

Berta Sousa¹
António Araújo²
Teresina Amaro³
Isabel Azevedo⁵
Marta Soares⁵
Olga Sousa⁶

Timomas malignos – A experiência do IPO do Porto e revisão da literatura

Malignant thymomas – The experience of the Portuguese Oncological Institute, Porto, and literature review

Recebido para publicação/received for publication: 06.10.16

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.02.22

Resumo

Introdução: Os tumores epiteliais tímicos (TET), a maioria timomas, são neoplasias desenvolvidas a partir das células epiteliais do timo e constituem cerca de 30% das massas do mediastino anterior em adultos. Os timomas são constituídos por células sem características citológicas de malignidade, sendo o comportamento maligno determinado pela invasão da cápsula e estruturas adjacentes. Estes tumores apresentam um amplo espectro de características clínicas e morfológicas, e as pequenas séries de doentes conhecidas tornam difícil o estabelecimento de um tratamento *standard*.

Material e métodos: Efectuou-se um estudo retrospectivo dos doentes admitidos com diagnóstico de ti-

Abstract

Introduction: Epithelial thymic tumours (ETT), which comprise the majority of thymomas, are neoplasias developed from the epithelial cells of the thymus and constitute around 30% of anterior mediastinal masses in adults. Thymomas consist of cells with no cytological characteristics of malignity; malignant behaviour is determined by invasion of the capsule and adjacent structures. These tumours present a broad spectrum of clinical and morphological characteristics and the small series of known patients makes establishing a standard treatment difficult.

Material and methods: A retrospective study was made into thymoma diagnosed patients admitted to

¹ Interna complementar de Oncologia Médica no IPOPFGE-EPE / *Medical Oncology Resident, IPOPFGE-EPE*

² Assistente Hospitalar Graduado de Oncologia Médica no IPOPFGE-EPE / *Specialist Medical Oncology Consultant, IPOPFGE-EPE*

³ Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica no IPOPFGE-EPE / *Anatomic Pathology Consultant, IPOPFGE-EPE*

⁴ Assistente Hospitalar de Oncologia Médica no IPOPFGE-EPE / *Medical Oncology Consultant, IPOPFGE-EPE*

⁵ Assistente Hospitalar de Radioterapia no IPOPFGE-EPE / *Radiotherapy Consultant, IPOPFGE-EPE*

Trabalho realizado no Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE, nos serviços de Oncologia Médica (Director: Dr. José Leal da Silva), e de Anatomia Patológica (Director: Dr. Rui Henrique). / *Study undertaken at the Portuguese Oncology Institute (IPO) Porto Francisco Gentil, EPE, Medical Oncology (Director: Dr. José Leal da Silva), and Anatomic Pathology (Director: Dr. Rui Henrique) Units.*

IPOPFGE, EPE:
Rua Dr António Bernardino de Almeida
4200-072 Porto
Fax: 003515084008

moma no Instituto Português de Oncologia - Centro do Porto (IPO-Porto), de 1983 a 2004. Foram analisadas as suas características clínicas, classificação histológica segundo a OMS, o estadiamento de Masaoka, e a sua relação com as modalidades de tratamento. Procedeu-se à revisão dos registos clínicos destes doentes e revisão do material histológico para a classificação segundo critérios da OMS de 1999.

Resultados: No IPO-Porto, entre 1983 e 2004, foram tratados 28 doentes com TET. Destes, 21 eram timomas invasivos, sendo estes o objecto deste estudo. Dos dados demográficos salienta-se que eram 11 homens, 10 mulheres, com uma idade mediana de 55 anos (24-79 anos). A classificação histológica da OMS foi a seguinte: 2 doentes (9,5%) Tipo A, 6 (28,6%) tipo AB, 4 (19%) tipo B1, 2 (9,5%) tipo B2, 7 (33,4%) tipo B3. O estadiamento segundo Masaoka foi 9 doentes (42,8%) com estágio II, 6 (28,6%) com estágio III e 6 (28,6%) com estágio IVa. A maioria dos doentes apresentava sintomas locais à apresentação, com apenas 1 doente com diagnóstico de aplasia eritrocitária e 5 com *Mastenia gravis* (MG).

Os 6 doentes submetidos apenas a ressecção cirúrgica completa não tiveram evidência de recorrência da doença (2 tipo A-II, 2 tipo AB-II, 1 tipo B1-II, 1 tipo B2-IVa), com *follow-up* variando entre 8 e 144 meses. 10 doentes com ressecção completa receberam tratamento adjuvante, 6 radioterapia (4 doentes B3-II, 2 doentes B3-III), 2 quimioterapia (AB-IVa) e 2 radioterapia e quimioterapia (B1-IVa, B2-III). Apenas os 2 doentes que efectuaram quimioterapia adjuvante recidivaram, aos 168 e 46 meses, e morreram aos 168 e 49 meses. Os restantes doentes que efectuaram tratamento adjuvante encontram-se sem evidência de doença. Dos 5 doentes com ressecção incompleta seguido de tratamento complementar (2 doentes AB-III, 2 B1-IVa, 1 B3-III), 3 morreram aos 11 meses (B3-III), aos 12 meses (B1-IVa) e aos 241 meses (AB-III), este último por MG.

the Portuguese Oncology Institute in Porto (IPO-Porto) from 1983 to 2004. Clinical characteristics were analysed and a histological classification made in accordance with World Health Organization criteria, Masaoka staging, and their relation to treatment methods. A review of the clinical records of these patients was then made, as well as a review of histological material for classification in line with 1999 WHO criteria.

Results: Twenty-eight ETT patients were treated at the IPO-Porto between 1983 and 2004. Of these, 21 had invasive thymomas and these are the subject of this study. Eleven subjects were male and 10 female, with a median age of 55 years (24-79 years). The WHO histological classification was as follows: 2 patients (9.5%) type A, 6 (28.6%) type AB, 4 (19%) type B1, 2 (9.5%) type B2, 7 (33.4%) type B3. Masaoka staging was 9 patients (42.8%) with stage II, 6 (28.6%) with stage III and 6 (28.6%) with stage IVa. The majority of patients had local symptoms, with only one subject diagnosed with erythrocyte aplasia and five with Myasthenia Gravis (MG).

The 6 patients who were given complete surgical resection only showed no evidence of disease recurrence (2 type A-II, 2 type AB-II, 1 type B1-II, 1 type B2-IVa), with follow-up from 8-144 months. Ten patients with complete resection received adjuvant treatment; 6 radiotherapy (4 B3-II patients, 2 B3-III patients), 2 chemotherapy (AB-IVa) and 2 chemo and radiotherapy (B1-IVa, B2-III). Only the 2 patients who underwent adjuvant chemotherapy relapsed, at 168 and 46 months, dying at 168 and 49 months, respectively. The remaining patients who were given adjuvant treatment did not present signs of disease. Of the 5 subjects having incomplete resection followed by complementary treatment (2 AB-III patients, 2 B1-IVa patients, 1 B3-III patient), 3 died, at 11 months (B3-III), 12 months (B1-IVa) and 241 months (AB-III), the latter with MG.

Conclusões: Apesar de se tratar de uma pequena série, os factores preditivos de mau prognóstico foram a ressecção incompleta, estágio avançado e o subtipo histológico B3. É necessário investigar o papel do tratamento adjuvante e neoadjuvante no grupo de doentes com doença avançada e subtipo histológico B3.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 553-585

Palavras-chave: Tumores epiteliais tímicos, timomas, *Myasthenia gravis*, quimioterapia, radioterapia.

Conclusions: Predictive factors of bad prognosis here were incomplete resection, advanced staging and B3 histological subtype, the smallness of this series notwithstanding. It is necessary to investigate the role of adjuvant and neoadjuvant treatment in a group of subjects with advanced disease of the B3 histological subtype.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (4): 553-585

Key-words: Epithelial thymic tumours, thymomas, *Myasthenia gravis*, chemotherapy, radiotherapy.

Introdução

Os tumores do mediastino anterior e superior são com relativa frequência timomas¹. Estes são tumores de crescimento lento e o seu prognóstico depende da invasão macroscópica ou microscópica das estruturas adjacentes. Ao contrário da maioria dos tumores epiteliais, em que se estabelece com facilidade a separação entre benignidade e malignidade, nos timomas a sua classificação torna-se mais difícil pela grande variabilidade da citologia e padrões estruturais. Por essa razão, a sua classificação foi motivo de controvérsia durante muitos anos. Em 1999 foi publicada a classificação histológica dos timomas² pela OMS. A relevância desta classificação tem sido discutida em vários estudos, permanecendo ainda alguma controvérsia em relação ao seu poder preditivo do prognóstico.

A cirurgia é o tratamento principal destes tumores, sendo a ressecção completa um dos mais importantes factores de prognóstico³. A radioterapia (RT) pós-operatória está indicada nos

Introduction

Tumours of the anterior and superior mediastinum are frequently thymomas¹. These are slow growth tumours and their prognosis depends on the macroscopic or microscopic invasion of adjacent structures. In contrast to most epithelial tumours, in which it is easy to establish malignant and benign separation, classification of thymomas is made more difficult due to the great variability of cytology and structural patterns. Thus, their classification has been the font of controversy for many years. The WHO histological classification of thymomas was published in 1999². The role of these criteria has been discussed in various studies and some controversy still remains over their predictive power of prognosis. Surgery is the primary treatment for these tumours, with complete resection one of the most important factors of progn-

A cirurgia é o tratamento principal destes tumores, sendo a ressecção completa um dos mais importantes factores de prognóstico

tumores com invasão das estruturas adjacentes, mesmo que a ressecção tenha sido completa, uma vez que aumenta o controlo local da doença e, para além disso, a sobrevivência⁴. A quimioterapia (QT) na doença avançada tem sido utilizada e foi avaliada em pequenos estudos fase II, com respostas variando entre os 50-80% e sobrevivência global aos 5 anos de 30 a 50%^{5,6}. Na doença avançada e irressecável tem sido usada com sucesso a QT neoadjuvante, com ou sem RT^{7,8,9,10}. Os estudos publicados, na grande maioria dos casos, com um número de doentes relativamente pequeno, tornam difícil o estabelecimento de linhas gerais de tratamento *standard*.

Material e métodos

Os autores efectuaram um estudo retrospectivo dos doentes admitidos com diagnóstico de timoma no Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto (IPO-Porto), de 1983 a 2004. Verificaram haver 28 doentes tratados neste período com o diagnóstico de tumor tímico. Destes, 21 eram timomas invasivos, sendo estes o objecto deste estudo. Foram analisadas as suas características clínicas, classificação histológica segundo a OMS, o estadiamento de Masaoka e a sua relação com as modalidades de tratamento. Procedeu-se à revisão dos registos clínicos destes doentes, com avaliação da forma de apresentação clínica, diagnóstico histológico, estadiamento, tratamento efectuado (cirurgia e/ou RT e/ou QT), resposta ao tratamento e evolução da doença. Procedeu-se, ainda, à revisão de todo o material histológico, com a utilização da classificação segundo os critérios da OMS de 1999 (Quadro I). O sistema de estadiamento utilizado foi o de Masaoka (Quadro II).

O tempo de sobrevivência global foi avaliado desde a data de diagnóstico até à data de

sis³. Post-operative radiotherapy (RT) is the treatment of choice for tumours with invasion of adjacent structures, even if resection was complete, as it increases both local control of disease and survival rates⁴. Chemotherapy (CT) has been used in advanced illness and was evaluated in small stage II studies, with responses varying from 50-80% and global survival at five years of 30-50%^{5,6}. Neoadjuvant CT has been successfully used, with or without RT, in advanced and ir-resectable disease^{7,8,9,10}. Most published studies refer to a relatively small number of patients, making establishing guidelines for standard treatment difficult.

Material and methods

A retrospective study was undertaken into thymoma diagnosed patients admitted to IPO-Porto from 1983 to 2004. Twenty eight thymic tumour diagnosed subjects were treated in this period. Of these, 21 had invasive thymomas and these were the subject of this study, with clinical characteristics, WHO histological classification, Masaoka staging and their relation to methods of treatment analysed. A review of these patients' clinical records was made, to evaluate form of clinical presentation, histological diagnosis, staging, treatment carried out (surgery and/or RT and/or CT), response to treatment and evolution of disease. A review of all histological material was also undertaken, using the 1999 WHO classification. (Table I) The staging system used was that of Masaoka. (Table II)

Global survival time was evaluated from the date of diagnosis until the date of the last

Quadro I – Definições da OMS para os tumores epiteliais tímicos

Tipo	Definição
A	População homogénea de células neoplásicas epiteliais de forma fusiforme/oval, sem atipia nuclear, e com poucos linfócitos
AB	Tumor com focos com características de timoma tipo A e focos ricos em linfócitos; a separação dos dois padrões pode ser pequena ou indistinta
B1	Tumor semelhante ao timo funcional normal, uma vez que combina zonas extensas com aparência praticamente indistinguível do córtex do timo normal, juntamente com áreas semelhantes à medula
B2	Tumor em que as células neoplásicas têm núcleos vesiculares e nucléolos evidentes, entre uma população linfocitária rica; espaços perivasculares são comuns
B3	Tumor constituído predominantemente por células epiteliais de forma arredondada ou poligonal e que apresenta atipia ligeira, juntamente com componente <i>minor</i> de linfócitos; são comuns focos de metaplasia escamosa e espaços perivasculares
C	Carcinoma tímico

Table I – WHO definitions of epithelial thymic tumours

Type	Definition
A	Homogenised population of neoplastic epithelial cells with fusiform/oval shape, without nuclear atypia and with few lymphocytes
AB	Tumour with nidus with characteristics of type A thymoma and nidus rich in lymphocytes: distinction between the two patterns can be small or indistinct
B1	Tumour similar to normal functioning thymus, as combines large areas with practically indistinguishable appearance of normal thymus cortex with areas similar to the medulla
B2	Tumour in which the neoplastic cells have vesicular nuclei and evident nuclei, among a rich lymphocyte population; perivascular spaces are common
B3	Tumour predominantly consisting of round or polygonal epithelial cells and which presents light atypia, together with minor component of lymphocytes; nidus of squamous metaplasia and perivascular spaces are common
C	Thymic carcinoma

Quadro II – Estadiamento de Masaoka para o timoma

Estádio	Descrição
I	Totalmente encapsulado
II	Invasão capsular microscópica ou macroscópica para a gordura adjacente ou pleura mediastínica
III	Invasão para os órgãos adjacentes (pericárdio, pulmão, grandes vasos)
IV	(a) implantes pericárdicos ou pleurais (b) metástases embólicas

Table II – Masaoka staging for thymoma

Stage	Description
I	Totally encapsulated
II	Microscopic or macroscopic capsular invasion of adjacent fat or mediastinal pleura
III	Invasion of adjacent organs (pericardium, lungs, major blood vessels)
IV	(a) Pericardial or pleural implants (b) Embolic metastasis

última visita de seguimento. A curva de sobrevivência foi estimada usando o método de Kaplan-Meier.

Resultados

No IPO-Porto, entre 1983 e 2004, foram registados 28 doentes com tumores epiteliais tímicos. Destes, 21 eram timomas invasivos, sendo a descrição referida a estes doentes. Excluíram-se 7 doentes com timomas não invasivos e 2 com carcinoma tímico.

Dos doentes estudados, 11 eram do sexo feminino e 10 do masculino. A mediana de idades foi de 55 anos, com uma variância entre os 24 e os 79 anos.

A maioria dos doentes apresentava sintomatologia na altura do diagnóstico, com apenas 2 doentes assintomáticos. A sintomatologia predominante foi a dor torácica, seguida de tosse e dispneia, portanto sintomas relacionados com o envolvimento local do tumor. Cinco doentes apresentaram-se com sintomas de *Myasthenia gravis* (MG), sendo o diagnóstico de timoma feito *a posteriori*. Tal foi também o caso de um doente com aplasia eritrocitária.

O subtipo histológico da OMS foi de tipo A em 2 doentes, tipo AB em 6 doentes, B1 em 4, B2 em 2 e B3 em 7. O estadiamento de Masaoka foi de estágio II em 8 doentes, estágio III em 6 e IVa em 7.

follow-up visit. The Kaplan-Meier method was used to calculate the survival curve.

Results

Twenty eight patients were diagnosed with epithelial thymic tumours at the IPO-Porto between 1983 and 2004. Of these, 21 subjects were classified as having invasive thymomas, seven patients with non-invasive thymomas and two with thymic carcinoma were excluded. Of the patients studied, 11 were female and 10 male. Median age was 55 (24-79 years).

Most patients presented symptoms at the time of diagnosis, with only 2 asymptomatic. The predominant symptoms was chest pain, followed by cough and dyspnea; symptoms related to the local development of the tumour. Five subjects had symptoms of *Myasthenia gravis*, with thymoma diagnosis made *a posteriori*. This was also the case in a patient with erythrocyte aplasia.

Histological subtype according to WHO criteria was type A in 2 patients, type AB in 6, B1 in 4, B2 in 2 and B3 in 7 of the subjects. Masaoka staging was stage II in 8 patients, stage III in 6 and stage IVa in 7.

All patients underwent surgery, with complete resection of neoplasia not possible in only 5 subjects (Tables III and IV).

TIMOMAS MALIGNOS – A EXPERIÊNCIA DO IPO DO PORTO E REVISÃO DA LITERATURA

Berta Sousa, António Araújo, Teresina Amaro, Isabel Azevedo, Marta Soares, Olga Sousa

Quadro III – Características dos doentes com timoma invasivo

N.º de doentes		21	
Mediana de idade	Minima	55 anos	
	Máxima	24 anos	
		79 anos	
Sexo	Masculino	10 (47,6%)	
	Feminino	11 (52,4%)	
Síndromas para-neoplásicas	Ausente	15 (71,4%)	
	<i>Myasthenia gravis</i>	5 (23,8%)	
	Aplasia eritrocitária	1 (4,8%)	
Diagnóstico	Biópsia aspirativa	6 (28,6%)	
	Biópsia incisional	3 (14,3%)	
	Cirurgia	12 (57,1%)	
Tamanho do tumor	< 5cm	5 (23,8%)	
	≥ 5 < 10 cm	9 (42,8%)	
	≥ 10 < 15cm	6 (28,5%)	
	≥ 15 < 20	1 (4,9%)	
Tipo histológico ^a	A	2 (9,5%)	
	AB	6 (28,6%)	
	B1	4 (19,0%)	
	B2	2 (9,5%)	
	B3	7 (33,4%)	
Estadiamento ^b	II	9 (42,8%)	
	III	6 (28,6%)	
	IVa	6 (28,6%)	
Tipo de cirurgia	Timectomia total	20 (95,2%)	
	Timectomia subtotal	1 (4,8%)	
Ressecabilidade	Ressecção completa	16 (76,2%)	
	Ressecção incompleta	5 (23,8%)	
OMS-Masaoka	A-II	2	
	AB-II	2	
	AB-III	2	
	AB-IVa	2	
	B1-II	1	
	B1-IVa	3	
	B2-III	1	
	B2-IVa	1	
	B3-II	4	
	B3-III	3	
RT pós-operatória	– Adjuvante	B3-II	3
		B3-III	2
	– Paliativa	B3-III	1
QT e RT pós-operatória	B1-IVa	1	
	B2-III	1	
QT primária	AB-III	1	
	B1-IVa	1	
QT	– Adjuvante	AB-IVa	2
	– Paliativa	B1-IVa	1
Esquemas de QT	CAP ^c	7	
	ADOC ^d	1	

^a Classificação histológica para os timomas da OMS de 1999;

^b Estadiamento de Masaoka para os timomas;

^c CAP – ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina;

^d ADOC – doxorubicina, cisplatina, vincristina, ciclofosfamida

Table III – Characteristics of patients with invasive thymoma

N.º of patients		21	
Median age	Minim	55 years	
	Maxim	24 years	
		79 years	
Gender	Male	10 (47.6%)	
	Female	11 (52.4%)	
Paraneoplastic syndromes	Absent	15 (71.4%)	
	<i>Myasthenia gravis</i>	5 (23.8%)	
	Erythrocyte aplasia	1 (4.8%)	
Diagnosis	Aspirate biopsy	6 (28.6%)	
	Incision biopsy	3 (14.3%)	
	Surgery	12 (57.1%)	
Tumour size	< 5cm	5 (23.8%)	
	≥ 5 < 10 cm	9 (42.8%)	
	≥ 10 < 15cm	6 (28.5%)	
	≥ 15 < 20	1 (4.9%)	
Histological type ^a	A	2 (9.5%)	
	AB	6 (28.6%)	
	B1	4 (19.0%)	
	B2	2 (9.5%)	
	B3	7 (33.4%)	
Staging ^b	II	9 (42.8%)	
	III	6 (28.6%)	
	IVa	6 (28.6%)	
Type of surgery	Total thymectomy	20 (95.2%)	
	Subtotal thymectomy	1 (4.8%)	
Resectability	Complete resection	16 (76.2%)	
	Incomplete resection	5 (23.8%)	
WHO-Masaoka	A-II	2	
	AB-II	2	
	AB-III	2	
	AB-IVa	2	
	B1-II	1	
	B1-IVa	3	
	B2-III	1	
	B2-IVa	1	
	B3-II	4	
	B3-III	3	
Postoperative RT	– Adjuvant	B3-II	3
		B3-III	2
	– Palliative	B3-III	1
Postoperative CT and RT	B1-IVa	1	
	B2-III	1	
Primary CT	AB-III	1	
	B1-IVa	1	
QT	– Adjuvant	AB-IVa	2
	– Palliative	B1-IVa	1
CT schemes	CAP ^c	7	
	ADOC ^d	1	

^a WHO 1999 Histological classification of tumours;

^b Masaoka staging for thymomas;

^c CAP – cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin;

^d ADOC – doxorubicin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide

Quadro IV – Correlação da classificação da OMS com estágio de Masaoka

		Estádio			Total
		II	III	IVa	
OMS	A	2	0	0	2
	AB	2	2	2	6
	B1	1	0	3	4
	B2	0	1	1	2
	B3	4	3	0	7
Total		9	6	6	21

Todos os doentes foram submetidos a cirurgia, e em apenas 5 não foi possível a ressecção completa da neoplasia (Quadros III e IV). Estes 5 doentes corresponderam a 2 B1-IVa, 2 AB-III e 1 B3-III. Um destes morreu por doença após 11 meses, outro morreu sem evidência de doença aos 241 meses (devido a MG), encontrando-se os restantes doentes vivos com evidência de doença (Quadro V).

Seis doentes foram submetidos apenas a cirurgia, tendo em todos eles a ressecção sido completa. Corresponderam a 2 doentes A-II, 2 AB-II, 1 B1-II e 1 B2-IVa. Nenhum destes doentes recidivou e encontram-se ac-

Quadro V – Doença irressecável

OMS-Masaoka	Tratamento complementar	Estado actual	Duração do follow-up
B1-IVa	CAPx3	MCEC	12 meses
B1-IVa	CAPx3 ^a	VCEC	11 meses
AB-III	RT	MSEC	241 meses
AB-III	CAPx4 ^a	VCEC	19 meses
B3-III	RT	MCEC	11 meses

VSEC – vivo sem evidência de cancro; VCEC – vivo com evidência de cancro; MSEC – morto sem evidência de cancro; MCEC – morto com evidência de cancro

^a QT primária

Table IV – Correlation of WHO classification with Masaoka stage

		Stage			Total
		II	III	IVa	
WHO	A	2	0	0	2
	AB	2	2	2	6
	B1	1	0	3	4
	B2	0	1	1	2
	B3	4	3	0	7
Total		9	6	6	21

These 5 patients were 2 B1-IVa subjects, 2 AB-III and 1 B3-III subject. One of these died from illness after 11 months and another died without evidence of disease at 241 months (from MG), with the remaining patients surviving with evidence of disease (Table V). Six patients underwent surgery only and in all these cases resection was complete. These cases included 2 A-II subjects, 2 AB-II, 1 B1-II and 1 B2-IVa patient. None of these patients relapsed and all were surviving with no evidence of disease. (Table VI)

The other 6 patients with complete resection of disease underwent radiothera-

Table V – Irresectable disease

WHO-Masaoka	Complementary treatment	Current stage	Duration of follow-up
B1-IVa	CAPx3	MCEC	12 months
B1-IVa	CAPx3 ^a	VCEC	11 months
AB-III	RT	MSEC	241 months
AB-III	CAPx4 ^a	VCEC	19 months
B3-III	RT	MCEC	11 months

VSEC – living without evidence of cancer; VCEC – living with evidence of cancer; MSEC – died without evidence of cancer; MCEC – died with evidence of cancer

^a Primary CT

Quadro VI – Doentes com ressecção completa da doença que não realizaram tratamento adjuvante

OMS- -Masaoka	Tipo de cirurgia	Estado actual	Duração do <i>follow-up</i>
A-II	Timectomia total	VSEC	87 meses
A-II	Timectomia total	VSEC	8 meses
AB-II	Timectomia total	VSEC	12 meses
AB-II	Timectomia total	VSEC	144 meses
B1-II	Timectomia total	VSEC	39 meses
B2-IVa	Timectomia total + exérese de implantes	VSEC	12 meses

tualmente vivos sem evidência de doença (Quadro VI).

Outros 6 doentes com ressecção completa da doença realizaram, como tratamento adjuvante, radioterapia, e encontram-se todos vivos sem evidência de doença, com um período de seguimento variando entre os 23 e os 59 meses. Um destes doentes (B3-II) recidivou 5 anos depois, sob a forma de nova neoformação tímica, tendo sido submetido a nova cirurgia, com ressecção completa da lesão e QT, com um esquema contendo ciclofosfamida, doxorubicina e cisplatina (CAP), por 4 ciclos. Encontra-se, actualmente, sem evidência de doença 11 meses após a cirurgia (Quadro VII). Houve 2 doentes submetidos a ressecção completa do tumor que receberam tratamento adjuvante com RT e QT sequenciais. Um doente (em estágio B1-IVa) foi submetido a radioterapia seguido de quimioterapia com esquema CAP, 6 ciclos, não apresentando recidiva e estando vivo sem doença após 11

Table V – Patients with complete resection who did not have adjuvant treatment

WHO- -Masaoka	Type of surgery	Current stage	Duration of follow-up
A-II	Total thymectomy	VSEC	87 months
A-II	Total thymectomy	VSEC	8 months
AB-II	Total thymectomy	VSEC	12 months
AB-II	Total thymectomy	VSEC	144 months
B1-II	Total thymectomy	VSEC	39 months
B2-IVa	Total thymectomy + implant excision	VSEC	12 months

py as adjuvant treatment and all are surviving, without signs of disease, with a follow-up period of between 23 and 59 months. One of these subjects (B3-II) relapsed five years later in the form of *de novo* thymic neoformation and underwent new surgery, with complete resection of the lesion and CT with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) in four cycles. This patient was found to be free of disease 11 months after surgery (Table VII)

Two patients who underwent complete resection of tumour received sequential adjuvant RT and CT follow-up treatment. One subject (in stage B1-IVa), who underwent RT followed by six cycles of CAP scheme CT, did not relapse and was alive with no disease 11 months after follow-up. Another subject, stage B2-III, had RT followed by CT with three cycles of a scheme containing cisplatin, doxorubicin,

Quadro VII – Radioterapia adjuvante

OMS- -Masaoka	Tipo de cirurgia	Estado actual	Duração do <i>follow-up</i>
B3-II	Timectomia total	VSEC	30 meses
B3-II	Timectomia total	VSEC	36 meses
B3-II	Timectomia total	VSEC	53 meses
B3-II	Timectomia subtotal	VSEC	Recidiva aos 60 meses
B3-III	Timectomia total	VSEC	23 meses
B3-III	Timectomia total	VSEC	59 meses

Table VII – Adjuvant radiotherapy

WHO- -Masaoka	Type of surgery	Current stage	Duration of follow-up
B3-II	Total thymectomy	VSEC	30 months
B3-II	Total thymectomy	VSEC	36 months
B3-II	Total thymectomy	VSEC	53 months
B3-II	Sub-total thymectomy	VSEC	Relapse at 60 months
B3-III	Total thymectomy	VSEC	23 months
B3-III	Total thymectomy	VSEC	59 months

meses de seguimento. Outro doente, estadiado como B2-III, realizou RT seguido de QT, com 3 ciclos de um esquema contendo cisplatina, doxorubicina, vincristina e ciclofosfamida (ADOC), estando vivo sem doença e sem ocorrência de recidiva aos 37 meses. Foram submetidos a QT adjuvante, como único tratamento após a ressecção completa da doença, 2 doentes. Um, em estágio AB-IVa, foi submetido a QT com esquema CAP, 3 ciclos, vindo a ser detectada recidiva aos 168 meses de seguimento e falecendo por este motivo. Outro, em estágio AB-IVa, realizou QT com CAP, 3 ciclos, recidiva detectada aos 46 meses e morte por doença aos 49 meses. Nenhum destes dois doentes efectuou qualquer tipo de terapia específica para a recidiva tumoral.

Observaram-se 2 doentes que foram submetidos a quimioterapia primária, em que a doença permaneceu, no entanto, irressecável.

Um foi submetido a quimioterapia paliativa, após ressecção incompleta da doença, com esquema CAP (3 ciclos), sem resposta ao tra-

cyclophosphamide and vincristine (ADOC), surviving without disease and no relapse at 37 months. Two patients underwent adjuvant CT as the sole treatment after complete resection of disease. One patient, in AB-IVa stage, underwent 3 cycles of CAP scheme CT and relapsed at 168 months of follow-up, dying of this. Another subject, in AB-IVa stage, was given 3 cycles of CAP CT but relapsed at 46 months and died of the disease at 49 months. Neither of these subjects underwent any specific therapy for tumour relapse.

It was observed, however, that the disease remained irresectable in two patients submitted to primary CT.

One subject was given palliative CT after incomplete resection of disease with 3 cycles of CAP scheme, with no response to treatment and died of the disease 12 months after diagnosis. (Table VIII)

Of the 5 patients who presented symptoms of MG (Table IX), one showed

Quadro VIII – Doentes com recidiva da doença ou morte, relacionada ou não com timoma

OMS-Masaoka	Ressecção cirúrgica	Tratamento após 1. ^a cirurgia	Evolução	Estado actual	Follow-up
AB-IVa	Rc	QT	recidiva ^b	MCEC	168 meses
AB-IVa	Rc	QT	recidiva ^b	MCEC	49 meses
B3-II	Rc ^a	Nenhum	recidiva ^c	VSEC	70 meses
B1-IVa	Ri	QT	progressão	MCEC	12 meses
B3-III	Ri	RT	progressão	MCEC	11 meses
AB-III	Ri	RT	Resposta completa	MSEC	168 meses ^d

Rc – ressecção completa; Ri – ressecção incompleta

^a Timectomia sub-total; ^b sem tratamento da recidiva; ^c tratamento da recidiva com cirurgia e QT; ^d causa de morte MG

Table VIII – Patients with relapse of disease or death, related or non-related to thymoma

WHO-Masaoka	Surgical resection	Treatment after 1 st surgery	Evolution	Current stage	Follow-up
AB-IVa	Rc	CT	relapse ^b	MCEC	168 months
AB-IVa	Rc	CT	relapse ^b	MCEC	49 months
B3-II	Rc ^a	None	relapse ^c	VSEC	70 months
B1-IVa	Ri	CT	progression	MCEC	12 months
B3-III	Ri	RT	progression	MCEC	11 months
AB-III	Ri	RT	Complete response	MSEC	168 months ^d

Rc – complete resection; Ri – incomplete resection

^a Subtotal thymectomy; ^b without treatment for relapse; ^c relapse treatment with surgery and CT; ^d MG as cause of death

tamento e morte por doença 12 meses após o diagnóstico (Quadro VIII).

Dos 5 doentes que se apresentaram com um quadro clínico de MG (Quadro IX), um apresentou crise miasténica após cirurgia, outro doente apresentou como complicação pós-operatória sepsis, com necessidade de permanência na unidade de cuidados intensivos. Houve 4 doentes que receberam RT adjuvante, sem exacerbação dos sintomas da MG durante a RT. Na altura do último seguimento, os doentes não apresentavam sintomas de MG. Um faleceu sem recorrência do timoma e com sintomas relacionados com a MG.

myasthenic crisis after surgery and another presented sepsis as a post-operative complication, requiring admission to the ICU.

Four patients received adjuvant RT, without exacerbation of MG symptoms during the therapy. At the time of the last follow-up, no patient presented MG symptoms. One subject died without recurrence of thymoma and with symptoms relating to MG.

Median survival was 169 months. Global survival at 4 years was 80% and 40% at 14 years (Fig. 1).

Quadro IX – Doentes com MG

OMS-Masaoka	Idade	Sexo	Cirurgia	Tratamento pós-cirurgia	Tamanho do tumor	Estado actual	Follow-up
AB-III	45	F	Timectomia total (Ri)	RT	8 cm	MSEC	241 meses
B2-IVa	52	M	Timectomia total (Rc)	Nenhum	15 cm	VSEC	12 meses
B3-II	55	M	Timectomia total (Rc)	RT	12 cm	VSEC	36 meses
B3-II	25	F	Timectomia total (Rc)	RT	4 cm	VSEC	53 meses
B3-III	70	M	Timectomia total (Rc)	RT	6 cm	VSEC	59 meses

Rc – ressecção completa; Ri – ressecção incompleta

Table IX – Patients with MG

WHO-Masaoka	Age	Gender	Surgery	Postoperative treatment	Size of tumour	Current stage	Follow-up
AB-III	45	F	Total thymectomy (Ri)	RT	8 cm	MSEC	241 months
B2-IVa	52	M	Total thymectomy(Rc)	None	15 cm	VSEC	12 months
B3-II	55	M	Total thymectomy (Rc)	RT	12 cm	VSEC	36 months
B3-II	25	F	Total thymectomy (Rc)	RT	4 cm	VSEC	53 months
B3-III	70	M	Total thymectomy (Rc)	RT	6 cm	VSEC	59 months

Rc – complete resection; Ri – incomplete resection

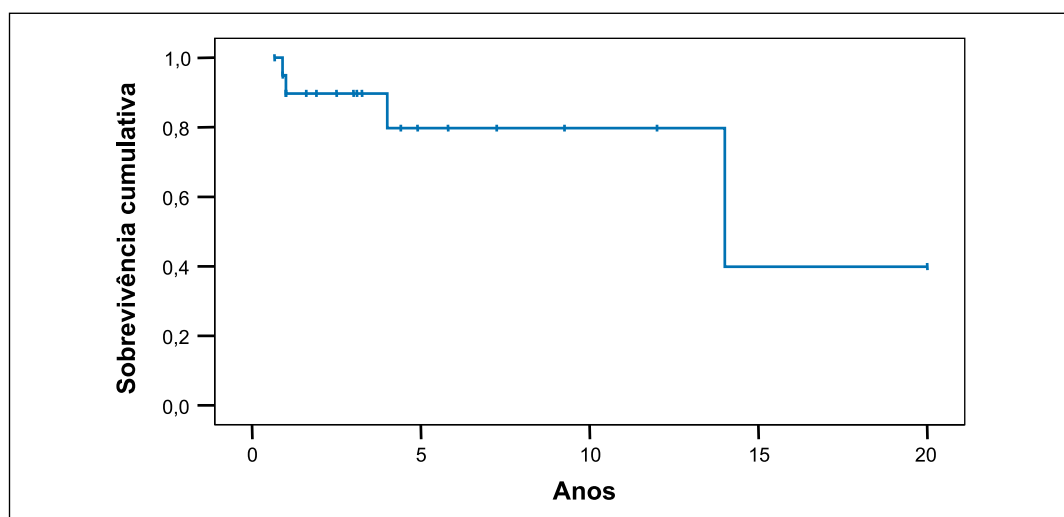


Fig. 1 – Curva de sobrevivência global de doentes com timoma

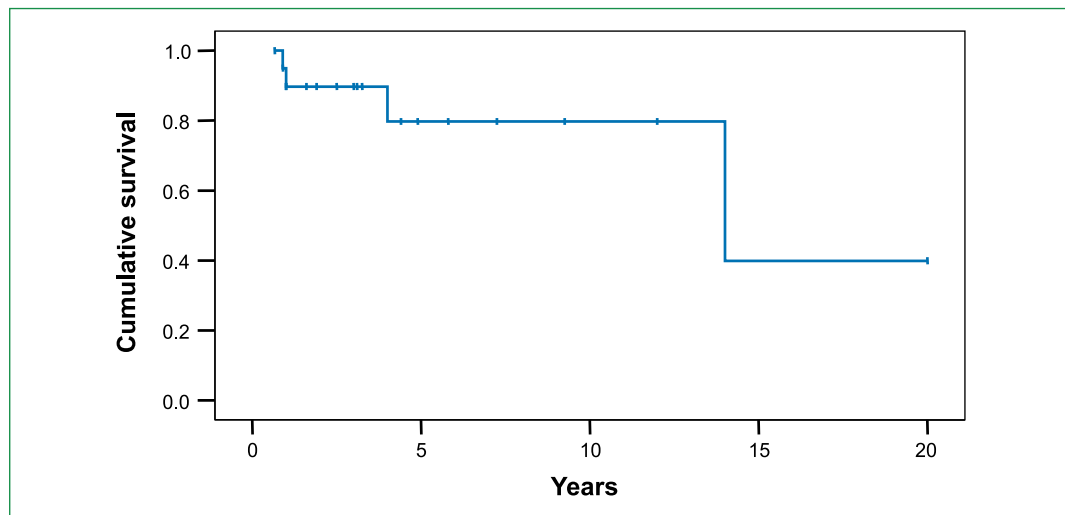


Fig. 1 – Global survival curve of thymoma patients

A sobrevivência mediana foi de 169 meses. A sobrevivência global aos 4 anos foi de 80% e aos 14 anos de 40% (Fig. 1)

Discussão e revisão da literatura

O timo desempenha um papel crítico na maturação dos linfócitos e, consequentemente, na imunidade celular. Apresenta uma rede vascular rica, mas não apresenta linfáticos aferentes, originando-se os linfáticos eferentes dos espaços perivasculares, com drenagem para os nódulos cervicais inferiores e mediastínicos. Histologicamente, o timo normal é constituído por vários lobos, com demarcação entre um córtex, rico em linfócitos, e uma medula rica em células epiteliais. As neoplasias do timo, a maioria timomas, constituem 30% das massas do mediastino anterior em adultos^{11,12,13}, mas apenas 15% das massas do mediastino anterior em crianças¹⁴. O timoma é um tumor com origem nas células epiteliais do timo e apresenta um crescimento lento.

Discussion and literature review

The thymus plays a critical role in the maturation of lymphocytes and, consequently in cellular immunity. Presenting a rich vascular network, but not afferent lymphatics, the efferent lymphatics originate from the perivascular spaces with draining for the inferior cervical and mediastinal nodes. From a histological viewpoint, the normal thymus consists of various lobes, with demarcation between a cortex rich in lymphocytes, and a medulla rich in epithelial cells.

Thymus neoplasia, the majority of thymomas, constitute 30% of anterior mediastinal masses in adults^{11,12,13}, but only 15% of masses of the anterior mediastinum in children¹⁴.

Thymoma is a tumour originating in the epithelial cells of the thymus and presents a slow growth.

An epidemiological review carried out recently in the United States (*Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER)*)

O timo desempenha um papel crítico na maturação dos linfócitos e, consequentemente, na imunidade celular

(...) os timomas ocorrem em 0,15 por cada 100 000 pessoas-ano

Uma revisão epidemiológica recente realizada nos EUA pelo *Surveillance, Epidemiology, and End Results program* (SEER), sugere que os timomas ocorrem em 0,15 por cada 100 000 pessoas-ano, são mais frequentes em homens e a incidência aumenta desde a idade adulta até à 7.^a-8.^a décadas de vida¹⁵.

Cerca de um terço a metade dos doentes são assintomáticos, com diagnóstico incidental em exames imagiológicos de rotina. Nos sintomáticos, a sintomatologia é incomum (tosse, dispneia), ou secundária a invasão local ou regional das estruturas do mediastino (derrame pleural, pericárdico, síndrome de compressão da veia cava superior).

Cerca de 40% dos doentes sintomáticos apresentam MG¹⁶, que é a síndrome paraneoplásica mais frequentemente associada aos timomas. Estas síndromas estão relacionadas com mecanismos auto-imunes e, para além da MG, que ocorre em cerca de 30% destes doentes, outras, como a aplasia eritrocitária e a hipogamaglobulinemia, ocorrem em cerca de 5-10% dos doentes.

A classificação histológica das neoplasias do timo foi alvo de discussão intensa nos últimos anos. Apesar da controvérsia, é consensual que a célula epitelial é o componente maligno, ou seja, a célula de origem dos timomas e carcinomas tímicos. O componente linfocítico, que pode variar entre os subtipos, é considerado benigno. Tumores com características citológicas malignas são considerados carcinomas tímicos, enquanto o timoma maligno refere-se ao timoma invasivo (invasão macroscópica ou microscópica da cápsula), que compreende 30-40% dos timomas, não tendo as células características de malignidade¹⁷. Há quem prefira actualmente os termos de timoma invasivo e timoma não invasivo.

suggests that thymomas occur in 0.15 of every 100,000 persons-year, are more frequent in males and increase in incidence from adult age until the 7th and 8th decade of life¹⁵.

Between a third and a half of patients are asymptomatic, with incidental diagnosis made during routine imaging examination. In patients displaying symptoms, the main indicators are uncharacteristic (cough, dyspnoea) or secondary to local or regional invasion of the mediastinal structures (pleural effusion, pericardial, superior vena cava compression syndrome).

About 40% of symptomatic patients present MG (16), which is the paraneoplastic symptom most commonly associated with thymomas. These syndromes are related to auto-immune mechanisms and, in addition to MG which occurs in around 30% of these patients, others, such as erythrocyte aplasia and hypergammaglobulinaemia, are found in approx. 5-10% of patients.

Histological classification of neoplasia of the thymus has been the focus of intense debate in recent years. Despite differing opinions in many areas, there is agreement that the epithelial cell is the malignant component, or rather the cell of origin of thymomas and thymic carcinoma. The lymphocyte component, which shows variation between subtypes, is considered benign. Tumours with malignant cytological characteristics are considered thymic carcinoma, while the malignant thymoma describes the invasive thymoma (macroscopic or microscopic invasion of the capsule), which comprises 30-40% of thymomas, and has no malignant characteristics¹⁷. Some authors currently prefer the terms invasive and non-invasive thymoma.

(...) a célula epitelial é o componente maligno, ou seja, a célula de origem dos timomas e carcinomas tímicos

Bernatz *et al*¹⁸ classificaram os timomas em quatro subtipos histológicos de acordo com a proporção relativa de células epiteliais e linfócitos, em tipo predominantemente linfocítico, misto, epitelial e de células fusiformes. Em muitos estudos não foi encontrada correlação significativa entre o tipo histológico e o comportamento clínico do tumor, e o único determinante prognóstico foi a invasão da cápsula¹⁹⁻²¹.

Em 1985, Marino e Muller-Hermelink²² desenvolveram uma nova classificação histológica baseada no local de origem das células neoplásicas, que dividia os timomas em medulares (origem em células fusiformes da área da medula), corticais (origem das células epiteliais do córtex), e mistos (características de células corticais e medulares). Mais tarde a classificação foi subdividida em timoma medular, cortical, predominantemente cortical, misto, carcinoma tímico bem diferenciado e carcinoma de alto grau²³. Alguns estudos mostraram que esta classificação era útil como preditiva do comportamento clínico do tumor²⁴⁻²⁶, mas outros questionaram a sua relevância clínica^{27,28}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou, em 1999, uma classificação histológica de tumores do timo baseado na morfologia das células epiteliais e a razão linfócitos-células epiteliais. (Quadro I). Desde então, vários estudos retrospectivos demonstraram que esta classificação tem valor preditivo do comportamento clínico do tumor e prognóstico²⁹⁻³⁵. A maioria dos timomas tipo A, AB e B1 comporta-se de forma benigna, apesar de alguns casos se apresentarem como doença avançada com necessidade de tratamento adjuvante. Os timomas B2 e B3 são considerados tumores malignos com potencial para metastização. Há relevância em

Berantz *et al*¹⁸ group the thymomas into four histological subtypes according to the relative proportion of epithelial cells and lymphocytes. These are predominantly lymphocyte, mixed, epithelial and fusiform cell types. In many studies there was no significant correlation found between histological type and clinical behaviour of tumour, with the only prognostic determinant invasion of the capsule¹⁹⁻²¹.

In 1985, Marino and Muller-Hermelink²² developed a new histological classification based on the location of origin of neoplastic cells, which divided thymomas into medullar (originating in fusiform cells in the medulla area), cortical (originating in the epithelial cells of the cortex), and mixed (having characteristics of cortical and medullary cells). This classification was later subdivided into medullar thymoma, cortical, predominantly cortical, mixed, well differentiated thymic carcinoma and high degree carcinoma²³. Several studies showed that this classification was useful in predicting clinical behaviour of the tumour²⁴⁻²⁶, but others called its clinical relevance into question^{27,28}.

The WHO published a 1999 histological classification of thymus tumours based on the morphology of the epithelial cells and lymphocyte-epithelial cell ratio. (Table I). Since then, several retrospective studies have demonstrated that this system has predictive value in tumour behaviour and prognosis²⁹⁻³⁵. Most type A, AB and B1 thymomas behave in a benign manner, despite some cases presenting as advanced illness and needing adjuvant therapy. B2 and B3 thymomas are regarded as malignant tumours with potential for metastasising. It is important to distinguish between type B2 and B3 thymomas,

distinguir nos timomas os tipo B2 e B3, uma vez que o último é mais agressivo, com recidivas mais frequentes^{25,32,33}.

O estadiamento actualmente mais utilizado é o proposto por Masaoka *et al* (Quadro II). Os estudos existentes demonstraram que o estadiamento está correlacionado com o prognóstico, com uma sobrevivência aos 5 anos de 96% para o estágio I, 86% para o estágio II, 69% para o estágio III e 50% para o estágio IV³⁶. Este estadiamento é pós-cirúrgico, uma vez que a invasão da cápsula é apenas correctamente avaliável no exame patológico.

A taxa de recorrência descrita na literatura é de 3 a 12% para o estágio I, 13 a 33% para o estágio II e 27 a 47% para o estágio III³⁷. Num estudo recente, Kondo *et al*³⁷, que avaliou 1320 doentes, revelou taxas de recorrência mais baixas, de 0,9% para o estágio I, 4,1% para o estágio II, 28,4% para o estágio III e 34,3% para o estágio IV, sendo a taxa de recorrência mais elevada nos carcinomas tímicos (51%), que também foram avaliados neste estudo. Confirmaram também que o estágio de Masaoka é um excelente sistema de prognóstico, tanto para os timomas como para os carcinomas tímicos. Outro sistema de estadiamento utilizado menos frequentemente é o do *Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques* (GETT), descrito pelo Grupo de Estudos Francês dos Tumores Tímicos³⁹. Um estudo retrospectivo revelou 90% de concordância com o sistema de Masaoka⁴⁰. Neste estadiamento tem-se também em conta a extensão da ressecção cirúrgica (Quadro X).

Vários estudos retrospectivos têm demonstrado como factores de prognóstico independentes o estágio do tumor de Masaoka^{29,32,35,41}, o subtipo histológico, a ressecabilidade (completa *vs* incompleta)^{34,35,42} e a recorrência do tumor⁴³. Na presente série predominou o timoma B3, seguido do AB, B1, B2 e A. O estágio de

as the latter is more aggressive with more frequent relapses^{25,32,33}.

The most commonly used staging is that devised by Masaoka *et al*. (Table 2). Existing research shows that staging is correlated to prognosis, with a 96% survival at five years for stage I, 86% for stage II, 69% for stage III and 50% for stage IV³⁶. This staging is post-operative, as capsule invasion can only correctly be evaluated via pathological examination.

The recurrence rate described in the literature is from 3-12% for stage I, 13%-33% for stage II and 27-47% for stage III³⁷. In a recent study, Kondo *et al*.³⁷ evaluated 1320 patients and found lower rates of recurring illness; 0.9% for stage I, 4.1% for stage II, 28.4 % for stage III and 34.3% for stage IV. This study also evaluated thymic carcinoma, which had the highest rate of recurrence; 51%. The researchers also confirmed that the Masaoka staging is an excellent system for prognosis, both for thymomas and thymic carcinoma.

Another system of staging, less often used, is that of the *Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques* (GETT)³⁹. A retrospective study discovered 90% agreement with the Masaoka system⁴⁰. This staging must also take the extent of surgical resection into account (Table X).

Various retrospective studies have shown Masaoka stage of the tumour^{29,32,35,41}, the histological subtype, resectability (complete *versus* incomplete)^{34,35,42} and recurrence of tumour to be independent prognostic factors⁴³.

B3 thymoma was the most frequent in our study, followed by AB, B1, B2 and A. The most common Masaoka staging

O estadiamento actualmente mais utilizado é o proposto por Masaoka et al

Quadro X – Estadiamento dos timomas pelo GETT

Estádio	
I	Tumor encapsulado, totalmente ressecado
Ia	Tumor macroscopicamente encapsulado, totalmente ressecado, mas suspeita pelo cirurgião de adesões mediastínicas e potencial para invasão capsular
II	Tumor invasivo, totalmente ressecado
III	
IIIa	Tumor invasivo, ressecção sub-total
IIIb	Tumor invasivo, biopsia
IV	
IVa	Metástases supra-claviculares ou implantes pleurais à distância
IVb	Metástases à distância

Table X – Thymoma staging by GETT

Stage	
I	Tumour encapsulated, totally resected
Ia	Tumour macroscopically encapsulated, totally resected, but suspicion by surgeon of mediastinal adhesions and potential for capsular invasion
II	Tumour invasive, totally resected
III	
IIIa	Tumour invasive, subtotal resection
IIIb	Tumour invasive, biopsy
IV	
IVa	Supra-clavicular metastases or distant pleural implants
IVb	Distant metastases

Masaoka mais frequente foi o II, seguido do IVa e III. Apesar de a série ser muito pequena, uma pior evolução da doença esteve relacionado com o subtipo histológico B3 e os estádios III e IVa. A série não nos permite avaliar a correlação entre o subtipo histológico e o estadiamento de Masaoka.

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento principal para os timomas invasivos e para os não invasivos, sendo o factor preditivo mais importante de sobrevivência a longo prazo^{40,44}.

was II, followed by IVa and III. Despite the very small series, poorer evolution of illness was related to histological subtype B3 and stages III and IVa. The series did not allow for evolution of correlation between histological subtype and Masaoka staging.

Complete surgical resection is the main treatment for invasive and non-invasive thymomas, and the most significant predictor of long-term survival^{40,44}. Despite

A ressecção cirúrgica completa é o tratamento principal para os timomas invasivos e para os não invasivos

Apesar da mortalidade operatória ser baixa, a maioria das mortes durante a cirurgia é atribuível a crise de MG e, conseqüentemente, na sua suspeita a avaliação pré-operatória por um neurologista é mandatária⁴⁰. A esternotomia mediana é o procedimento mais utilizado, mas toracotomias bilaterais antero-laterais com esternotomia transversa é preferível nos tumores avançados ou deslocados lateralmente. É recomendado em todos os casos timectomia total extensa, que inclui a ressecção dos tecidos anteriormente localizados ao pericárdio, do diafragma à região cervical, e, lateralmente, de nervo frénico a nervo frénico. A ressecção cirúrgica completa está associada a uma sobrevivência aos 7 anos de 82% e a ressecção incompleta a 71%⁴⁴. O estudo de Kondo *et al*³⁷ revelou nos timomas estágio III e IV uma sobrevivência aos 5 anos de 93% para os tumores completamente ressecados, 64% para a ressecção subtotal e 36% nos dondes irressecáveis. O papel da ressecção subtotal ou *debulking* na doença em estágio III ou IV é alvo actual de controvérsia. A indicação baseia-se nos bons resultados obtidos a longo prazo quando a cirurgia é combinada com RT⁴⁴, mas alguns estudos sugerem a inexistência de vantagem na sobrevivência quando se efectua o *debulking* seguido de RT *versus* RT isoladamente⁴⁵. O estudo de Kondo *et al*³⁷ revela diferença significativa da sobrevivência na ressecção subtotal *versus* a ressecção parcial ou biópsia, tal como referido anteriormente, reforçando-se a ideia de que o cirurgião deve tentar remover o máximo possível da neoplasia. Outro estudo recente, de Liu *et al*⁴⁵, analisou retrospectivamente 43 casos de timomas malignos irressecáveis, estágio III e IV. Foi efectuada um *debulking* máximo em 15 doentes (9 estágio III e 6 estágio IVa). A cirurgia *debulking* teve melhor resultado do que a não *debulking* (sobrevivência mediana de 106 vs

low surgery mortality, most deaths during surgery are attributable to MG crisis and, as a result, suspicion of this makes pre-surgical examination by a neurologist mandatory⁴⁰. Median sternotomy is the procedure most often used, but lateral thoracotomy with transverse sternotomy is preferable with advanced or laterally displaced tumours. In all cases, total thymectomy that includes the resection of tissue previously located in the pericardium, of the diaphragm and cervical region and laterally, of the phrenic nerve to the phrenic nerve, is recommended. Complete resection is associated to an 82% survival at 7 years and incomplete resection to 71%⁴⁴. The study by Kondo *et al*.³⁷ showed stage III and IV thymomas with a 93% survival at 5 years for completely resected tumours, 64% for subtotal resection and 36% in irresectable patients. The role of subtotal resection or debulking in stage III or IV disease is a current area of controversy. The indication is based on good results obtained in the long term when surgery is combined with RT⁴⁴, but some studies suggest there is no advantage to survival when debulking is followed by RT as compared to isolated RT⁴⁵. The Kondo study³⁷ reveals a significant difference of survival in subtotal resection *versus* partial resection of biopsy, because, as mentioned previously, it strengthens the idea than the surgeon must attempt to remove the maximum neoplasia possible. Another recent study, by Liu *et al*.⁴⁵, made a retrospective analysis of 43 cases of irresectable stage III and IV malignant thymomas. A maximum debulking was made in 15 subjects (9 stage III and 6 stage IVa). Debulking surgery had a better result than non-debulking (median

57,2 meses), assim como a realização de RT e a presença de MG. Na análise multivariada, a RT e a MG estiveram associadas a melhor sobrevivência. Os autores concluem que a RT está relacionada com um melhor resultado no tratamento do timoma localmente avançado, e o *debulking* aparentemente permite uma melhor resposta da radioterapia.

O papel da cirurgia na doença recorrente também está por definir. A doença recorrente geralmente é limitada ao tórax, facilitando assim um novo procedimento cirúrgico. Os estudos com bons resultados são descritos por Maggi *et al.*⁴³, que reporta sobrevivência aos 5 anos de 71% em 12 doentes submetidos a cirurgia e 41% em 11 doentes tratados com QT e RT. Também foi reportada prolongada sobrevivência livre de doença por Kirschner em 23 doentes⁴⁷. Mas um estudo de Urgesi *et al.*⁴⁷ não mostrou diferença estatisticamente significativa entre 11 doentes tratados com cirurgia e RT *versus* 10 doentes tratados com RT apenas. Nesta série, a irressecabilidade da lesão é determinante no prognóstico, uma vez que nenhum destes doentes (com exceção de um) conseguiu controlo da doença, tendo também o doente que foi submetido a timectomia sub-total apresentado recidiva da doença.

Os timomas são tumores radiosensíveis e a eficácia da RT já é amplamente conhecida. O papel da RT é mais bem definido em relação a cada estágio. Na doença em estágio I de Masaoka, a RT não está recomendada. Neste caso, a recorrência é baixa⁴⁹ e não está indicada terapêutica adjuvante. Por outro lado, a recorrência do timoma invasivo após a ressecção completa é de aproximadamente 30%, com tempo médio para a recorrência de 3,8 anos⁵⁰. Assim, nos doentes em estádios II e III está indicado RT adjuvante pós-operatória, com redução resultante de recorrên-

survival of 106 *versus* 57.2 months), with the use of RT and the presence of MG. In multivariate analysis, RT and MG were associated with improved survival. The authors concluded that RT is related to a better result in the treatment of locally advanced thymoma and debulking apparently allows better response to RT.

The role of surgery in recurrent disease has also to be defined. Recurrent disease is generally limited to the chest, thus facilitating a new surgical procedure. Research with good results are described by Maggi *et al.*⁴³, who found 71% survival at five years in 12 patients submitted to surgery and 41% in 11 patients treated with CT and RT. Prolonged, disease-free survival was also reported by Kirschner in 23 patients⁴⁷. Research by Urgesi *et al.*⁴⁷, however, did not show significant statistical difference between 11 patients treated with surgery and RT *versus* 10 patients given solely RT. In this series, the irsectable lesion is a determinant factor in prognosis, as none of these subjects (bar one) achieved control of disease, with one patient who also underwent sub-total thymectomy showing relapse of disease.

Thymomas are radio-sensitive tumours and the efficacy of RT is widely understood. The role of RT is better defined in relation to each stage. In the Masaoka stage I of the disease, the use of RT is not recommended. In this case recurrence is low⁴⁹ and adjuvant therapy is not recommended. On the other hand, the recurrence of invasive thymoma after complete resection is approximately 30%, with an average period for recurrence of 3.8 years⁵⁰. Thus, post-operative adjuvant RT is recommended for patients in stages II and III, with resulting reduction in recur-

A doença recorrente geralmente é limitada ao tórax, facilitando assim um novo procedimento cirúrgico

Os timomas são tumores radiosensíveis e a eficácia da RT já é amplamente conhecida

cias de 28% para 5% após a ressecção cirúrgica completa^{45,51}.

A presença de invasão pleural parece ser um factor de risco *major* para o desenvolvimento de disseminação pleural recorrente. Num estudo de Ogawa *et al.*⁵¹, 5 de 10 doentes (56%) com invasão pleural inicial desenvolveram disseminação pleural subsequente, e 0 de 12 doentes (0%) sem invasão pleural inicial recidivaram. Contudo, em nenhum caso a recorrência ocorreu em campo irradiado.

Apesar de a maioria dos estudos mostrar benefício da RT pós-operatória adjuvante, Kondo *et al.*³⁷ não encontraram benefício do tratamento adjuvante na doença ressecável estádios III e IV (sobrevivência aos 5 anos de cirurgia com ou sem RT de 100 a 95% *versus* 93 a 78%). A recorrência nos estádios II e III, com excisão completa do tumor, também não revelou diferença entre o grupo sem radioterapia (4,7% a 23%) e com RT pós-operatória (4,1% e 26%). Os autores sugerem que o benefício da RT poderá estar limitado aos doentes com doença não completamente ressecada. Estes resultados entram em conflito com outros registos da literatura, em que a RT adjuvante é recomendada a todos os doentes com estádios II, III e IVa. Há ainda alguma evidência que sugere que a RT pré-operatória pode ser mais eficaz na prevenção da recorrência pleural nos doentes com estágio III ressecável⁵².

Na doença irressecável e localmente avançada, a RT também mostrou algum benefício^{39,44,48}. Após a ressecção cirúrgica incompleta, a RT produz controlo local de 35 a 74%, e apresenta uma sobrevivência aos 5 anos de 50 a 70% para o estágio III e 20 a 50% para o estágio IVa^{39,44,47}.

Também tem sido indicado RT definitiva ou primária em candidatos não cirúrgicos com estágio avançado não ressecável. Arakawa *et al.*⁵³

rence from 28% to 5% after complete surgical resection^{45,51}.

Pleural invasion seems to be a major risk factor for the development of recurrent pleural dissemination. In a study by Ogawa *et al.*⁵¹, 5 out of 10 patients (56%) with initial pleural invasion went on to develop pleural dissemination. None of 12 patients (0%) without initial pleural invasion had relapse of illness. However, there was no recurrence in the radiated area.

Despite most studies showing benefits to adjuvant postoperative RT, Kondo *et al.*³⁷ did not find benefits from adjuvant therapy in resectable stage III and IV disease (survival at 5 years from surgery with or without RT of 100%-95% versus 93%-78%). Recurrence in stage II and III, with complete tumour excision, likewise revealed no difference between the group without RT (4.7%-23%) and with postoperative RT (4.1%-26%). The authors suggested that the benefit of RT could be confined to patients with non-complete resected disease. These results conflict with other findings in the literature, where adjuvant RT is recommended to all patients with stage II, III and IVa disease. There is also some evidence to suggest that postoperative RT could be more effective in the prevention of pleural recurrence in patients with resectable stage III disease⁵².

RT also shows some benefits in irresectable and locally advanced disease. (39,44,48) After incomplete surgical resection, RT produces local control in 35%-74% of cases, presenting survival at 5 years of 50%-70% for stage III and 20%-50% for stage IVa^{39,44,47}.

Definitive or primary RT has also been recommended in non-surgical cases at an advanced, irresectable stage. Arakawa *et al.*⁵³

(...) tem sido indicado RT definitiva ou primária em candidatos não cirúrgicos com estágio avançado não ressecável

reportaram os resultados de 7 de 12 doentes com doença irresssecável tratados com RT primária, que estiveram vivos por períodos de observação de 1 ano e 8 meses a 5 anos e 1 mês. Ciernik *et al*⁴⁴ reportaram resultados similares quando compararam RT isoladamente a *debulking* mais RT em 31 doentes com estádios III e IV. Estes estudos são retrospectivos e envolvem um pequeno número de doentes, o que explica que exista alguma controvérsia no tratamento óptimo dos timomas irresssecáveis. No estudo recente de Liu *et al*⁴⁵ (43 doentes), a RT na doença localmente avançada, não completamente ressecável, foi factor prognóstico independente de melhor prognóstico.

O volume a irradiar deve incluir o mediastino com áreas adjacentes e, apesar de alguns autores recomendarem as áreas supraclaviculares e campos profiláticos do hemitórax, locais possíveis de recidiva⁵⁴, esta indicação não é obrigatória, devido ao risco elevado de toxicidade^{39,44,55}. A dose total utilizada tem variado entre 30 e 60 Gy, em fracções de 1,8 ou 2,0 cGy ao longo de 3 a 6 semanas^{43,48}, e não houve melhoria no controlo local com doses superiores a 60 Gy⁴⁴.

Os timomas são tumores relativamente quimiossensíveis, e a experiência com a QT tem aumentado. Contudo, ainda se baseia em estudos de fase II na doença avançada e em alguns relatos de casos clínicos. Os fármacos mais activos são a cisplatina, a ifosfamida e os corticoesteróides, apesar de a cisplatina e ifosfamida serem os únicos avaliados em estudos fase II^{56,57}. Parece haver uma relação dose-resposta para a cisplatina, uma vez que nos estudos foram obtidas respostas globais de 32% na dose de 100 mg/m², mas apenas de 11% para a dose de 50 mg/m²⁵⁸.

A ifosfamida em dose única de 7,5g/m² ou em infusão contínua de 1,5g/m² durante 5

reported results of 7-12 patients with irsectable disease treated with primary RT who lived for observation periods of 1 year and 7 months to 5 years and 1 month. Ciernik *et al*⁴⁴ reported similar results when comparing isolated RT and debulking plus RT in 31 patients with stage III and IV. These studies are retrospective and involve a small number of patients, which explains the existence of some controversy over the optimum treatment of irsectable thymomas. In a recent study by Liu *et al*⁴⁵, involving 43 patients, RT in locally advanced non-complete resectable disease was an independent factor of better prognosis.

The area to be radiated must include the mediastinum with adjacent areas and, despite some authors recommending the supraclavicular and prophylactic fields of the hemithorax, which are possible areas of relapse⁵⁴, this recommendation is not compulsory due to the elevated risk of toxicity^{39,44,55}. Total dosage varied from 30-60 Gy, in fractions of 1.8 or 2.0 cGy over 3 to 6 weeks^{43,48}. There was no improvement in local control with doses over 60 Gy⁴⁴.

Thymomas are relatively chemosensitive tumours and use of CT has increased. However, this treatment is still based on studies of stage II of advanced disease and some reported clinical cases. The most active drugs are cisplatin, ifosfamide and the corticosteroids, despite cisplatin and ifosfamide being the only drugs evaluated in stage II studies^{56,57}. There appears to be a dose-response relation for cisplatin, as global results of 32% for a dose of 100mg/M² are found in the studies, with only 11% for a dose of 50mg/M²⁵⁸.

Ifosfamide at an initial dose of 7.5g/m² or in continuous infusion of 1.5g/m² for 5 days,

Os timomas são tumores relativamente quimiossensíveis, e a experiência com a QT tem aumentado

dias, cada 3 semanas, apresentou respostas globais de 57%.⁽⁵⁷⁾

Os corticoesteróides têm mostrado eficácia no tratamento de todos os subtipos de timomas, com respostas globais de 77% num número limitado de doentes^{58,59}, e ainda eficácia obtida nos doentes sem resposta à QT⁵⁸. A QT de combinação tem mostrado respostas superiores e os regimes contendo cisplatina parecem ser os mais activos⁵⁰. Fornasiero *et al.*⁶⁰ reportaram respostas completas de 43%, respostas globais de 91,8% e sobrevivência mediana de 15 meses em 37 doentes com estádios III e IV não tratados previamente e usando o esquema contendo cisplatina, doxorubicina, vincristina e ciclofosfamida (ADOC). Loeher *et al.*⁷ documentaram 10% de respostas completas, 50% de respostas globais e sobrevivência mediana de 37,7 meses em 29 doentes com timoma metastático ou recorrente, com 8 ciclos de cisplatina, ciclofosfamida e doxorubicina, após RT. Um ensaio de QT de combinação com cisplatina e etopósido obteve respostas em 9 de 16 doentes tratados, com duração mediana de resposta de 3,4 anos e sobrevivência mediana de 4,3 anos⁶¹. Vários outros regimes foram avaliados (Quadro XI)^{7,61-66}, mas na ausência de estudos randomizados não há base para recomendar um regime *standard*. Os regimes de QT mais usados incluem os que contêm platino para um efeito citotóxico e prednisolona para um efeito timolítico. A QT tem sido combinada com a RT, mostrando eficácia na doença localmente avançada, usando o regime CAP. Um ensaio prospectivo de 4 ciclos de CAP seguido de RT revelou resposta completa de 22%, respostas globais de 70%, sobrevivência mediana de 93 meses e sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 54,3%, em 23 doentes com

every 3 weeks, presented global responses of 57%⁵⁷.

Corticosteroids have proved to be efficacious in treatment of all thymoma subtypes, with global responses of 77% in a limited number of patients^{58,59}, and are even efficacious in patients with no response to CT⁵⁸.

Combined CT has shown superior response and regimens containing cisplatin appear to be the most active⁵⁰. Fornasiero *et al.*⁶⁰ reported complete responses of 43%, global responses of 91.8% and median survival of 15 months in 37 stage III and IV patients, previously untreated, and using a drug therapy of cisplatin, doxorubicin, vincristine and Cyclophosphamide (ADOC). Loeher *et al.*⁷ documented 10% complete responses, 50% global responses and median survival of 37.7 weeks in 29 patients with metastatic or recurrent thymoma, with 8 cycles of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin after RT. A combination CT trial with cisplatin and etoposide obtained results in 9 out of 16 patients treated, with a median response period of 3.4 years and median survival of 4.3 years⁶¹. Various other regimens were evaluated (Table XI)^{7,61-66}, but the lack of randomised studies means there is no basis for the recommendation of a standard regimen.

The most frequently used CT regimens include those using cisplatin for a cytotoxic effect and prednisolone for a thymolytic effect.

CT has been combined with RT, demonstrating efficacy in locally advanced disease using the CAP regimen. A prospective trial of four cycles of CAP followed by RT shows complete response of 22%, global response of 70%, median survival of 93 months and disease-free survival at 5 years of 54.3% in 23

(...) os regimes contendo cisplatina parecem ser os mais activos

Os regimes de QT mais usados incluem os que contêm platino para um efeito citotóxico e prednisolona para um efeito timolítico

Quadro XI – Estudos de quimioterapia em timomas

Regime	N.º doentes	Resposta		Referência
		Tipo	Duração (meses)	
BAPP	9	1RC 5RP	6-37+	Chachinian <i>et al</i> ⁵⁴
CAP	1 29	1RC 3RC 12RP	12+ Med 11,8	Campbell <i>et al</i> ⁶⁴ Loehrer <i>et al</i> ⁷
CAP ± ± prednisolona	13	3RC 8 RP	65	Umsawasdi <i>et al</i> ⁶⁵
EP	16	5 RC 4 RP	Med 41	Giaccone <i>et al</i> ⁶¹
PVB	5	2RC 2RP	48+,72+ 3,9	Dy <i>et al</i> ⁶⁶
ADOC	32	15RC 14RP	Med 11	Fornasieri <i>et al</i> ⁽⁶⁰⁾
VIP	28	9RP	Med 11,9	Loehrer <i>et al</i> ⁶³
CAP (QT indução+RT)		5RC 11 RP	SV 5 anos 52,5%	Loehrer <i>et al</i> ⁸
CAPP (QT indução+ Cir+RT)	22	3RC 14RP	SV 5 anos 95%	Kim <i>et al</i> ⁹
Ifosfamida-mesna (QT indução)	15	5 RC 1RP		Highly <i>et al</i> ⁷⁰

ADOC – doxorubicina, cisplatina, vincristina, ciclofosfamida; **BAPP** – bleomicina, doxorubicina, cisplatina, prednisolona; **CAP** – ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina; **CAPP** – ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatina, prednisolona; **EP** – Cisplatina, etoposídeo; **PVB** – cisplatina, vimblastina, bleomicina; **RC** – resposta completa; **RP** – resposta parcial

timoma em estágio III irresssecáveis (22 de 23) e estágio IV (1 de 23)⁸.

A QT neoadjuvante nos estádios III e IV foi revista por Tomiak e Evans⁵⁸ (baseado em 6 estudos). Estes autores reportam respostas completas de 31% e respostas globais de 89% num total de 61 doentes tratados com QT neoadjuvante (80% baseada na platina), com 36% dos doentes submetidos a cirurgia e 18% com ressecção completa. Outros estudos usando o regime ADOC⁶⁷ e CAP + prednisolona⁶⁸ obtiveram resultados similares.

thymoma patients in irresectable stage III (22 of 23) and state IV (1 of 23)⁸.

Tomiak and Evans reviewed neoadjuvant CT in stages III and IV⁵⁸, based on 6 studies. These authors reported complete responses of 31% and global responses of 89% in a group of 61 patients treated with neoadjuvant CT (80% cisplatin based), with 36% of patients undergoing surgery and 18% complete resection. Other studies using an ADOC regimen⁶⁷ and CAP plus prednisolone⁶⁸ obtained similar results.

Table XI – Chemotherapy studies on thymomas

Regimen	N.º patients	Response		Reference
		Type	Duration (months)	
BAPP	9	1RC 5RP	6-37+	Chachinian <i>et al</i> ⁵⁴
CAP	1 29	1RC 3RC 12RP	12+ Med 11.8	Campbell <i>et al</i> ⁶⁴ Loehrer <i>et al</i> ⁷
CAP ± ± prednisolone	13	3RC 8 RP	65	Umsawasdi <i>et al</i> ⁶⁵
EP	16	5 RC 4 RP	Med 41	Giaconne <i>et al</i> ⁶¹
PVB	5	2RC 2RP	48+,72+ 3.9	Dy <i>et al</i> ⁶⁶
ADOC	32	15RC 14RP	Med 11	Fornasieri <i>et al</i> ⁶⁰
VIP	28	9RP	Med 11.9	Loehrer <i>et al</i> ⁶³
CAP (induction CT+RT)		5RC 11 RP	SV 5 years 52.5%	Loehrer <i>et al</i> ⁸
CAPP (induction CT+ surg+RT)	22	3RC 14RP	SV 5 years 95%	Kim <i>et al</i> ⁹
Ifosfamide (induction CT)	15	5 RC 1RP		Highly <i>et al</i> ⁷⁰

ADOC – doxorubicin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide; **BAPP** – bleomycin, doxorubicin, cisplatin, prednisolone; **CAP** – cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; **CAPP** – cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, prednisolone; **EP** – Cisplatin, etoposide; **PVB** – cisplatin, vimblastine, bleomycin; **RC** – complete response; **RP** – partial response

Um estudo recente do MD Anderson⁹ reportou grande eficácia na combinação de CAP + + prednisolona, quando utilizada como QT de indução na doença irresssecável. Trata-se de um estudo fase II, prospectivo, que incluiu 22 doentes, com estágio III e IV. Os doentes foram submetidos a 3 ciclos de QT, tendo-se obtido 3 respostas completas (14%), 14 respostas parciais (63%), 4 respostas *minor* (não suficiente para exérese parcial) e 1 doença estável (5%). Foram totalmente ressecados 16 tumores (76%), 5 tiveram ressecção incompleta (24%) e 1 doente recusou cirurgia. Depois fo-

Recent research by M.D. Anderson⁹ reported great efficacy in the CAP / prednisolone combination when used as induction CT in irsectable disease. The stage II prospective study included 22 patients with stage III and IV who were submitted to three cycles of CT. Three complete responses (14%) were obtained, 14 partial responses (63%), 4 minor responses (not sufficient for partial excision) and 1 stable disease (5%). Sixteen tumours (76%) were totally resected, 5 had incomplete resection (24%) and 1 patient refused surgery. After they under-

ram submetidos a RT (50Gy se totalmente ressecados e pelo menos 80% de tecido necrótico; ou 60Gy se ressecção incompleta ou menos de 80% de tecido necrótico), tendo 16 (73%) recebido a dose de 60Gy e 6 (27%) recebido 50 Gy. Após este tratamento foi administrada QT de consolidação (com redução de 80% da dose dos citotóxicos e não da prednisolona), num total de 3 ciclos. Com um seguimento mediano de 50,3 meses, 19 doentes estavam vivos sem evidência da doença. A sobrevivência global foi de 95% aos 5 anos (95% CI, 0,87-1,0) e 79% aos 7 anos (95% CI, 0,55-1,0). A sobrevivência livre de progressão foi de 77% aos 5 e aos 7 anos (95% CI, 0,58-1,0).

Outro estudo de Locher *et al*⁸, que incluiu 26 doentes, é prévio a este estudo e avalia CAP em indução, 2 a 4 ciclos, seguido de RT. As respostas global obtida foi de 69,6% (*versus* 77% no estudo de Kim *et al*) e a sobrevivência aos 5 anos foi de 52,5% (*versus* 95% em Kim *et al*). A diferença de sobrevivência do estudo de Kim *et al* pode ser atribuída à realização de ressecção cirúrgica completa e quimioterapia de consolidação, esta última com o intuito de erradicar doença microscópica fora do campo de radiação. O racional para a QT de consolidação foi obtido num outro estudo realizado no MD Anderson, que refere que doentes com falência ao tratamento na doença avançada apresentam 30% de falência sob a forma de metastização fora do mediastino⁶⁹.

Highly *et al*⁷⁰ reportaram os resultados de um ensaio de 15 doentes, em que foi realizada QT de indução com ifosfamida em monoterapia, 2 a 9 ciclos, com 5 respostas completas (38,5%) e 1 resposta parcial (7,7%), sugerindo que a ifosfamida poderá ser subótima em monoterapia, mas que deverá ser incluída em esquemas de combinação. Lucchi *et al*, estudou 30 doentes (estádios III e IVa) que

went RT, with 50Gy if totally resected and at least 80% of necrotic tissue or 60Gy if incomplete resection or less than 80% of necrotic tissue. Sixteen (73%) received a dose of 60Gy and 6 (27%) receiving 50 Gy. Consolidation CT was administered after this treatment (with 80% reduction in cytotoxins dose and not of prednisolone), in a total of three cycles. With a median follow-up of 50.3 months, 19 patients were alive with no evidence of disease. Global survival was 95% at five years (95% CI, 0.87-1.0) and 79% at seven years (95% CI, 0.55-1.0). Progression free survival was 77% at five and seven years (95% CI, 0.58-1.0). Another study by Locher *et al.*⁸, which included 26 patients and is prior to this study, evaluated induction CAP, 2-4 cycles, followed by RT. Global response observed was 69.9% (*versus* 77% found by Kim *et al.*) and survival at five years was 52.2% (*versus* 95% in Kim *et al.*). The survival difference in the study of Kim *et al.* could be attributed to the carrying out of complete surgical resection and consolidation CT, the latter aiming to eradicate microscopic disease outside the field of radiation. The rationale for consolidation CT was obtained in another study made by M.D. Anderson, who reported that advanced disease patients with treatment failure presented 30% of failure in the form of metastisation outside the mediastinum⁶⁹.

Highly *et al.*⁷⁰ reported the results of a trial with 15 patients where induction CT was given using monotherapy ifosfamide, 2-9 cycles, with 5 complete responses (38.5%) and 1 partial response (7.7%); suggesting that ifosfamide might be less than optimum in monotherapy but should be included in combined drug therapy. Lucchi *et al.* evaluated 30 stage III and IVa patients who were gi-

foram submetidos a QT neoadjuvante (3 ciclos de cisplatina, epirrubicina e etopósido) seguido de cirurgia e RT (45 Gy se ressecção completa e 60 Gy se ressecção incompleta). A sobrevivência aos 10 anos foi de 85,7% para o estágio III e de 76,1% para o IVa⁷¹.

A abordagem da doença localmente avançada integrando várias abordagens terapêuticas, uma das essenciais sendo a ressecção cirúrgica, parece ser uma estratégia cada vez mais adoptada segundo os resultados destes estudos. Assim, a QT de indução para otimizar a ressecção cirúrgica, a RT para tratar definitivamente a doença local, a cirurgia para remover a doença visível, e a QT de consolidação para erradicar doença microscópica, parecem ser passos fundamentais nesta estratégia. São necessários novos esquemas de QT mais eficazes, com maior número de respostas clínicas, para aumentar as probabilidades de uma ressecção cirúrgica óptima. As terapêuticas dirigidas a alvos específicos que começam a ser utilizadas na falência do tratamento na doença avançada, como o octreótido, começam agora a ter um papel para serem investigadas no tratamento primário.

Aproximadamente 50 a 70% dos doentes com doença localmente avançada ou metastática são candidatos a terapêutica de segunda linha. Há um pequeno número de casos descritos com respostas objectivas a vários fármacos, como a ifosfamida, o fluorouracilo e a suramina⁵⁰. Loehrer *et al*⁷² estudou em 42 doentes a resposta ao octreótido isoladamente ou em adição à prednisolona, em doentes com doença irresssecável avançada e em que o cintilograma com octreótido foi positivo. A maior parte dos doentes que entraram neste ensaio receberam tratamento prévio com QT e RT. O tratamento com octreótido isoladamente foi realizado por 2 ciclos, ao fim dos quais a resposta foi avaliada. Os doentes com progressão foram

ven neoadjuvant CT (3 cycles of cisplatin, epirubicine and etoposide) following surgery and RT (45Gy if complete resection and 60Gy if resection incomplete). Survival at 10 years was 85.7% for stage III and 76.1 % for IVa⁷¹.

The approach to locally advanced disease combines a range of therapeutic strategies, an essential one of which is surgical resection, which appears to be an increasingly common approach adopted, according to the results of these studies. Thus, induction CT to optimise surgical resection, RT to definitively treat local disease, surgery to remove visible disease and consolidation CT to eradicate microscopic disease all appear to be fundamental steps in this strategy. New and more efficacious CT methods are needed, with increased clinical responses, to boost chances of an optimum surgical resection. Therapies aimed at specific targets which tend to be used in failure of treatment of advanced disease, such as octreotide, are now beginning to play a primary treatment role that should be investigated.

Approximately 50%-70% of patients with metastatic or locally advanced disease are candidates for second-line therapy. There are a small number of cases describing objective responses to various drugs, such as ifosfamide, fluorouracil and suramine⁵⁰. Loehrer *et al*.⁷² studied response to isolated octreotide or in addition to prednisolone in 42 subjects with advanced irresectable disease and in which scintigraphy with octreotide was positive. Most patients who participated in this study had received prior CT and RT. Treatment with isolated octreotide was given in two cycles and response evaluated. Patients with progression were withdrawn from the study and those

Aproximadamente 50 a 70% dos doentes com doença localmente avançada ou metastática são candidatos a terapêutica de segunda linha

descontinuados do estudo e aqueles com resposta continuaram com octreótido. Foram obtidas 2 respostas completas (5,3%) e 10 respostas parciais (25%); destes últimos 4 foram com octreótido isoladamente e as restantes com octreótido e prednisolona. A sobrevivência ao ano foi de 86,6% e aos 2 anos de 75,7%. Antes deste estudo, haviam casos descritos de respostas a octreótido e prednisolona, num total de 3 doentes^{73,74}, todos eles com fixação no cintilograma para o octeótrido marcado radioativamente, registando-se uma remissão completa num caso (assim como resolução da aplasia eritrocitária) e remissão parcial noutra caso. Uma dificuldade que advém da interpretação destes estudos é a da relevância do efeito isolado do octreótido, uma vez que este foi usado em combinação com prednisolona nos casos clínicos iniciais. Contudo, o ensaio de Loehere observou 10,5% de respostas objectivas nos doentes tratados com octeótrido isoladamente.

Dos 5 doentes com carcinoma tímico que entraram neste ensaio, nenhum respondeu. O papel do octeótrido no sistema imunitário também é de realçar, uma vez que doentes com MG e aplasia eritrocitária neste ensaio tiveram melhoria da sintomatologia. Este estudo revela portanto uma resposta modesta ao octreótido nos doentes com timoma avançado em tratamento de salvação. O papel deste fármaco necessita de ser avaliado com pertinência nos doentes com síndromas para-neoplásicas. É também necessário o estudo das novas preparações de libertação prolongada deste fármaco (dose recomendada de 20 a 30 mg inicial).

Há registo de um doente com timoma invasivo, estágio IVa, tratado com sucesso com QT de alta dose seguido de transplante de progenitores hematopoiéticos periféricos (PBPC). Após a cirurgia, este doente foi tratado com 2 cursos de ADOC em intervalos de 3 semanas.

with response continued with octreotide. Two complete responses (5.3%) and 10 partial responses were obtained (25%). Of these last, 4 were with isolated octreotide and the remainder with octreotide and prednisolone. Survival at 1 year was 86.6% and at 2 years 75.7%. Prior to this study there were recorded cases of response to octreotide and prednisolone in a total of three subjects^{73,74}, all with radioactively marked scintigraphy fixing for octreotide. Total remission was recorded in one case and resolution of erythrocyte aplasia as partial remission in another. One difficulty in interpreting these studies is the weight of the isolated effect of octreotide, as this was used in combination with prednisolone in initial clinical cases. However, Loehere's research found 10.5% of objective responses in patients treated with isolated octreotide.

Of the 5 patients with thymic carcinoma in this trial, none showed response. The role of octreotide in the immune system should also be highlighted, as patients with MG and erythrocyte aplasia in this study had improved symptomology. This study revealed, therefore, a modest response to octreotide as rescue treatment in patients with advanced thymoma. The role of this drug needs to be evaluated, with relevance to patients with paraneoplastic syndromes. It is also necessary to analyse the new preparations of prolonged release of this drug (initial recommended dose of 20-30 mg)

There is record of a patient with stage IVa invasive thymoma being successfully treated with high dosage CT following transplant of peripheral blood stem cell. After surgery this patient was treated with 2 courses of ADOC at 3-week intervals. Peripheral blood stem

Foi efectuada colheita de progenitores periféricos, efectuando-se transplante autólogo após 2 cursos de ICE (1,5 g/m² de ifosfamida durante 4 dias, 400 mg/m² de carboplatina durante 3 dias e 20 mg/m² de etopósido durante 5 dias) A remissão completa foi verificada patologicamente após toracotomia, com administração de RT pós-operatória de 50 Gy⁷⁵.

A IL-2 foi estudada em 14 doentes com timoma, não apresentando um efeito significativo⁷⁶. O rituximab é um anticorpo monoclonal químico dirigido ao antígeno CD20 expresso na superfície celular de alguns grupos de células de timoma. Uma vez que 90% dos timomas mistos fusiformes/linfocíticos são positivos para o CD20, seria interessante experimentar o rituximab nestes doentes⁷⁷.

Em relação a ensaios em curso, está a decorrer um estudo do NCI (www.cancer.gov), fase II, de QT com carboplatina e paclitaxel em doentes com timoma avançado e carcinoma tímico. Está a decorrer também um estudo com transplante com células de cordão. Há proposta também para um ensaio randomizado de CAP seguido de RT *versus* TIP (paclitaxel, ifosfamida e cisplatina) seguido de RT, mas que ainda não está activo. Finalmente, tecemos algumas considerações em relação ao impacto prognóstico da relação MG e timoma. A MG é uma doença auto-imune com características clínicas de fraqueza muscular e provocada por anti-anticorpos para os receptores da acetilcolina da junção neuromuscular. Os doentes com MG têm aumento da incidência de condições associadas, incluindo distúrbios do timo (timoma, hiperplasia ou atrofia). A MG é assim a síndrome para-neoplásica mais frequentemente associada a timoma, ocorrendo os tumores do timo em 10%-44% dos doentes com MG, e esta ocorre em aproximadamente em 15% dos doentes com timoma.

cell samples were taken and autologous transplant performed after 2 courses of ICE (1.5 g/m² ifosfamide for 4 days, 400 mg/m² of carboplatin for 3 days and 20 mg/m² of etoposide for 5 days). Complete remission was observed pathologically after thoracotomy, with postoperative administration of RT of 50 Gy⁷⁵.

IL-2 was studied in 14 thymoma patients and did not show a significant effect⁷⁶. Rituximab is a monoclonal antibody chemically linked to the CD20 antigen, which is active on the cell surface of some groups of thymoma cells. As 90% of mixed fusiform/lymphocyte thymomas are positive for CD20, it would be interesting to try rituximab in these patients⁷⁷.

Trials are underway in an NCI study, (www.cancer.gov) stage II, of CT with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma. There is also a study in progress on transplant using cord cells. A randomised study of CAP followed by RT *versus* TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) followed by RT is also proposed, but has not yet begun.

Finally, we consider the prognostic impact of the MG / thymoma relationship. MG is an auto-immune disease with clinical characteristics of muscle weakness and caused by anti-antibodies for the receptors of acetylcholine of the neuromuscular junction. Patients with MG have an increased number of associated conditions, including disturbances of the thymus (thymoma, hyperplasia or atrophy). MG is thus the paraneoplastic syndrome most frequently associated to thymoma, with thymic tumours occurring in 10%-44% of patients with MG and this occurs in approximately 15% of thymoma patients.

Tem havido alguma controvérsia relativamente ao impacto no prognóstico da associação com a MG, nomeadamente a sua influência no percurso clínico de cada uma das patologias. A maioria dos estudos é concordante em relação ao facto de que, apesar de não haver associação significativa com características demográficas (ex: sexo, idade), a ocorrência é maior na 4.^a e 6.^a décadas de vida^{78,79,80}. Existe, também, concordância de que os sintomas de MG são mais severos quando esta está associada a timoma⁷⁹, e que grande parte dos doentes com MG apresenta timoma em estádios Ie II. Factores associados a não remissão da MG foram: idade avançada (superior a 55 anos nalguns estudos), a presença de sintomas iniciais relacionados com a presença de timoma, timomas superiores a 6 cm de diâmetro, intervalo entre início de sintomas e realização de timectomia curto (<1 ano) e histologia de carcinoma tímico^{79,80}. Apesar de ser frequentemente relatado que o timoma é um factor associado a pior remissão dos doentes com MG, há poucos estudos que avaliem a evolução da MG após timectomia nos doentes com ou sem timoma, e estes resultados têm sido controversos⁸¹. Contudo, um estudo recente conduzido para avaliar esta questão⁸⁰ seguiu 122 doentes com MG tratados com timectomia, dos quais 37 apresentavam timoma, não se observando diferença na evolução clínica da MG, facto que poderá estar relacionado com a melhoria significativa do tratamento desta doença nas últimas 2 décadas, nomeadamente a introdução da medicação imunossupressora e melhor compreensão da doença. Neste estudo também constataram que a realização de RT pós-operatória (realizada concomitantemente com a medicação imunossupressora) não exacerbou os sintomas de MG. Também parece que a exacerbação dos sintomas não está relacionada com a recorrência do timoma, pelo que o seguimento nestes

There has been some recent controversy over the impact the association with MG has on prognosis, particularly its influence on the clinical course of each of the pathologies. Most studies agree that while there is not significant association with demographic factors (gender, age, etc), occurrence is more frequent in the fourth and sixth decades of life^{78,79,80}. There is also agreement that MG symptoms are more severe when there is this association with thymoma⁷⁹. and that most MG patients present stage Ie and II thymoma. Factors associated to the non-remission of MG were advanced age (over 55 in some studies), the presence of initial symptoms relating to presence of thymoma, thymomas more than 6cm in diameter, short interval between initial symptoms and thymectomy (<1 year) and a histology of thymic carcinoma^{79,80}. Despite frequent reports that thymoma is a factor associated to worse remission for patients with MG, few studies evaluate the evolution of MG after thymectomy in patients with or without thymoma, and these results have been controversial⁸¹. In a study carried out recently to investigate this question⁸⁰, 122 patients with MG treated with thymectomy, of which 37 presented thymoma, were monitored. No difference in clinical evolution of MG was observed, which could be related to significant improvement in the treatment of this disease over the last two decades, especially the use of immunosuppressant drugs and better understanding of the disease. This study also showed that postoperative RT (used in conjunction with immunosuppressant medication) did not exacerbate MG symptoms. It also appears that exacerbation of symptoms is not related to recurrence of thymoma, as follow-

(...) os sintomas de MG são mais severos quando esta está associada a timoma

casos deve ser realizado por métodos de imagem (TAC torácica). Em suma, este estudo conclui que a presença de timoma não deve necessariamente ser vista como um factor com impacto negativo na recuperação de MG. Na nossa pequena série, a faixa etária enquadra-se na descrita na literatura, com apenas um caso de uma doente jovem, de 25 anos e do sexo feminino. Apenas o doente com ressecção incompleta da doença veio a falecer por MG.

Em resumo, a raridade dos timomas levanta problemas em relação à sua classificação e adopção de estratégias de tratamento *standard*. A maioria dos estudos tem no entanto reconhecido a relevância clínica da classificação da OMS de 1999. O estadiamento de Masaoka e a ressecabilidade completa da lesão são os factores *major* de prognóstico.

O tratamento com QT (de indução e provavelmente de consolidação), RT e cirurgia têm sido cada vez mais reconhecidos como essenciais no tratamento da doença avançada. Os esquemas de QT baseado na platina e prednisolona são os mais utilizados, mas são necessários novos esquemas mais eficazes no tratamento de primeira linha e na QT de salvação. Será importante uma equipa multidisciplinar constituída por oncologistas, radioterapeutas, patologistas, imunologistas e cirurgiões para o desenvolvimento de novos ensaios clínicos nesta área de patologia.

-up in these cases should be made via imaging techniques (chest CAT scan). This study concluded that thymoma should not necessarily be seen as a factor with negative impact on recovery from MG. In our small series the age range was within that described in the literature, with only one case of a young patient, a 25-year-old female. Only the subject with incomplete resection went on to die from MG.

In sum, the rarity of thymomas raises problems relating to their classification and the adoption of standard treatment strategies. Most studies have, however, recognised the clinical relevance of the WHO's 1999 classification system. The Masaoka staging and complete resection of the lesion are factors for the best prognosis.

Use of CT (in induction and probably consolidation), RT and surgery have become increasingly recognised as essential in the treatment of advanced disease. CT schemes based on cisplatin and prednisolone are those most commonly used, but new and more effective regimens are needed as front line treatment and in rescue CT. It is important that multidisciplinary teams comprising oncologists, radiotherapists, pathologists, immunologists and surgeons undertake new clinical trials in this pathology area.

O estadiamento de Masaoka e a ressecabilidade completa da lesão são os factores major de prognóstico

Bibliografia / Bibliography

1. Mullen B, Richardson J. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:338-45.
2. Rosai J, Sobin L. Histological typing of tumors of the thymus. Em World Health Organization international histological classification of tumors. 2nd edition. New York, NY: Springer-Verlag, 1999.
3. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, *et al*. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61:521-4.
4. Johnson B, Eng T, Giaccone G, Thomas C. Thymoma: Update for the new millenium. *The Oncologist* 2001; 6 (3): 239.
5. Goldel N, Boning L, Fredrik A, Holzel D, Hartenstein R, Wilmanns W. Chemotherapy of invasive thymoma. A retrospective study of 22 cases. *Cancer* 1989; 63 (8):1493-500.
6. Evans W, Thompson D, Simpson W, Feld R, *et al*. Combination chemotherapy in invasive thymoma. *Cancer* 1980; 46: 1523-7.

7. Loehrer P, Kim K, Aisner C, Livingstone R, Einhorn L, *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. Loehrer PJ SR, 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. Kim E, Putnam J, Komaki R, Walsh G, Ro J, Shin H, Truong M, *et al.* Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymoma: final report. *Lung Cancer* 2004; 44: 369-79.
10. Bretti S, Berruti A, Loddo C, Sperone P, Casadio C, *et al.* Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer* 2004; 44: 69-77.
11. Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC. Primary cysts and neoplasm of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:229.
12. Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ. Primary mediastinal masses: a comparison of adult and pediatric populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 67.
13. Thomas CR Jr, Wright CD, Loehrer PJ Sr. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999; 17:2280.
14. Simpson I, Campbell PE. Mediastinal masses in childhood: a review from a pediatric pathologist's point of view. *Prog Pediatr Surg* 1991; 27:93.
15. Engels EA, Pfeifer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105:546.
16. Patterson GA. Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992;4:39.
17. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-43.
18. Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 424-44.
19. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, Ciuffreda L, Dalesio O, Leria G, *et al.* A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1968; 58: 765-76.
20. Wick MR. Assessing the prognosis of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:521-2.
21. Wilkins K, Sheikh E, Green R, Patel M, George S, *et al.* Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma; *Ann Surgery* 1999; 230 (4): 562-574.
22. Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of the thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 407: 119.
23. Pescarmona E, Rendima EA, Venuta F. Analysis of prognostic factors and clinicopathologic staging of thymomas. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 534-8.
24. Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW Jr, Choi N, Efrid J, Hug E, Harris NL. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74: 606-17.
25. Lardinois D, Rechsteiner R. Prognostic relevance of Masaoka and Muller-Hermelink classification in patients with thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1550-5.
26. Kornstein MJ, Curran WJ Jr, Turrisi AT 3rd, Brooks JJ. Cortical versus medullary thymomas: a useful morphologic distinction? *Hum Pathol* 1988; 19: 1335-9.
27. Pan CC, Wu HP, Yang CF, Chen WY, Chiang H. The clinicopathological correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol* 1994;25: 893-9.
28. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, *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.
29. Okumura M, Ohta M, Miyoshi S, *et al.* Oncological significance of WHO histological thymoma classification. A clinical study based on 286 patients. *Jpn Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50: 189-94.
30. Okumura M, Miyoshi S *et al.* Clinical and Functional Significance of WHO Classification on Human Thymic Epithelial Neoplasms. A study of 146 Consecutive Tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(1): 103-10.
31. Okumura M, Ohta M, Tateyama 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.
32. Reno O, Papalia E, Maggi G, Oliaro A, Ruffini E, *et al.* World Organization histologic classification: an independent prognostic factor in resected thymomas. *Lung Cancer* 2005; 50: 59-66.
33. Chalabreysse L, Roy P, Cordier J, Loire R, Gamondes J, *et al.* Correlation of the WHO Schema for the classification of Thymic Epithelial Neoplasms With Prog-

- nosis. A retrospective Study of 90 Tumors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(12): 1605-11.
34. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y. Thymoma: A clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1134-40.
35. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48:2485.
36. Blumberg D, Jeffrey P, Weksler B, Delgado R, Rosai J, Bains M, *et al.* Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:903-13.
37. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: A clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-85.
38. Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, *et al.* Seventeen years of surgical treatment of thymoma: Factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 124-131.
39. Cowen D, Richaud P, Mortex F, *et al.* Thymoma: Results of a multicentric retrospective series of 149 non-metastatic irradiated patients and review of the literature. *Radiother Oncol* 34:9-16, 1995.
40. Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, *et al.* Tumor recurrence and Survival in Patients Treated for Thymomas and Thymic Squamous Cell carcinomas: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol* 2004, 22:1501-9.
41. Sperling B, Marschall J, Kennedy R, *et al.* A review of the clinical pathological findings in 65 cases. *Can J Surg* 2003; 46:37-42.
42. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG, *et al.* A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; 19:3-5.
43. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, *et al.* Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:152.
44. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1484.
45. Liu H, Chen Y, Tzen C, Huang C, Chang C, *et al.* Debulking surgery for advanced thymoma. *European Journal Surgical Oncology* 2006, 32 (9): 1000-5.
46. Kirschner PA. Reoperation for thymoma: report of 23 cases. *Ann Thorac Surg* 1990;49:550.
47. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, *et al.* Aggressive treatment of intrathoracic recurrences of thymoma. *Radiother Oncol* 1992; 2:221.
48. Pollack A, Komaki R, Cox JD, *et al.* Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:1037.
49. Blumberg D, Port J, Webster B *et al.* Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:908-14.
50. Robert D. Cameron, Patrick J Loehrer SR, Charles R, Thomas JR. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 7th edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
51. Ogawa K, Toita T, Kakinohana Y *et al.* Postoperative radiation therapy for completed resected invasive thymoma: prognostic value of pleural invasion for intrathoracic control. *J Clin Oncol* 1999; 29:474-8.
52. Myojin M, Choi NC, Wright CD *et al.* Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:927-33.
53. Arakawa A, Yasunaga T, Saitoh Y *et al.* Radiation therapy of invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:529-34.
54. Chachinian AP, Bhardwaj S, Meyer RJ, *et al.* Treatment of invasive or metastatic thymoma. Report of eleven cases. *Cancer* 1981; 47:1752.
55. Bogart J, Sagerman RH. High-dose hemithorax irradiation in a patient with recurrent thymoma: a study of pulmonary and cardiac radiation tolerance. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:441.
56. Bonomi P, Finkelstein D, Aisner S, *et al.* EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma. *Am J Clin Oncol* 1993; 16:342-5.
57. Harper P, Highly M, Rankin E, *et al.* The treatment of malignant thymoma with single agent ifosfamide. *Br J Cancer* 1991; 63(suppl13):7.
58. 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.
59. Kikove C, Berghmans J, Noel H, Van de Merckt J. Dramatic response of recurrent invasive thymoma to high dose corticosteroids. *Clin Oncol* 1992;4:64.
60. Fornasiero A, Danilele O, Ghiotto C, *et al.* Chemotherapy for invasive thymoma: a 13 year experience. *Cancer* 1991; 68:30.
61. 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.
62. Park HS, Shin DM, Lee JS, *et al.* Thymoma: a retrospective study of 87 cases. *Cancer* 1994; 73:2491.

63. Loeher P, 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).
64. Campbell MG, Pollard R, *et al.* Complete response in metastatic malignant thymoma to cis-platinum, doxorubicin, and cyclophosphamide: a case report. *Cancer* 1981;48:1315.
65. Umswasdi T, Chiuten DF, Holoye P, *et al.* Cytosin + adriamycin + cisplatin ± prednisone (CAP±prednisone) in treatment of malignant thymic tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1985;4:149.
66. Dy C, Calvo F, Mindan J, Aparicio L, Algarra S, *et al.* Undifferentiated epithelial-rich invasive malignant thymoma: complete response to cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *J Clin Oncol* 1988;6:536-42.
67. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, *et al.* Chemotherapy and operation for invasive thymoma. *J Cardiovasc Surg* 1993;106:543.
68. Shin D, Walsh G, Komaki R, Putnam J, Nesbitt J *et al.* A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998; 129 (2): 100-4.
69. Park H, Shin D, Lee J, Komaki R, Pollack A, *et al.* Thymoma a retrospective study of 87 cases. *Cancer* 1994;73(10):2491-8.
70. Highly M, Underhill C, Parnis F, Karapetis C, Rankin E. Treatment of invasive thymoma with single-agent ifosfamide. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2737-44 .
71. Marco L, Franca M, Paolo D, Fulvio B, Andrea V, *et al.* Chemotherapy for Stage III and IVA Thymomas: A Single-Institution Experience with a Long Follow-up. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1(4):308-13.
72. Loehrer P, Wang W, Johnson D, Ettinger D. 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.
73. Palmieri G, Lastoria S, Colao A, Vergara E, Varrella P, Biondi E, *et al.* Successful treatment of a patient with a thymoma and pure red cell aplasia with octreotide plus prednisone. *N Engl J Med* 1997; 336:263-5.
74. Lin K, Nguyen B, Ettinger D, Chin B. Somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin therapy in the evaluation and treatment of malignant thymoma. *Clin Nucl Med* 1999; 24:24-8.
75. Iwasaki Y, Ohsugi S, Takemura Y, Nagata K, Harada H, *et al.* Multidisciplinary Therapy Including High-Dose Chemotherapy Followed by Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Invasive Thymoma. *Chest* 2002; 122; 2249-52.
76. Gordon MS, Battiato LA, Gonin R, Harrison-Mann BC, Loehrer PJ. A phase II trial of subcutaneously administered recombinant human interleukin-2 in patients with relapse/refractory thymoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1995; 18(3):179-1284.
77. Schmidt-Wolf I, Muller-Hermelink H, Huhn D. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003; 82:69-76.
78. Drachman DB. Medical Progress: *Myasthenia gravis*. *N Engl J Med* 1994; 330:1797-810.
79. Lopez-Cano M, Ponseti-Bosch J, Espin-Basany E, Sanchez-Garcia J, *et al.* Clinical and Pathologic Predictors of Outcome in Thymoma-Associated *Myasthenia gravis*. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1643-9.
80. De Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K, *et al.* Prognostic Significance of thymomas in Patients with *Myasthenia gravis*. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:658-62.
81. Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long term clinical outcome of *Myasthenia gravis* in patients with thymoma. *Neurology* 1998; 51:1198-200.