

## INVITED REVIEW ARTICLE

## 悪性縦隔腫瘍に対する診断と集学的治療

井上匡美<sup>1</sup>・下村雅律<sup>1</sup>・岡田 悟<sup>1</sup>・石原駿太<sup>1</sup>

## The Diagnosis and Multimodality Treatment of Malignant Mediastinal Tumors

Masayoshi Inoue<sup>1</sup>; Masanori Shimomura<sup>1</sup>; Satoru Okada<sup>1</sup>; Shunta Ishihara<sup>1</sup><sup>1</sup>Division of Thoracic Surgery, Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — Since the pathobiology of malignant mediastinal tumors is complex, their diagnosis and treatment differ by disorder. In this review, the definitive diagnosis and multimodality treatment, including surgery, drug therapy, and irradiation, are reviewed based on the clinical guidelines, trials, research, and characteristic comorbidities of malignant mediastinal tumors, focusing on thymoma, thymic carcinoma, thymic neuroendocrine tumor, and malignant mediastinal germ cell tumors.

(JL.C. 2023;63:77-83)

**KEY WORDS** — Mediastinal tumor, Thymoma, Thymic carcinoma, Germ cell tumor, Multimodality treatment

Corresponding author: Masayoshi Inoue.

**要旨** — 縦隔原発悪性腫瘍の併存症を含めた病態は多様であり、その診断と治療戦略は疾患ごとの腫瘍学的特性により異なる。本総説では、外科治療を中心とした集学的治療を要することが多い悪性縦隔腫瘍である胸腺腫・胸腺癌・胸腺神経内分泌新生物、および悪性縦隔胚細胞性腫瘍に対する、それぞれの診断と外科治療、薬物

療法、および放射線治療などに関して、診療ガイドラインや臨床試験、臨床研究の取り組みなどを解説し、特徴的な併存症についても述べる。

**索引用語** — 縦隔腫瘍、胸腺腫、胸腺癌、胚細胞性腫瘍、集学的治療

## 縦隔腫瘍の診断

縦隔腫瘍の診断には、造影 CT 検査、造影または単純 MRI 検査、悪性腫瘍が想定される場合には Positron Emission Tomography (PET)-CT 検査などを行う。薄切 CT 検査は空間分解能に優れ、MRI 検査は腫瘍内容の質的評価に有用とされている。前縦隔腫瘍の多くは胸腺組織由来で、CT 画像と PET-CT 検査での Fluorodeoxyglucose 集積の程度により、胸腺腫、胸腺癌、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫など、ある程度の予想が可能であるが、<sup>1</sup>臨床診断には至らないことが多い。また、Table 1 に示す各種血清検査には特異度が高いバイオマーカーも含まれ、保険診療を行う場合には制約があるが、臨床的に有用なものも少なくない。

前縦隔腫瘍に対しては病理組織学的確定診断を目的とした CT ガイド下または超音波ガイド下経皮針生検が行われることも多いが、画像検査上、完全切除可能な胸腺腫が疑われた場合には、穿刺による腫瘍成分播種のリスクを回避するために、確定診断目的の経皮生検は行わないように肺癌診療ガイドライン 2022<sup>2</sup> および NCCN ガイドライン<sup>3</sup> で記されている。また、非精上皮腫性胚細胞腫瘍では、βHCG または AFP が 500 ng/ml 以上であれば、これをもって確定診断とし組織学的生検は不要であり、急速な腫瘍増大を呈することを考慮して早急に化学療法を開始すべきとされている。<sup>4</sup>

<sup>1</sup>京都府立医科大学呼吸器外科学。

論文責任者：井上匡美。

**Table 1.** Serum Biomarkers of Mediastinal Tumors

Thymoma	Anti-acetylcholine receptor antibody
Thymic carcinoma	CYFRA, SCC, CEA
Neuroendocrine tumor	Pro-GRP, NSE
Germ cell tumor	βHCG, AFP
Malignant lymphoma	Soluble IL-2 receptor, LDH
MALT lymphoma	Anti SS-A/SS-B antibodies

MALT: mucosa-associated lymphoid tissue

## 胸腺腫瘍

### 1, 分類

胸腺腫瘍は病理組織学的に胸腺上皮性腫瘍と胸腺神経内分泌新生物に分けられ、胸腺上皮性腫瘍には胸腺腫と胸腺癌、胸腺神経内分泌新生物には神経内分泌腫瘍 (NET) と神経内分泌癌 (NEC) が含まれる。<sup>5</sup> さらに、胸腺腫は形態学的に Type A, AB, B1, B2, B3 に分類され、胸腺癌の多くは扁平上皮癌である。<sup>5</sup> また、NET は定型カルチノイド (NET grade 1) と非定型カルチノイド (NET grade 2) に分類され、NEC には小細胞癌と神経内分泌大細胞癌 (LCNEC) が含まれる。<sup>5</sup>

病期分類については、胸腺腫切除例の解析から提案された正岡分類がこれまで胸腺腫のみならず胸腺癌や NET にも用いられてきた。<sup>6</sup> これは正岡分類が術中所見と病理所見を加味した分類で、比較的簡便で、かつ的確に術後生存率を反映していたため、胸腺腫の予後因子として WHO 組織型とともに臨床現場でなごう用いられてきたものである。<sup>7</sup> しかし、リンパ節転移や遠隔転移が稀な胸腺腫では正岡分類で十分であったが、画像診断の進歩や CT 検査の普及などにより胸腺癌や NET の手術症例が増えるにしたがい、多くの固形癌で国際対がん連合 (UICC) により標準化されている TNM 分類の必要性が認識されるようになってきた。正岡自身もその必要性を考え、いち早く TNM 分類と正岡分類の対比検証を行っている。<sup>8</sup> 2014 年に International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) において世界から登録された 10808 例の胸腺腫瘍の解析により正岡分類を基軸とした TNM 分類が提唱され、現在、施設によっては病理報告の際に TNM 分類と正岡分類とが併記されていることもある。<sup>9</sup>

### 2, 外科治療

胸腺上皮性腫瘍と胸腺神経内分泌新生物に対する根治的治療の第一選択は外科的完全切除である。近年では非浸潤性胸腺腫に対する胸腔鏡下あるいはロボット支援下手術が普及し、低侵襲に根治術が可能となってきた (Figure 1)。<sup>10,11</sup> しかし、腫瘍径が大きい胸腺腫や周囲臓器への浸潤性が高い胸腺癌・NEC などではより根治性を重

要視したアプローチを考慮すべき症例もある。<sup>12,13</sup>

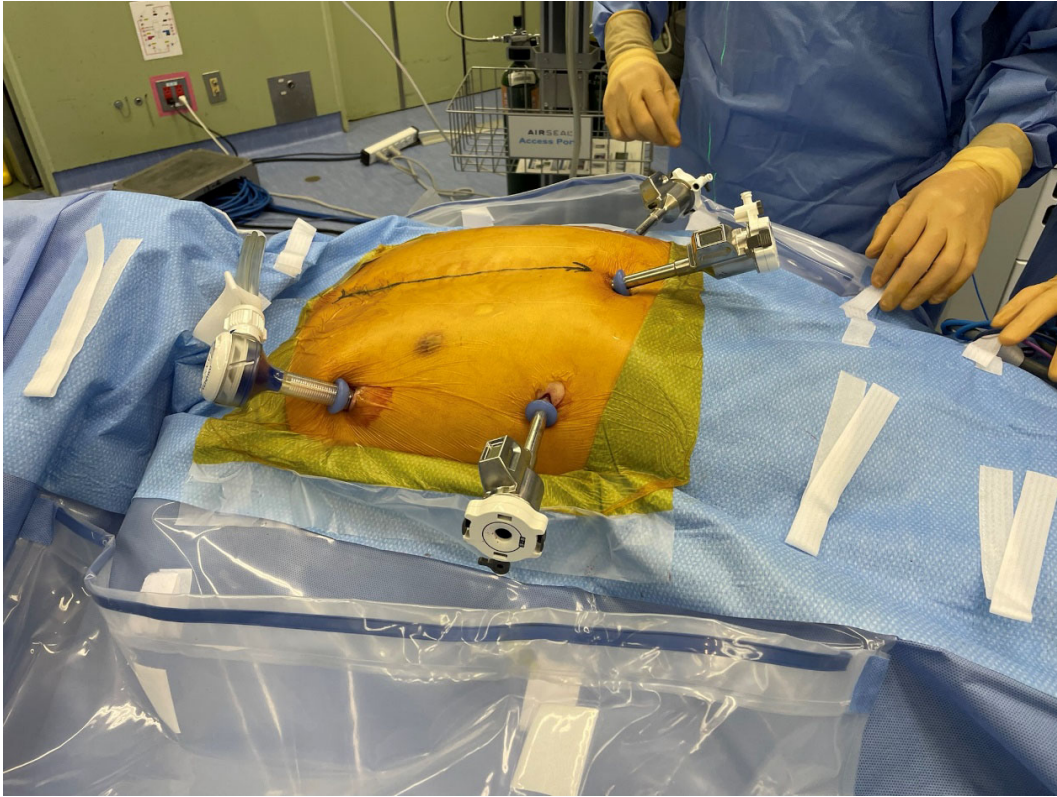
### 3, 薬物療法

完全切除が困難と判断される胸腺腫瘍に対しては、全身薬物療法が行われるが、稀少腫瘍ゆえにエビデンスに基づいた推奨度の高い標準レジメンはない。NCCN ガイドラインでは、ファーストライン治療として、胸腺腫に対して CAP (シスプラチン, ドキソルビシン, シクロホスファミド), CAP+プレドニゾロン, ADOC (ドキソルビシン, シスプラチン, ビンクリスチン, シクロホスファミド), PE (シスプラチン, エトポシド), PE+イホスファミドが提案され、胸腺癌に対してはカルボプラチン+パクリタキセルが提案されている。<sup>3</sup> セカンドライン治療としては、種々の殺細胞性抗癌剤に加えて、胸腺腫では mTOR 阻害薬であるエベロリムス<sup>14</sup> やオクトレオチド<sup>15</sup> が提案され、胸腺癌では PD-1 阻害薬のペムプロリズマブ<sup>16</sup> や、マルチキナーゼ阻害薬のスニチニブ<sup>17</sup> と国内でも最近保険収載されたレンパチニブ<sup>18</sup> が提案されている。これらの薬物治療はすべて Category 2A の推奨となっている。症例数が限られているため、胸腺腫と胸腺癌を併せて胸腺上皮性腫瘍というカテゴリーで臨床試験が組まれることが多いが、免疫チェックポイント分子阻害薬に関しては自己免疫原性を伴う胸腺腫に対する投与で高頻度の免疫関連有害事象が報告されており、<sup>16</sup> 腫瘍の病態を考慮した臨床試験のデザインが必要と思われる。

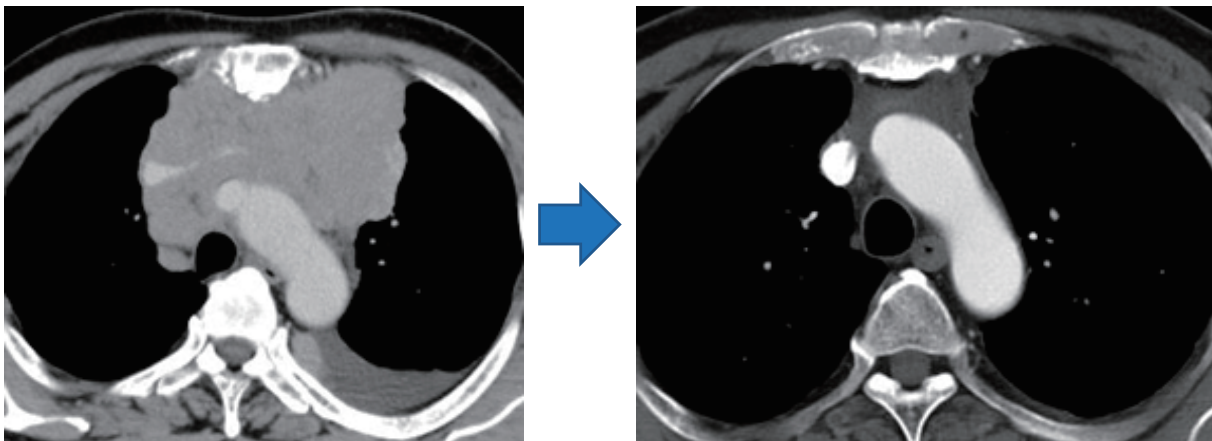
肺癌診療ガイドライン 2022 には、<sup>2</sup> 上記の薬剤に加えて、胸腺腫では CAMP 療法 (シスプラチン, ドキソルビシン, 大量メチルプレドニゾロン),<sup>19</sup> 胸腺癌では S-1 も提案されている。<sup>20</sup> 腫瘍化した胸腺上皮細胞の作用により腫瘍内で分化成熟している幼弱な T リンパ球を豊富に含む WHO type B1 胸腺腫に対しては大量メチルプレドニゾロンが著効することが知られており、術前薬物治療として有用な選択肢である可能性もある。<sup>21,22</sup> 我々は上大静脈症候群を呈した type B1 胸腺腫に対して CAMP 療法による奏効後に可及的腫瘍切除を施行し、長期生存を得ている症例を経験している (Figure 2)。また、腫瘍胸腺上皮細胞にはステロイド受容体が存在しており、胸腺腫に対するステロイドの効果として腫瘍細胞そのものへの直接作用もある可能性が示されている。<sup>23</sup>

### 4, 放射線療法

切除された胸腺腫瘍に対する術後放射線照射について、NCCN ガイドライン<sup>3</sup> では完全切除された正岡 2~4 期胸腺腫・胸腺癌に対して術後照射を考慮することが Category 2A で提案されているのに対して、肺癌診療ガイドライン 2022 では完全切除された正岡 2 期胸腺腫には行わないことが推奨され、正岡 3 期胸腺腫では推奨度決定不能とされている。完全切除された正岡 2~3 期胸腺



**Figure 1.** Robotic subxiphoid-optical thymectomy (RST) for thymoma. Da Vinci Xi® ports (8 mm) are placed at the 6th intercostal spaces bilaterally on the mid-clavicular line for forceps and at the subxiphoid for the scope. An Air Seal® port (12 mm) is placed at the left 3rd intercostal space at the anterior axillary line for assistant and artificial CO<sub>2</sub> insufflation.



**Figure 2.** Preoperative treatment with the CAMP regimen for WHO type B1 thymoma. SVC syndrome in a 68-year-old man that showed a marked response to cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone, with relief of the facial edema.

癌に対しては術後照射を行うことが提案されている。<sup>2</sup> 文献的には、欧米を中心としたデータベース解析では術後照射群において予後良好とする報告が散見される

が、<sup>24</sup> 国内多施設登録データの解析結果とは異なった結果である。<sup>25</sup> しかし、このようないわゆる登録されたビッグ・データ解析では個々の症例に関して詳細な検討

はできないため、登録施設の手術と病理診断の質が解析結果を大きく左右する可能性があり、その解釈には慎重でなければならない。また、根治的な手術により局所制御された胸腺腫の術後再発の多くは胸膜播種であり、前縦隔への術後照射による再発予防効果は当然ながら局所切除部位とその周囲断端以外には効果がなく、これにより予後が改善するとすれば局所の不完全切除症例が多く含まれているのではないかという推論も成り立つかもしれない。

## 5. 集学的治療

局所進行胸腺癌に対する集学的治療としてエビデンスのある標準治療は示されていないが、実臨床では化学療法または化学放射線療法後に隣接臓器合併切除を伴った根治術が計画される。近年の補助循環を用いた心大血管手術手技および周術期管理の安全性向上により、耐術能のある患者では治療が期待できることも少なくない。<sup>26,27</sup>

胸腺腫は比較的低悪性度であることが多いため、播種を伴う IVA 期に対しても可及的切除により長期生存する症例が多い。<sup>28</sup> さらに再発形式として最も多い胸膜播種をきたした術後再発例に対しては、反復播種切除により長期生存が期待できる症例もあり、<sup>29</sup> 肺癌診療ガイドライン 2022 において切除可能な播種再発に対する外科的治療が提案されている。<sup>2</sup>

悪性腫瘍に対する免疫チェックポイント分子阻害薬の開発は目覚ましく、胸腺上皮性腫瘍の PD-L1 発現形式に関する報告もあり、<sup>30,31</sup> 胸腺腫瘍に対する臨床試験が進められている。一定の抗腫瘍効果を認めるものの、腫瘍の生物学的特徴として自己免疫原性を潜在的に保有することが少ない胸腺腫では免疫関連有害事象の発症頻度が非常に高く、ペムプロリズマブの臨床試験では Grade 3 以上の免疫関連有害事象は 71.4% と報告されており、胸腺腫に対する免疫治療は臨床試験においても慎重に計画される必要がある。<sup>16</sup> 特異的免疫療法としては、WT-1 ペプチドを免疫賦活剤補助下に皮下注射することで胸腺腫・胸腺癌に対して一定の抗腫瘍効果が報告されている。<sup>32</sup> また、治療前の炎症状態を反映する血中好中球数が、胸腺上皮性腫瘍根治切除後の予後因子となることを我々は報告した。<sup>33</sup>

胸腺 NET に対する根治療法は外科的完全切除であり、肉眼的完全切除により一定の長期生存が得られることが報告されている。<sup>34</sup> また、切除不能または術後再発例に対してはその腫瘍生物学的特性を考慮して行われる。NCCN ガイドラインでは、放射線照射や薬物療法の効果が限定的であることを考慮して、無症状であれば経過観察も選択肢のひとつとされている。薬物療法として、ソマトスタチン受容体陽性例に対するオクトレオチド投

与が検討される他、mTOR 阻害薬であるエベロリムスや、低悪性度の定型的カルチノイドにはテモゾロミド、中悪性度の非定型カルチノイドには殺細胞性抗癌剤の使用も考慮されうる。<sup>3</sup>

胸腺 NEC の症例数は限られているが、肺小細胞癌と同様に殺細胞性抗癌剤の奏効率は高く、進行例でも化学放射線療法とサルベージ手術で長期生存を得られることもある。<sup>27</sup>

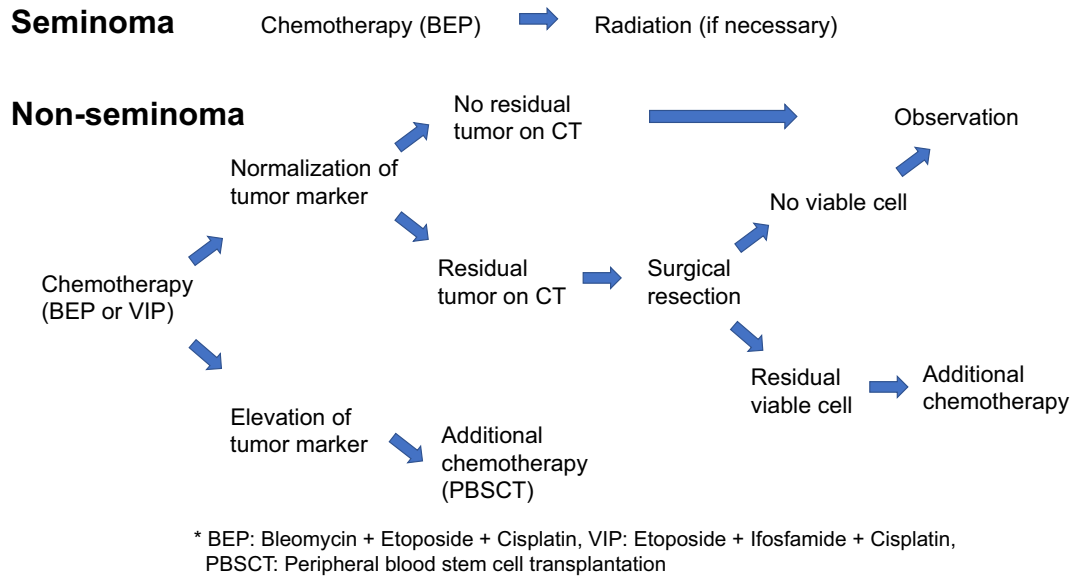
## 6. 胸腺腫合併自己免疫疾患に対する治療

胸腺腫では、頻度の多い重症筋無力症を始め、赤芽球癆や低ガンマグロブリン血症など、様々な自己免疫疾患を合併することが知られている。腫瘍上皮細胞の MHC class II 発現の低下により、<sup>35</sup> 腫瘍内では、分化成熟する T 細胞と胸腺上皮細胞の親和性 (Affinity) と結合力 (Avidity) のバランスが歪められる結果、本来は正の選択・負の選択で除去されるべき自己抗原反応性 T 細胞が腫瘍内で成熟分化し末梢血中に供給され、結果として様々な自己免疫疾患を発症すると推定されている。<sup>36</sup> 胸腺腫では、MHC locus である 6p21 を含む 6 番染色体に Loss of heterozygosity が高頻度で観察されることがマイクロサテライト解析により明らかにされており、胸腺腫の自己免疫原性に何らかの関与をしている可能性も否定できない。<sup>37,38</sup> 時に、胸腺腫は複数の自己免疫疾患を合併することが稀ではなく、胸腺腫の治療においては、これらの併存症に対する治療も同時に行わなければならない困難な状況に遭遇することがある。一般に、自己免疫疾患に対する治療は種々の薬剤による免疫抑制であるが、これは腫瘍に対する自己免疫も抑制するために増殖を助長するリスクもはらんでいる。また逆に胸腺腫に対する大量ステロイド治療が移植片対宿主病様紅皮症の致命的な悪化や、<sup>39</sup> 潜在的重症筋無力症の顕在化を誘導した<sup>40</sup> という報告があり、胸腺腫と合併する自己免疫疾患に対して、免疫系に影響する薬物療法を行う際には、慎重な経過観察が必要と思われる。

## 悪性縦隔胚細胞性腫瘍

### 1. 分類

縦隔に発生する胚細胞性腫瘍は良性成熟奇形腫と悪性胚細胞性腫瘍に分類され、悪性胚細胞性腫瘍には精上皮腫と非精上皮腫、および未熟奇形腫があり、さらに非精上皮腫は絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、胎児性癌、および混合型に分類される。<sup>5</sup> βHCG の上昇は絨毛癌成分を、AFP の上昇は卵黄嚢腫瘍成分の存在を示唆している。疫学的に悪性縦隔胚細胞性腫瘍は若年男性に発症することを特徴とし、有症状の巨大前縦隔腫瘍として発見されることが多く、Klinefelter 症候群は発症のリスク因子となることが知られている。<sup>41</sup>



**Figure 3.** Treatment algorithm for malignant mediastinal germ cell tumors.



**Figure 4.** Percutaneous cardiopulmonary support during induction of general anesthesia in a patient with a huge anterior mediastinal tumor. The patient is placed in the semi-Fowler position. A percutaneous cardiopulmonary support system is established under sedation and local infiltrative anesthesia before tracheal intubation.

## 2, 治療

悪性縦隔胚細胞性腫瘍の治療アルゴリズムを示す (Figure 3).<sup>4</sup> 精上皮腫は化学療法 (ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチン) が標準治療であり, 奏効具合に応じて放射線照射を追加する. 非精上皮腫性胚細胞性腫瘍に対しては, まず化学療法 (ブレオマイシン+エトポシド+シスプラチンまたはエトポシド+イホスファミ

ド+シスプラチン) を施行し, 腫瘍マーカーが正常化した場合, 画像的に腫瘍の遺残があれば外科的切除により Viable cell の有無を確認する. 手術時には周囲心大血管への炎症性癒着の剥離に注意を要するが, 多くの症例では化学療法により消退した部位の剥離は可能である. 摘出標本の病理組織検査にて, Viable cell の遺残がなければ根治切除と判断して経過観察し, 遺残があれば再発り

スクを考慮して追加の化学療法や末梢血幹細胞移植による大量化学療法などの適応を検討する。最初の化学療法で腫瘍マーカーが正常化しない場合は手術適応ではなく、全身化学療法を考慮する。

また、巨大腫瘍を呈する悪性縦隔胚細胞性腫瘍に対する全身麻酔下腫瘍摘出術や直視下生検では循環不全や気道閉塞のリスクがあり要注意である。ひとつの目安として、診察時に仰臥位で呼吸困難や気分不良を訴える患者では、筋弛緩剤を使用し自発呼吸を停止させるような全身麻酔管理を導入する際には、経皮心肺補助装置などの補助循環装置の併用または準備が望ましい (Figure 4)。<sup>42</sup>

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Watanabe T, Shimomura H, Mutoh T, Saito R, Goto R, Yamada T, et al. Positron emission tomography/computed tomography as a clinical diagnostic tool for anterior mediastinal tumors. *Surg Today*. 2019;49:143-149.
2. 肺癌診療ガイドライン 2022 年. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/>
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thymomas and Thymic Carcinomas. Version 2. 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thymic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf)
4. 日本胸腺研究会, 編集. 胚細胞性腫瘍. 縦隔疾患取扱い規約. 東京: 金原出版; 2009:36-39.
5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic Tumours. *WHO Classification of Tumours*. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021:273-444.
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485-2492.
7. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer*. 2002;94:624-632.
8. Masaoka A. Staging system of thymoma. *J Thorac Oncol*. 2010;5(Suppl 4):S304-S312.
9. Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol*. 2014;9(Suppl 2):S65-S72.
10. Yang CJ, Hurd J, Shah SA, Liou D, Wang H, Backhus LM, et al. A national analysis of open versus minimally invasive thymectomy for stage I to III thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;160:555-567.e15.
11. Shimomura M, Ishihara S, Okada S, Inoue M. Robotic subxiphoid-optical thymectomy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022;35:ivac104.
12. Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11:30-38.
13. Kimura T, Inoue M, Kadota Y, Shiono H, Shintani Y, Nakagiri T, et al. The oncological feasibility and limitations of video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymomas. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44:e214-e218.
14. Zucali PA, De Pas T, Palmieri G, Favaretto A, Chella A, Tiseo M, et al. Phase II study of everolimus in patients with thymoma and thymic carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36:342-349.
15. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH, Ettinger DS. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:293-299.
16. Cho J, Kim HS, Ku BM, Choi YL, Cristescu R, Han J, et al. Pembrolizumab for patients with refractory or relapsed thymic epithelial tumor: An open-label phase II trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:2162-2170.
17. Thomas A, Rajan A, Berman A, Tomita Y, Brzezniak C, Lee MJ, et al. Sunitinib in patients with chemotherapy-refractory thymoma and thymic carcinoma: an open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:177-186.
18. Sato J, Satouchi M, Itoh S, Okuma Y, Niho S, Mizugaki H, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21:843-850.
19. Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K, et al. Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol*. 2007;2:73-78.
20. Okuma Y, Goto Y, Ohyanagi F, Sunami K, Nakahara Y, Kitazono S, et al. Phase II trial of S-1 treatment as palliative-intent chemotherapy for previously treated advanced thymic carcinoma. *Cancer Med*. 2020;9:7418-7427.
21. Kobayashi Y, Fujii Y, Yano M, Sasaki H, Yukiue H, Haneda H, et al. Preoperative steroid pulse therapy for invasive thymoma: clinical experience and mechanism of action. *Cancer*. 2006;106:1901-1907.
22. Inoue M, Fujii Y, Okumura M, Takeuchi Y, Shiono H, Miyoshi S, et al. Neoplastic thymic epithelial cells of human thymoma support T cell development from CD4-CD8- cells to CD4+CD8+ cells in vitro. *Clin Exp Immunol*. 1998;112:419-426.
23. Funakoshi Y, Shiono H, Inoue M, Kadota Y, Ohta M, Matsuda H, et al. Glucocorticoids induce G1 cell cycle arrest in human neoplastic thymic epithelial cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:314-322.
24. Tateishi Y, Horita N, Namkoong H, Enomoto T, Takeda A, Kaneko T. Postoperative Radiotherapy for Completely Resected Masaoka/Masaoka-Koga Stage II/III Thymoma Improves Overall Survival: An Updated Meta-Analysis of 4746 Patients. *J Thorac Oncol*. 2021;16:677-685.
25. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, 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;121:1008-1016.
26. Momozane T, Inoue M, Shintani Y, Funaki S, Kawamura T, Minami M, et al. Trimodality therapy for an advanced thymic carcinoma with both aorta and vena cava invasion. *Ann Thorac Surg*. 2016;102:e139-e141.
  27. Ose N, Inoue M, Morii E, Shintani Y, Sawabata N, Okumura M. Multimodality therapy for large cell neuroendocrine carcinoma of the thymus. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:e85-e87.
  28. Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, et al. Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1743-1748.
  29. Marulli G, Margaritora S, Lucchi M, Cardillo G, Granone P, Mussi A, et al. Surgical treatment of recurrent thymoma: is it worthwhile? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:327-332.
  30. Ishihara S, Okada S, Ogi H, Kodama Y, Shimomura M, Tsunozuka H, et al. Programmed death-ligand 1 expression profiling in thymic epithelial cell tumors: Clinicopathological features and quantitative digital image analyses. *Lung Cancer*. 2020;145:40-47.
  31. Katsuya Y, Fujita Y, Horinouchi H, Ohe Y, Watanabe S, Tsuta K. Immunohistochemical status of PD-L1 in thymoma and thymic carcinoma. *Lung Cancer*. 2015;88:154-159.
  32. Oji Y, Inoue M, Takeda Y, Hosen N, Shintani Y, Kawakami M, et al. WT1 peptide-based immunotherapy for advanced thymic epithelial malignancies. *Int J Cancer*. 2018;142:2375-2382.
  33. Okada S, Shimomura M, Tsunozuka H, Ishihara S, Ikebe S, Furuya T, et al. High Neutrophil Count as a Negative Prognostic Factor for Relapse in Patients with Thymic Epithelial Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:2438-2447.
  34. Ose N, Maeda H, Inoue M, Morii E, Shintani Y, Matsui H, et al. Results of treatment for thymic neuroendocrine tumours: multicentre clinicopathological study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26:18-24.
  35. Inoue M, Okumura M, Miyoshi S, Shiono H, Fukuhara K, Kadota Y, et al. Impaired expression of MHC class II molecules in response to interferon-gamma (IFN-gamma) on human thymoma neoplastic epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 1999;117:1-7.
  36. Okumura M, Fujii Y, Shiono H, Inoue M, Minami M, Utsumi T, et al. Immunological function of thymoma and pathogenesis of paraneoplastic myasthenia gravis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56:143-150.
  37. Inoue M, Marx A, Zettl A, Ströbel P, Müller-Hermelink HK, Starostik P. Chromosome 6 suffers frequent and multiple aberrations in thymoma. *Am J Pathol*. 2002;161:1507-1513.
  38. Inoue M, Starostik P, Zettl A, Ströbel P, Schwarz S, Scaravilli F, et al. Correlating genetic aberrations with World Health Organization-defined histology and stage across the spectrum of thymomas. *Cancer Res*. 2003;63:3708-3715.
  39. Nakagiri T, Okumura M, Inoue M, Minami M, Kiyohara E, Umegaki N, et al. Thymoma-associated graft-versus-host disease-like erythroderma. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1130-1132.
  40. Fujiwara A, Inoue M, Kusumoto H, Shintani Y, Maeda T, Okumura M. Myasthenic crisis caused by preoperative chemotherapy with steroid for advanced thymoma. *Ann Thorac Surg*. 2015;99:e11-e13.
  41. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ Sr, Williams SD, Einhorn LH. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 1987;5:1290-1294.
  42. Inoue M, Minami M, Shiono H, Miyoshi S, Takeda S, Ohta M, et al. Efficient clinical application of percutaneous cardiopulmonary support for perioperative management of a huge anterior mediastinal tumor. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:755-756.