

Timik Epitelyal Tümörlerde Prognostik Faktörler ve Radyoterapinin Yeri: Tek Merkez Deneyimi

Öztun Temelli*, Kemal Ekici*, Ersoy Kekilli**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Malatya

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı, Malatya

ÖZ

Amaç: Timik epitelyal tümörler (TET) nadir görülür ve tüm kanserlerin yaklaşık %0,2-1,5'ini oluştururlar. Bu çalışmanın amacı, radyoterapi uyguladığımız 18 olgunun klinik özellikleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik sınıflaması ve Masaoka evreleme sistemi ile korelasyonu retrospektif olarak incelendi.

Gereç ve Yöntem: 2004-2015 tarihleri arasında TET tanısı ile radyoterapi (RT) uyguladığımız 18 olgunun klinik özellikleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik sınıflaması ve Masaoka evreleme sistemi ile korelasyonu retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Olgularımızın erkek/kadın oranı 10/8'dir. Ortanca yaş 49 (18-76) idi. Hastaların 15'i timoma ve 3'ü timik karsinom şeklinde idi. Olgular Masaoka evrelemesine göre Evre I %5,6 (n=1), Evre II %50 (n=9), Evre III %16,7 (n=3) ve Evre IV %27,7 (n=5) şeklinde dağılmıştır. Ortalama genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) tüm olgular için 88 ay (5-180) ve 70 ay (5-131) oldu. Beş yıllık GSK ve HSK sırasıyla %45 ve %50 oldu. Masaoka evre I-II ve III-IV için sırasıyla, GSK, 99 ay ve 82 ay (p=0,708); HSK, 96 ay ve 96 ay (p=0,564) bulundu. Beş yıllık GSK evre I-II'de %50 ve evre III-IV'de %40 olarak belirlendi.

Sonuç: Timik epitelyal tümörlerde cerrahi, tedavinin esasını oluşturur. Adjuvan RT yüksek risk grubunda lokal kontrolü artırmada etkili, düşük toksisiteye sahip bir tedavi şeklidir.

Anahtar kelimeler: timik tümörler, timoma, radyoterapi

ABSTRACT

Prognostic Factors and Radiotherapy in Thymic Epithelial Tumors: A Single Institutional Experience

Objective: Thymic epithelial tumors (TETs) are relatively rare tumors and represent about 0.2-1.5% of all malignancies. Aim of our study is to retrospectively evaluate the local control and survival and the factors affecting them in patients who received radiotherapy.

Material and Methods: We retrospectively analysed clinical features of TET and the correlation of World Health Organisation (WHO) histologic classification and Masaoka staging system with radiotherapy modalities in 18 patients from 2004 to 2015.

Results: Our patients' male/female ratio was 10/8. Median age was 49 (range: 18-76). Fifteen patients were thymoma and 3 patients were thymic carcinoma. According to Masaoka staging; patients were distributed as Stage I 5.6% (n=1), Stage II 50% (n=9), Stage III 16.7% (n=3) and Stage IV 27.7% (n=5). Overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were 88 months (5-180) and 70 months (5-131) respectively in all cases. Five years OS and DFS were 45% and 50%. For Masaoka stage I-II and III-IV; OS was 99 months and 82 months (p=0.708); DFS was 96 months and 96 months (p=0.564) was found respectively. Five years OS was 50% for stage I-II and 40% for stage III-IV.

Conclusion: Surgical resection is the mainstay treatment of thymomas. Adjuvant radiotherapy achieved good local control and showed an acceptable toxicity profile in patients with high-risk thymoma.

Keywords: radiotherapy, timic tumors, thymoma

GİRİŞ

Timik epitelyal tümörler (TET) nadir görülür ve tüm kanserlerin yaklaşık %0,2-1,5'ini oluştururlar⁽¹⁾. En sık timik tümörler timoma, timik karsinoma ve timik karsinoiddir. Timomaların sıklığı tam bilinmemekle birlikte, SEER analizinde 100000'de 0,13-0,15 ara-

sında görülmektedir⁽²⁾. Anterior mediastinal kitlelerin %30'unu ve erişkinlerde tüm mediastinel tümörlerin %20'sini oluşturur⁽³⁾. Timomaların görülme yaşı sıklıkla 40-60 arasındadır ve ortalama yaş 52'dir⁽⁴⁾.

Timik karsinomlar patolojik ve klinik özellikleri ile invaziv timomadan ayrılırlar⁽⁵⁾. Timik tümörlerin

Alındığı Tarih: 11.04.2016

Kabul Tarihi: 02.01.2017

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Öztun Temelli, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Malatya

e-posta: droztun@gmail.com

yaklaşık %5-36'sını oluşturur ve timomadan daha agresif seyirlidir (6). Timomada 5 yıllık sağkalım %78 iken, timik karsinomda %40 civarındadır (7,8). Timomada cinsiyet farkı yokken, timik karsinomda az da olsa erkek hakimiyeti vardır (9).

Timik tümörlerin çoğu rutin akciğer grafilerinde veya Myastenia Gravis (MG) için yapılan tetkiklerde insidental olarak tespit edilir. Timoma saptanan hastaların yaklaşık %30-50'sinde myastenia gravis eşlik eder (10).

Cerrahi (total timektomi ve tümörün tam eksizyonu), rezektabl hastalıkta başlıca tedavi yaklaşımıdır (11). Tam rezeke edilmiş evre 1 timoma ve timik karsinomda adjuvan radyoterapi önerilmez iken, R0 eksizyon sonrası kapsüler invazyon saptanan hastalarda öneri 2B olarak postoperatif radyoterapi (PORT) önerilmektedir (12).

Biz de bu çalışmamızda, radyoterapi uygulamış olduğumuz TET hastalarını literatür bilgileri ışığında tedavi sonuçlarımızı ve prognostik faktörleri geriye dönük olarak incelemek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2004-Haziran 2015 tarihleri arasında timik tümör tanısı almış ve multidisipliner konsey kararınca adjuvan RT±Kemoterapi (KT) uyguladığımız 17 olgu ve 1 palyatif hastanın klinik ve tedavi özellikleri değerlendirildi.

Tüm olgular Modifiye Masaoka evreleme sistemine göre yeniden evrelendirildi. Evreleme cerrahi olarak ve tarama amaçlı çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapıldı. Cerrahi yapılan olgularda, lezyonun ve çevre yapıların total timektomi ile tam eksizyonu amaçlandı. Hastalar 2013 yılına kadar LINAC ve Kobalt-60 cihazı ile 2 ve 3 boyutlu olarak tedavi edilirken, 2013 sonrası Helikal Tomoterapi cihazı ile YART (yoğunluk ayarlı radyoterapi) tekniği ile tedavi edildi. İki boyutlu planlama yaptığımız hastalarda AP-PA alanlarla 45 Gy ardından açılı alanlarla boost dozu verilerek; YART uyguladığımız hastalarda ise kontrastlı planlama BT çekilmesinin ardından rezidü hastalık varsa Gross Tumor Volume (GTV) olarak, tümör yatağı ve kalan timus Clinical Target Volume

(CTV) olarak ve CTV+1,5-2 cm Planning Target Volume (PTV) olarak tanımlandı. Cerrahi sınır temiz veya yakın ise 45-50 Gy, mikroskopik rezidü varsa 54 Gy, makroskopik rezidü veya unrezekeabl hastalıkta ise en az 60 Gy radyoterapi uygulaması amaçlandı. Riskli organlar Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protokollerine göre tanımlandı. Tolerans dozları aşmayacak şekilde planlama yapıldı. RT sonrası toksisite RTOG kriterlerine göre değerlendirildi (13). İzlem ilk iki yıl altı ayda bir sonrasında yılda bir toraks BT ile yapıldı.

Hastalar D'Angelillo'nun prognostik risk sınıflamasına göre iyi, orta ve kötü prognostik gruplara ayrıldı. Bu sınıflamada gruplar; iyi (Evre I, A-B2 veya Evre II, A-B1), orta (Evre II, B2-B3 veya Evre III, A-B2) ve kötü risk (Evre IV, herhangi bir histoloji veya timik karsinom veya Evre III, B3) olarak tanımlanmaktadır (14).

İstatistiki analizde "SPSS for Windows 17" kullanıldı. Sağkalım tanıdan itibaren Kaplan-Meier testi ve gruplar arasındaki fark log-rank testi ile hesaplandı. P değeri ≤0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olgularımızın 10'u erkek, 8'i kadındı. Ortanca yaş 49 (18-76) du. Histopatolojik olarak hastaların 15'i timoma ve 3'ü timik karsinom şeklindeydi. Olgular Masaoka evrelemesine göre Evre I %5,6 (n=1), Evre II %50 (n=9), Evre III %16,7 (n=3) ve Evre IV %27,7 (n=5) olarak evrelendirildi.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) patolojik sınıflamasına göre, olgularımızda tip A %5,6 (n=1), tip AB %11 (n=2), tip B %65 (n=11), tip C %16,7 (n=3) ve 1 hastanın ise timoma alt tipi belirlenememiştir. Masaoka evresi ve DSÖ sınıflamasına göre dağılım Tablo 1'de görülmektedir. DSÖ sınıflamasına göre B2-B3 ayırıcı tanısı iki olguda yapılamamıştı (%11). D'Angelillo prognostik sınıflandırmasına göre 4 olgu iyi, 6 olgu orta ve 8 olgu kötü risk grubundaydı. Tanıda 10 olguda (%56) MG vardı. Hasta özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Olguların 9'una R0 rezeksiyon, 2'sine R1 rezeksiyon ve 6'sına R2 rezeksiyon yapılmıştı. Bir olguya metastatik olması nedeniyle yalnızca biyopsi yapılmıştı.

Tablo 1. Hastaların Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histopatolojik alt tipine göre Masaoka evre dağılımı.

Evre	DSÖ histolojik sınıflaması						Tiplendirilememiş	Toplam
	A-AB	B1	B2	B3	Sınıflandırılmamış B alt tip	C		
1			1					1
2	2	2	3		1	1		9
3		1		1			1	3
4	1	1			1	2		5
Toplam								18

Tablo 2. Hasta Özellikleri.

Özellik	Sayı (%)
Hasta sayısı	18
Yaş (ortanca: 49) (aralık: 18-76)	
<50	7 (39)
≥50	11 (61)
Cinsiyet	
Erkek	10 (56)
Kadın	8 (44)
Myastenia Gravis	
Var	10 (56)
Yok	8 (44)
Masaoka evre	
1	1 (5,6)
2	9 (50)
3	3 (16,7)
4	5 (27,7)
DSÖ sınıflaması	
Benign timoma (A,AB)	3 (16,7)
Malign timoma tip 1 (B1, B2, B3)	11 (61)
Malign timoma tip 2 (C)	3 (16,7)
Tiplendirilmemiş	1 (5,6)
Prognostik grup	
İyi	4 (22)
Orta	6 (33)
Kötü	8 (44)
Rezeksiyon	
R0	9 (50)
R1	2 (11)
R2	7 (39)

Tablo 3. GSK ve HSK'ya etki eden prognostik faktörler.

Prognostik faktörler	GSK (ay)	p	HSK (ay)	P
Yaş				
<50	88	0,735	111	0,502
≥50	85		83	
Cinsiyet				
Erkek	105	0,19	*	*
Kadın	59			
Masaoka				
1-2	99	0,708	96	0,564
3-4	82		96	
MG				
Var	59	0,168	111	0,204
Yok	110		81	
Histopatolojik tipe göre				
Timoma	69	0,164	106	0,324
Timik karsinom	156		60	
Rezeksiyon durumuna göre				
R0	82	0,592	89	0,804
R1-2	100		99	
Prognostik gruba göre				
İyi	68	0,807	95	0,666
Orta	83		123	
Kötü	83		78	
DSÖ sınıflaması				
Benign timoma (A,AB)	25	0,049	*	0,662
Malign timoma tip 1 (B1,B2,B3)	82			
Malign timoma tip 2 (C)	156			
Tiplendirilmemiş	43			

*hesaplanamadı

Dört olguda mikroskopik, 3 olguda makroskobik rezidü vardı.

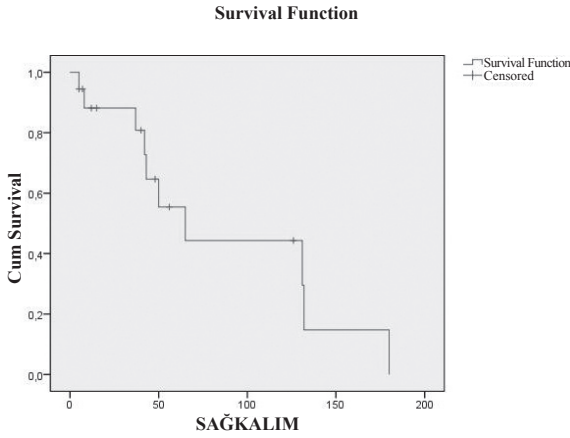
On yedi olguya ortalanca toplam 5500 cGy (4600-6000 cGy) adjuvan RT uygulandı. Bir olguya palyatif amaçlı 3000 cGy radyoterapi uygulandı.

Cerrahi-RT arası süre ortalanca 34 gündü (3-117). İki hasta operasyon öncesi olmak üzere toplam 3 hasta kemoterapi almıştır. Bir hasta ikinci primer Renal Cell Carcinoma (RCC) nedeniyle KT almıştır. Radyoterapi süresince grade 3-4 toksisite görülmedi.

Hastalarımızdan 1'i RCC'ye, 1 hasta kalp yetmezliğine, 3 hasta MG'ye, 1 hasta Kronik Obstrüktif Akci-

ğer Hastalığı (KOA) bağlı olmak üzere 10 hasta kaybedilmiştir. Halen 8'i hayatta olup, takiplerde nüks rezidü yoktur. Takiplerde 1 hastada akciğer ve meme metastazı gelişti ve hasta tanı sonrası 180.ayda kaybedildi. Bir hastada tanı anında akciğer metastazı mevcuttu ve nefes darlığı olduğu için palyatif radyoterapi uygulandı. Kemoterapi almayı reddeden hasta 12. ayda halen hayattadır. Ortanca izlem süresi 42 ay (5-180 ay) olup, lokal nüks yalnızca 1 hastada görülmüştür. Cerrahi sonrası 33. ayda nüks gelişmiş olup, reeksiyon yapılan hasta 38. ayda kaybedilmiştir.

Ortalama genel sağkalım (GSK) (Şekil 1) ve hastalısız sağkalım (HSK) tüm olgular için 88 ay (5-180) ve 70 ay (5-131) oldu. Beş yıllık GSK ve HSK sırası-



Şekil 1. Genel sağkalım eğrisi.

la %45 ve %50 oldu. Sağkalım, evre, rezeksiyon tipi ve prognostik risk sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 3). Masaoka evre I-II ve III-IV için sırasıyla, GSK, 99 ay ve 82 ay ($p=0,708$); HSK, 96 ay ve 96 ay ($p=0,564$) bulundu. Beş yıllık GSK evre I-II'de %50 ve evre III-IV'de %40 olarak belirlendi. R0 rezeksiyon olan ve olmayan gruplar için sırasıyla, GSK, 82 ay ve 100 ay ($p=0,592$), HSK 89 ay ve 99 ay ($p=0,804$) bulundu. İyi-orta-kötü risk grupları için GSK ve HSK oranları sırasıyla, 68 ay, 83 ay, 93 ay ($p=0,807$) ve 95 ay, 123 ay, 78 ay ($p=0,666$) oldu. İstatiksel olarak tek anlamlı değer histopatolojik olarak tip C olanlarda GSK daha yüksek saptandı ($p=0,049$).

Diğer prognostik faktörlere (PF) göre (yaş, rezeksiyon şekli, histopatolojik tip, cinsiyet, MG varlığı, RT süresi, cerrahi-RT arası geçen süre, cihaz, RT dozu) anlamlılık bulunmamış olup, hasta sayısının azlığına bağlanmıştır.

TARTIŞMA

Timik epitelyal tümörler (TET) nadir görülen tümörlerdir. Çoğunluğunu timomalar oluşturmaktadır ve timik karsinomlara nispeten daha iyi prognoza sahiptir⁽¹⁵⁾.

Günümüze kadar timik epitelyal tümörlerle ilgili kesin bir konsensus sağlanabilmiş olmamasına rağmen, cerrahi eksizyon tedavinin esasını oluşturmaktadır. Komplet rezeksiyon 5 yıllık sağkalımı %50 arttırmaktadır⁽¹⁶⁾. Adjuvan KT ve RT diğer ek tedavi modaliteleridir.

Pek çok çalışma tam cerrahi rezeksiyon, Masaoka

evreleme, DSÖ sınıflamasını bağımsız risk faktörleri olarak göstermektedir. MG varlığı, ileri yaş, tümör çapı (≥ 8 cm), hücre siklus protein ekspresyonu gibi birçok faktör ek prognostik faktör (PF) olarak tanımlanmıştır⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Genellikle evre I hastalarda prognoz oldukça iyi iken, evre IV de kötüdür. Evre II ve III hastalıkta 10-15 yıllık sağkalım sonuçları benzerdir⁽²⁶⁾.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında prognozu göstermede oldukça yardımcıdır. 1999 yılında DSÖ timik epitelyal tümörleri 6 histolojik sınıfa ayırdı. Bu sınıflama halen en çok kullanılan sınıflandırmadır ve bağımsız bir prognostik faktördür⁽²²⁾. Üç yüz yirmi dört hastalık bir çalışmada, tip A, AB, B1'de adjuvan RT olmaksızın yalnızca cerrahi ile %100 HSK sağlanmış olup, RT önerilmemiştir. Yine aynı çalışmada B2 ile B3 tipler sağkalım açısından aynı bulunmuştur.⁽²³⁾ Reiker ve ark.'nın⁽²⁴⁾ çalışmasında, tip A, AB, B1 ve B2 tip B3'ten daha iyi prognoza sahip ve tip C en kötü prognoza sahip histolojik tip olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda ise, tip C histolojik tipe sahip olanlarda GSK daha yüksek çıkmıştır. Patolojik gruplardaki dağılımın eşit olmaması ve tip C olanların sadece 3 hasta olmasına bağlanmıştır.

Pek çok çalışmada, cerrahi rezeksiyon, Masaoka ve DSÖ sınıflamasını içeren kişiye özgü risk uyarlanmış tedavi yaklaşımını içeren çeşitli prognostik gruplamalar oluşturulmuştur. Chen ve ark.⁽²²⁾ Masaoka evresi ve DSÖ sınıflamasını temel alarak düşük-yüksek risk grubu tanımlanmıştır. Düşük riskte yalnızca cerrahi önerilirken, yüksek riskte cerrahiye RT/KT eklenmiştir. Benzer şekilde Ströbel ve ark.⁽²⁶⁾ risk grupları için farklı tedavi yaklaşımı önermekte olup, evre I tüm histolojik tiplerde cerrahi, evre II ve tam rezeksiyon yapılmış olan tip A-AB-B1 için cerrahinin yeterli olduğunu, evre III olan B2-B3-C tip ve total eksizyon yapılanlarda adjuvan RT'nin nüksleri önlediğini, R (+) rezeksiyonda ve evre IV ise adjuvan RT+KT kullanılmasını gerektiğini vurgulamışlardır.

D'Angelillo ve ark.⁽¹⁴⁾ Masaoka evre ve DSÖ sınıflamasını birlikte kullanarak iyi-orta-kötü risk grupları tanımlamış ve adjuvan RT-KT gereksinimini sorgulamışlardır. Bu sınıflamada evre I tip A,AB,B1,B2 veya evre II tip A,AB,B1 iyi, evre IV veya tip C veya evre III tip B3 kötü, diğerleri ise orta risk grubu olarak ta-

nımlanmıştır. Bu çalışmada, 10 yıl GSK sırasıyla iyi-orta-kötü risk grupları için %95, %90, %50 bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre, iyi risk grubu için cerrahi, orta risk grubu için cerrahi ve adjuvan RT (+ seçilmiş olgularda KT), kötü risk grubu için cerrahi + RT + KT önerilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. D'Angelillo risk sınıflaması.

Grup	Masoaka evre	DSÖ sınıflaması	Tedavi
İyi	1	A, AB, B1, B2	Cerrahi
	2	A, AB, B1	
Orta	2	B2 veya B3	Cerrahi→RT (→KT*)
	3	A, AB, B1, B2	
Kötü	4	Herhangi	Cerrahi RT KT
	Herhangi	C	
	3	B3	

*Seçilmiş olgularda (evre 3 B2 histoloji).

Evre I timomada komplet rezeksiyon sonrası PORT'nin sağkalıma yararı gösterilememiştir (17,18). Adjuvan veya primer RT'nin etkinliğini araştıran geniş, prospektif, randomize, faz 3 çalışma olmamasına rağmen, pekçok retrospektif çalışma PORT'nin Evre II ve III timomada inkomplet rezeksiyon sonrası sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Komplet rezeksiyon sonrası PORT ise tartışmalıdır. Yan ve ark.'nın (19) çalışmasında, evre II ve III hastalarda tam rezeksiyon sonrası RT eklenmesinin yinelemesiz sağkalıma ve genel sağkalıma katkısı gösterilememişken, cerrahi sınır pozitif hastalarda RT eklenmesi yalnızca cerrahiye oranla genel sağkalımı arttırmıştır. Omasa ve ark.'nın (20) 1265 hastalık çalışmasında, evre II, III timomada PORT genel sağkalımı ve yinelemesiz sağkalımı arttırmazken, timik karsinomlu hastalarda yinelemesiz sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. Fernandes ve ark.'nın (17) SEER analizinde ise, evre III ve IV'de PORT genel sağkalımı anlamlı oranda arttırırken, evre II B'de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, bir artış belirlenmiştir. Zhou ve ark.'nın (15) metaanalizinde evre II, III timomada PORT'nin genel sağkalımı arttırdığı, modern RT teknikleri ile bu artışın daha fazla olduğu belirtilmiştir. Tüm bu çalışmalar tedavi kararı vermede yalnızca evrenin yeterli olmadığını, DSÖ sınıflaması ve diğer PF'nin de dikkate alınarak uygun tedavi kararı verilebilmesi gerekliliğini göstermektedir.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 tedavi kılavuzunda adjuvan RT kararı rezeksiyon tipine göre verilmektedir. R1 ve R2 rezeksiyon

sonrası tüm olgulara PORT önerilirken, R0 olgularda kapsül invazyonu olan evre II-IV olgulara PORT önerilmektedir (kategori 2B) (12).

Preoperatif RT, anrezekatabl ve sınırdaki rezektabl hastalıkta önerilebilir. Onuki ve ark.'nın (30) çalışmasında, evre III, 21 hastaya 12-20 Gy RT uygulanmış, B1 ve B2 histolojik tipde %76 olmak üzere tüm histolojik tiplerde %30 tümör redüksiyonu saptanmıştır. Primer RT definitif olarak ancak anrezekatabl ileri evre hastalıkta yapılabilir. Anrezekatabl 7 hastalık küçük bir seride 5 yıllık GSK %87,5 olarak belirlenmiştir (31).

Pekçok paraneoplastik hastalık timomaya eşlik eder. Hastaların %30-50'sinde MG bulunurken, çalışmamızda bu oran %56'dır. MG'nin eşlik ettiği timomalar daha iyi prognoza sahiptir. Bunun nedeni erken teşhis edilmesi ve tam cerrahi eksizyon yapılması olabilir (25). Çalışmamızda, MG olan hastalar ile olmayan hastalar arasında fark bulunamadı.

Timomalarda ikicil malignitelerin sık görüldüğü bildirilmiştir. Bir SEER analizinde özellikle non-hodgkin lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarında artış belirlenmiştir (2). Hastalarımızın yalnızca birinde takiplerde RCC saptanmıştır.

Genel olarak timomalar KT'ye duyarlı olup, lokal ileri ve metastatik hastada kullanılabilir. Değişik KT protokollerini karşılaştıran prospektif, randomize çalışma olmamasına rağmen, en sık kullanılan rejim Sisplatin-Doksorubisin-Siklofosamid kombinasyonudur ve %70'e yakın yanıt oranı bildirilmiştir (32).

Sonuç olarak, çalışmamızdaki en büyük sınırlama hasta sayısı olup, timik tümörlerde prognostik risk sınıflamalarının çok merkezli çalışmalarla doğrulanmasını, RT ile ilgili prospektif, randomize, çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1419-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.8.1419>
2. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States. Demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003;105:546-51. <https://doi.org/10.1002/ijc.11099>
3. Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr. Primary

- cysts and neoplasms of the mediastinum. Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 1987;44:229-37. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)62059-0](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)62059-0)
4. Batata MA, Martini N, Huvos AG, et al. Thymomas. Clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer* 1974;34:389-96. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<389::AID-CNCR2820340224>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<389::AID-CNCR2820340224>3.0.CO;2-Z)
 5. Kundel Y, Yellin A, Popovtzer A, et al. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumor. Treatment results and prognostic factors. *Am J Clin Oncol* 2007;30:389-94. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e318042d566>
 6. Proceedings of the First International Conference on Thymic Malignancies. August 20-21, 2009. Bethesda, Maryland, USA. *J Thorac Oncol* 2010;5:259-370.
 7. Hartmann C-A, Roth C, Minck C, Niedobitek G. Thymic carcinoma: report of five cases and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990;116:69-82. <https://doi.org/10.1007/BF01612643>
 8. Chalabreysse L, Roy P, Cordier J-F, Loire R, Gamondes J-P, Thivolet-Bejui F. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1605-11. <https://doi.org/10.1097/00000478-200212000-00008>
 9. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-32. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910215\)67:4<1025::AID-CNCR2820670427>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910215)67:4<1025::AID-CNCR2820670427>3.0.CO;2-F)
 10. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987;60(11):2727-43. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19871201\)60:11<2727::AID-CNCR2820601125>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19871201)60:11<2727::AID-CNCR2820601125>3.0.CO;2-D)
 11. Detterbeck FC, Zeeshan A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:2186-91.
 12. www.NCCN.org version 1.2016
 13. www.rtog.org 2016
 14. D'Angelillo RM, Trodella L, Ramella S, Cellini N, Balducci M, Mantini G, et al. Novel prognostic groups in thymic epithelial tumors: assessment of risk and therapeutic strategy selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):420-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.10.006>
 15. Zhou D, Deng XF, Liu QX, et al. The effectiveness of postoperative radiotherapy in patients with completely resected thymoma: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2016;101(1):305-10. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.06.034>
 16. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86:673-84. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.055>
 17. Fernandes AT, Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Wilson LD, Rengan R, et al. The role of radiation therapy in malignant thymoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *J Thorac Oncol* 2010;5:1454-60. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e8f345>
 18. Vassiliou V, Tsamandas A, Katodritis N, et al. The role of postoperative radiotherapy in the management of patients with thymic tumors - a retrospective study. *In Vivo* 2009;23:843-52.
 19. Yan J, Liu Q, Moseley JN, et al. Adjuvant radiotherapy for stages II and III resected thymoma: a single-institutional experience. *Am J Clin Oncol* 2014 Feb 10; [Epub ahead of print]
 20. Omasa M, Date H, Sozu T, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study. *Cancer* 2015;121:1008-16. <https://doi.org/10.1002/cncr.29166>
 21. Sarihan S, Bayram Ahmet Sami, Gebitekin C, Yerci Ö, Özkan L. Timik tümörler ve radyoterapi sonuçları. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28(2):59-66.
 22. 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. <https://doi.org/10.1002/cncr.10665>
 23. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y, et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer* 2009;115:5413-20. <https://doi.org/10.1002/cncr.24618>
 24. Rieker RJ, Hoegel J, Morresi-Hauf A, et al. Histologic classification of thymic epithelial tumors. Comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 2002;98:900-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.10255>
 25. Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005;79(1):219-24. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.090>
 26. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1501-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.113>
 27. Mineo TC, Ambrogi V, Mineo D, et al. Long-term disease-free survival of patients with radically resected thymomas: Relevance of cell-cycle protein expression. *Cancer* 2005;104:2063-71. <https://doi.org/10.1002/cncr.21433>
 28. Rea F, Marulli G, Girardi R, et al. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:412-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.04.041>
 29. Zisis C, Rontogianni D, Tzavara C, et al. Prognostic factors in thymic epithelial tumors undergoing complete resection. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1056-62. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.03.093>
 30. Onuki T, Ishikawa S, Yamamoto T, et al. Pathologic radioresponse of preoperatively irradiated invasive thymomas. *J Thorac Oncol* 2008;3:270-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181653c8c>
 31. Ichinose Y, Ohta M, Yano T, et al. Treatment of invasive thymoma with pleural dissemination. *J Surg Oncol* 1993;54:180-3. <https://doi.org/10.1002/jso.2930540311>
 32. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.9.3093>