. Park MS, Chung KY, Kim KD, Yang WI, Chung JH, Kim YS, et al. Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. Ann Thorac Surg 2004;78:992-7.