

Mediastinal Hastalıklarda Patoloji

Pathology of the Mediastinal Diseases

Dr. Halide Nur ÜRER

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Mediasten üç embriyonik tabakadan köken alan çeşitli benign ve malign tümöre kaynaklık eder. Tümörün patoloji değerlendirilmesi morfolojik patern analizine dayanır. Epiteloid, iğsi hücreli, lenfositten baskın, küçük yuvarlak mavi hücreli tümör ve kistik lezyonlar temel yapılarıdır. Erişkinde en sık rastlanan timoma Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre kategorize edilir. Epitelyal hücrelerin morfolojisi ve dağılımına göre tip A, AB, B1, B2 ve B3 timoma bulunur. Atipik timoma tip A'nın bir varyantı olup özgün morfolojiye sahiptir. Mediastinal lenfomalar anatomik bölge ve organa göre farklı histolojik tablolara sahiptir. En sık Hodgkin lenfoma, T lenfoblastik lenfoma, primer mediastinal timik büyük B hücreli lenfoma gelişir. Nongonodal mediastinal germ hücreli tümörler seminomatöz ve seminomatöz dışı tümör olarak iki ana başlığa ayrılır. Yolk sac tümör, embriyonel karsinom, koriyokarsinom, miks germ hücreli tümör ve teratom seminomatöz dışı tümörlerdir. NUT karsinomu translokasyon (15;19) karakterize agresif seyirli az diferansiye karsinomdur. Mediastinal patoloji çoğu olguda biyopsi örneğinin sınırlı olması ve geniş lezyon tayfı nedeniyle zorlayıcıdır. Morfolojik patern analiziyle birlikte lezyona özgü immünohistokimyasal panel tanı için önemlidir. Özellikle lenfoma ve bazı karsinomların ayırıcı tanısında in situ hibridizasyon gibi ileri moleküler patoloji yöntemleri mutlak gerekir.

Anahtar Kelimeler: Timoma, mediastinal lenfoma, NUT karsinomu.

SUMMARY

Mediastinum brings about various benign and malignant tumors originating from three embryonic layers. The pathology assessment of the tumor is based on morphological patterns analysis. Epithelioids, spindle cells, lymphocytes dominant, small round blue cell tumors and cystic lesions are the basic structures. Thymoma, most common mediastinal tumor in adults is categorized by World Health Organization classification. According to the morphology and distribution of epithelial cells, type A, AB, B1, B2 and B3 thymoma are found. Atypical thymoma is a variant of type A and has the distinctive morphology. Mediastinal lymphomas have different histological features according to the anatomical region and organ. Most often develops Hodgkin lymphoma, T lymphoblastic lymphoma, primary mediastinal thymic large B cell lymphoma. Nongonodal mediastinal germ cell tumors are divided into two main heads as seminomatous and non-seminomatous tumors. Yolk sac tumor, embryonic carcinoma, choriocarcinoma, mixed germ cell tumor and teratoma are non-seminomatous tumors. NUT carcinoma is an aggressive malignant tumor characterized by translocation (15;19). Mediastinal pathology is challenging in most cases due to the limited biopsy samples and large lesion spectrum. With morphological pathology analysis, the lesion-specific immunohistochemical panel is the most important for diagnosis. Advanced molecular pathology methods such as in situ hybridization are required especially for differential diagnosis in lymphoma and some carcinomas.

Keywords: Thymoma, mediastinal lymphoma, NUT carcinoma.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Halide Nur ÜRER
SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul
e-posta: nururer@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.030

GİRİŞ

Mediasten çok sayıda yaşamsal organ ve dokunun güçlü kemik ve kasla çevrelediği üç vücut boşluğundan biridir. Büyük damarlar ve kalp, trakea, ana bronşlar, timüs ve zengin lenfatik ağ, özafagus, servikal ve torakal periferik sinir sistemi, vertebra, kosta ve sternal kemik yapıları, akciğer, plevra ve meme komşuluğu zengin mediastinal hastalıklar patolojisini oluşturur. Çeşitli embriyonik kökenli benign tümörden acil müdahale gerektiren maligniteler, granülomatöz hastalıklardan kistik lezyonlara kadar çok renkli hastalık tayfı bulunur. Makalede sık rastlanan bazı tümör patolojilerinde güncel gelişme ve değişimler irdelendi.

Mediasten lezyonun hücrel ve hücrel olmayan komponenti, yerleşim yeri, radyolojik, klinik bulgular hatta bazı tümörlerde biyobelirteçler patoloji tanısında önemlidir. Metodolojik tanısallık yaklaşım lezyonun morfolojik patern analizine dayanır. Beş ana başlık altında sık rastlanan neoplastik ve neoplazi dışı lezyonlar Tablo 1'de gösterildi⁽¹⁾.

TİMİK EPİTELİYAL TÜMÖRLER

Timus, T lenfositik immünitenin olgunlaştığı lenfoid organdır. Histolojisi epitelial hücreler ve lenfositlerin miks popülasyonudur. Epitelial hücreler yerleşim yerine göre farklı morfolojidedir. Timusta T lenfositler immuntolerans gelişimine yardımcı olan çok sayıda selfantijen ile karşılaşır.

Timusun fonksiyonel özelliği nedeniyle neoplastik lezyonları sadece kendine özgü yani organotropiktir. Neoplazmaları sıklıkla epitel kaynaklı timoma ve timik karsinomdur. Lenfoid popülasyondan ise castleman hastalığı, lenfomalar gelişir.

Timoma nadir bir tümör olmasına rağmen erişkinde mediasten kaynaklı tümörlerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Timomalarda genellikle timopoez yani T lenfosit olgunlaşma fonksiyonu korunur. Fonksiyonun bozulmasıyla immünolojik tolerans ortadan kalkar. Başta myastenia gravis, hipogamaglobulinemi olmak üzere otoimmün hastalıklar ve immün yetmezlikler sıklıkla gelişir. Tümörün çeşitli histolojik tip ve morfolojik varyasyonları nedeniyle sınıflandırma ve tanı güçlüğü bulunur. Güncel 2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) timik tümör sınıflaması etkinliğini kanıtlamıştır. Epitelial hücre morfoloji ve dağılımı sınıflamanın esasını oluşturur (Tablo 2^(2,3)). Tip A kompakt içsi yapıda medüller hücre morfolojisindedir (Resim 1). Tip B geniş açık eozinofilik sitoplazmalı, iri nükleuslu büyük epiteloid hücreyle karakterizedir (Resim 2).

Timomada farklı histolojik paternlerin bir arada bulunduğu tümör heterojenitesi yaklaşık %50'dir. En sık Tip B2 ve B3 birlikte bulunur. Timik karsinomda çok nadirdir. Heterojen tümörlerde komponentler yüzde ile ifade edilir. Bu kural miks olarak sınıflanan Timoma tip AB'de uygulanmaz. Elbette küçük biyopsi ve sınırlı doku örneklerinde tümör heterojenitesinin saptanamayacağı dikkate alınmalıdır.

Tablo 1. Mediastinal lezyonların histolojik sınıflaması.

- Timoma tip B
- Timik karsinom
- Metastatik karsinom
- Germ hücreli tümörler

Epiteloid
hücreden baskın

- Timoma tip A
- Karsinoid tümör
- Schwannoma
- Matür teratom
- Soliter fibröz tümör
- Fibromatozis

İçsi hücreden
baskın

- Lenfoma (Hodgkin, hodgkin dışı)
- Timoma Tip B1
- Timik hiperplazi
- Plazmasitom
- Castleman hastalığı
- Granülomatöz hastalıklar

Lenfositten baskın

- Küçük hücreli karsinomu
- Nöroblastom
- Ewing sarkomu
- Küçük yuvarlak hücreli sarkom
(Sinovyal sarkom,
kondrosarkom)

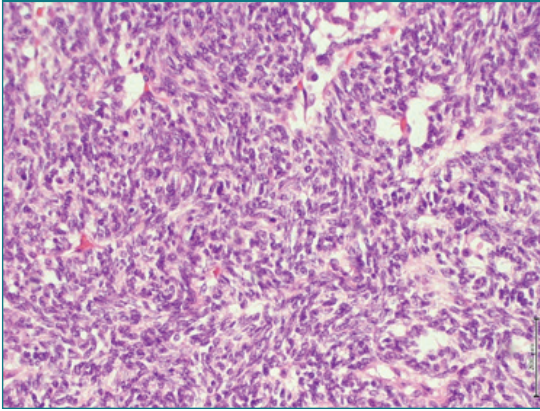
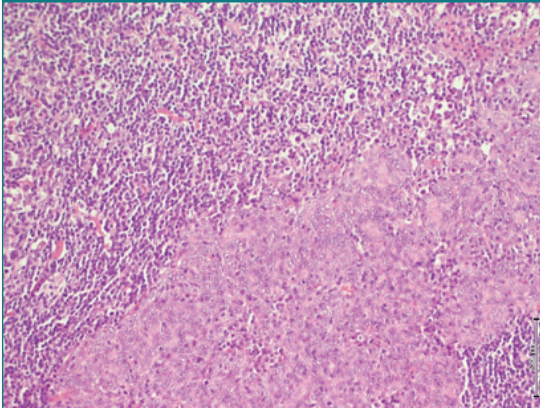
Küçük yuvarlak
mavi hücre baskın

- Perikardial kist
- Bronkojenik kist
- Özafagial kist
- Timik kist
- Meningosel
- Kistik teratom

Kistik yapılar

Tablo 2. Timomaların özellikleri.

DSÖ terminoloji	Epitelyal hücreler	Lenfositler	Sıklık % (ortalama)	Yaş (ortalama)	Myastenia gravis yüzde sıklığı
A	İğsi hücreli, timus medüller hücreye benzer	Seyrek matür medüller timosit tipi	11.5 (3.1-26.2)	8-88 (64)	17 (0-33)
AB	Tip A ve B karışımı	Tip A ve B karışımı	27.5 (15-43.0)	11-89 (57)	18 (6-42)
B1	Seyrek kortikal ve medüller yapıyla timusa benzer	Baskın, immatür kortikal timosit, adalar halinde matür medüller timositler	17.5 (5.9-52.8)	6-83 (50)	44 (7-77)
B2	Tip 1'den fazla, oval nükleuslu, bariz sitoplazma, kortikal epitel hücre benzeri	Belirgin, immatür kortikal timositler	26.0 (8.0-41.1)	4-83 (49)	50 (24-71)
B3	Baskın, sitolojik atipi	Nadir, immatür kortikal timositler	16.0 (3.4-35.1)	8-87 (55)	50 (25-65)

Resim 1. Timoma tip A. Girdaplanma oluşturan kompakt küçük iğsi hücrelerin arasında çok nadir lenfositler. H&E, x 200.**Resim 2. Timoma tip B2. Çok sayıda immatür lenfositlerle çevrelenen geniş epiteloid hücre adaları. H&E, x 200.**

Atipik timoma: Atipik timoma Tip A timomanın bir varyantı olarak 2015 DSÖ tarafından tanımlanmıştır. Tip A timoma sakin iğsi hücrelerden zengin çok az sayıda veya hiç lenfosit içermeyen histolojidedir. Atipik timoma ise hipersellüler, artmış mitotik aktivite ve fokal nekrotik değişikliklerle karakterizedir. Tümörün histolojik saldırganlığı metastaz ve çevre dokulara geniş yayılımla kendini gösterir.

İmmünohistokimya: Küçük biyopsi ve sitoloji örneklerinde timik tümörlerde ayırım gücü bulunur. Timomalarda tümör heterojenitesi biyopsi ile rezeksiyon sonuçları arasında uyumsuzluğa sebep olur. Timusun periferik kortikal kısmından alınan örnekler normal veya reaktif timüs hiperplazisiyle aynı morfolojiye sahiptir. Hatta T hücreli lenfoblastik lenfoma ile örtüşen bulguları vardır. Timoma ve timik karsinomda Hodgkin lenfoma hatta timik kist ile ayırıcı tanı gücü bulunur. Timoma tip A'nın karakteristik iğsi hücreli yapısı sinovyal sarkomla histolojik görünümü örtüşebilir. Bu nedenle rutin patoloji değerlendirmesini takiben klinik, radyolojik bulgularla ayırıcı tanı lezyonları belirlenir ve buna özgü immünohistokimyasal panel uygulanır. Tablo 3'te timik tümörlere özgü immün antikorlar listelenmiştir.

Genetik değişiklikler: Tip B1 hariç tüm timik epitelyal tümörlerde kromozom 6q25.2-25.3'de heterozigot kayıp bulunur. Kromozom kaybın potansiyel hedefi FOXC1 tümör süpresör genidir. GTF2I nokta mutasyonu sıklıkla tip A ve AB nadiren B1, B2 ve B3'de rastlanır. Bunlar timik karsinomda çok nadirdir^(4,5). CDKN2A kaybı p16 ekspresyonunun bulunmaması saptanan diğer bir genetik değişikliktir.

Tablo 3. Timik epitel tümörlerde immünohistokimyasal özellikler.

Antikorlar	Hedef hücre
TdT, CD1a, CD99	İmmatür T-lenfosit
CD3, CD5, CD4, CD8	Matür ve immatür T-lenfositler
Sitokeratin 19, sitokeratin 8/18, P63, P40	Kortikal ve meduller epitel hücreler
CD20	Tip A, AB epitel hücrelerin yaklaşık %50, B-lenfositler
CD5, CD117, MUC1	Timik karsinomlar (%70-80)

Skuamöz hücreli timik karsinomlarda genetik mutasyonlar %20.5; Skuamöz olmayan karsinomlarda 13.6 oranındadır⁽⁶⁾. Genelde nokta mutasyonları sık bulunur. EGFR yolağında gen kayıpları %12.1 timik karsinomda saptanır ve wild tipe göre sağ kalım daha kötüdür⁽⁷⁾. HRAS, NRAS, TP53 ve tekrarlayan GTF2I timik karsinomda fonksiyon kaybı yaratan genetik değişikliklerdir⁽⁵⁾.

MEDİASTİNAL LENFOMALAR

Mediastinal lenfoma timus, mediastinal lenf nodları, akciğer, kalp, plevra veya perikarttan kaynaklanır. Mediastinal malign tümörlerin %50-60'ı lenfomadır. Lenfoma Hodgkin ve Hodgkin dışı olarak ikiye ayrılır. Tümör primer mediastinal kaynaklı ya da diffüz lenfomanın sekonder yayılımı olabilir. Sekonder yayılım primer mediastinal Hodgkin dışı lenfomaya göre daha sık gelişir.

Hodgkin lenfoma mediasten lenf nodlarından kaynaklanan, morfolojik ve klinik olarak klasik ve nodüler iki tipe ayrılır. Timik Hodgkin lenfoma son derece nadirdir. Klasik Hodgkin lenfoma nodüler sklerozan, miks hücreli, lenfositten fakir ve lenfositten zengin dört alt tipi bulunur. Her bir alt grup özgün klinik, epidemiyolojik, histopatolojik özelliklere sahiptir. Ortak morfoloji değişen oranda Hodgkin/Reed-Stenberg (HRS) hücreleri, inflamatuvar hücreli yanıt ve fibrozisdir.

T hücreli lenfoblastik lenfoma ve primer mediastinal (timik) büyük B-hücreli lenfoma primer mediastinal lenfomaların %90-95'ini oluşturur. Mediastinal lenfomaların anatomik bölgelere dağılımı Tablo 4'te gösterildi⁽⁸⁾.

Nodal ve ektranodal mediastinal lenfoma B veya T-lenfosit kökenlidir. Bunların bazıları uzun zamandır bilinmesine rağmen bir kısmı yakın zamanda tanımlandı. Ön mediasten timüs kaynaklı Hodgkin dışı lenfomalar (T-hücreli lenfoblastik lenfoma ve timik büyük B-hücreli lenfoma) en sık görülendir ve çoğunlukla çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde gelişir.

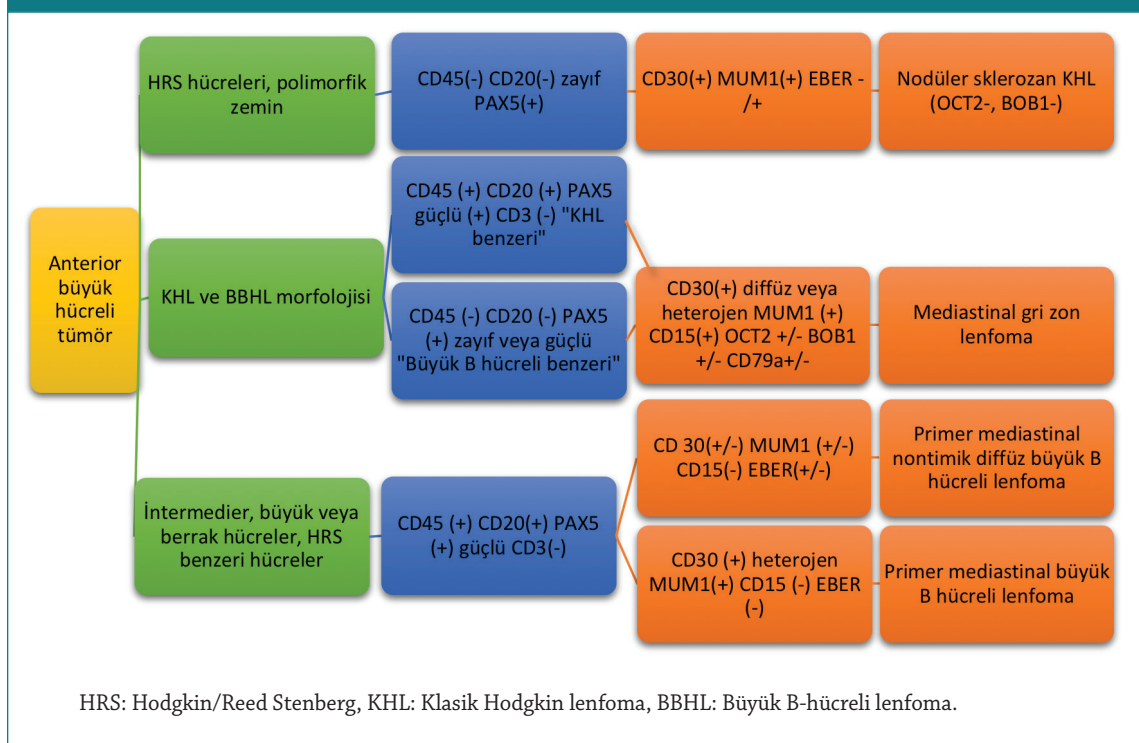
Tablo 4. Mediastinal lenfomaların özelliği.

Anterior mediasten
• T lenfoblastik lenfoma • Primer mediastinal timik büyük B hücreli lenfoma • Timik MALT lenfoma • Mediastinal gri zon lenfoma • Hodgkin lenfoma
Anterior, orta, posterior mediasten
• Primer mediastinal nontimik DBBHL • T-hücreli lenfoma (PTHL, NOS, ABHL, meme implantlı ABHL) • Primer mediastinal küçük B hücreli lenfoma • Primer mediastinal plazmasitoma
Plevral
• Primer plevral DBBHL, NOS • Kronik inflamasyon/piyotorakslı DBBHL
Plevral ve perikardiyal kitle oluşturmayanlar
• Primer effüzyon lenfoma
Kalp veya perikardiyal kitle
• Fibrin eşlik eden DBBHL, NOS
MALT: Mukozaya eşlik eden lenfoid doku, DBBHL: Diffüz büyük B-hücreli lenfoma, NOS: Nonspesifik, PTHL: Periferik T-hücreli lenfoma, ABHL: Anaplastik büyük hücreli lenfoma.

şir. Tersine orta ve posterior lenfoma sıklığı %5 olup, immünoşüpresyon, EBV, HHV8 enfeksiyonlarında ve yaşlı hastalarda gelişir.

Mediastinal lenfomalar sadece sitolojik özelliklerine göre ayırıcı tanı yapmak mümkün değildir. Geniş immünohistokimyasal panel ayırıcı tanıda gereken bir yöntemdir. Çapı orta veya büyük B hücreli lenfoma arasında tanısal algoritma Tablo 5'te gösterildi⁽⁸⁾.

Hodgkin lenfomanın immünohistokimyasal bulguları oldukça tipiktir. HRS hücreler ile varyantlaküner, mumyalanmışda CD30 reaksiyon gösterir. CD15 %60-70 reaksiyona sahip, tipik olarak golgi zon bo-

Tablo 5. Mediastinal büyük B-hücreli lenfomalarda tanısal algoritma.

yanma bulunur. CD20 pozitifliği %20-30 arasında değişir. CD45 nodüler hogkin lenfomada klasik tipten farklı olarak negatif reaksiyona sahiptir. PAX5 HRS hücrelerinde zayıf nükleer pozitifliği vardır.

Matür ve immatür T lenfositik lezyonlarda özellikle küçük kor biyopsilerde ayırıcı tanının temeli lenfoma ve timomadır. Morfoloji ve immünohistokimyasal profil tümör kökeni hakkında bilgi verir (Tablo 6). MUM-1 ve EMA pozitif; ALK, OCT2, BOB.1 negatiftir. Nadiren T-hücre belirteçleri nodüler sklerozan Hodgkin lenfomada reaksiyon gösterebilir. Olguların çoğunda EBER negatif bulunur. RHS hücrelerini çevreleyen CD3 pozitif T hücreler tipiktir⁽⁹⁾.

T veya B hücreli spesifik edilemeyen lenfoma, T veya B hücreli lenfoblastik lenfoma, reaktif lenfoid gelişim, gerçek timik hiperplazi, lenfositten zengin timoma arasında morfolojik değerlendirmeye birlikte klinik ve radyolojik bulgular, yaş, dolaşımda blastik hücreler, sitopeni, infiltratif kitlenin olup olmadığı bilinmelidir. Olgular pulmoner ve hematopatologlar tarafından birlikte konsülte edilmesi önerilir. Eğer kesin tanıda hala şüphe varsa eksizyonel biyopsi önerilebilir.

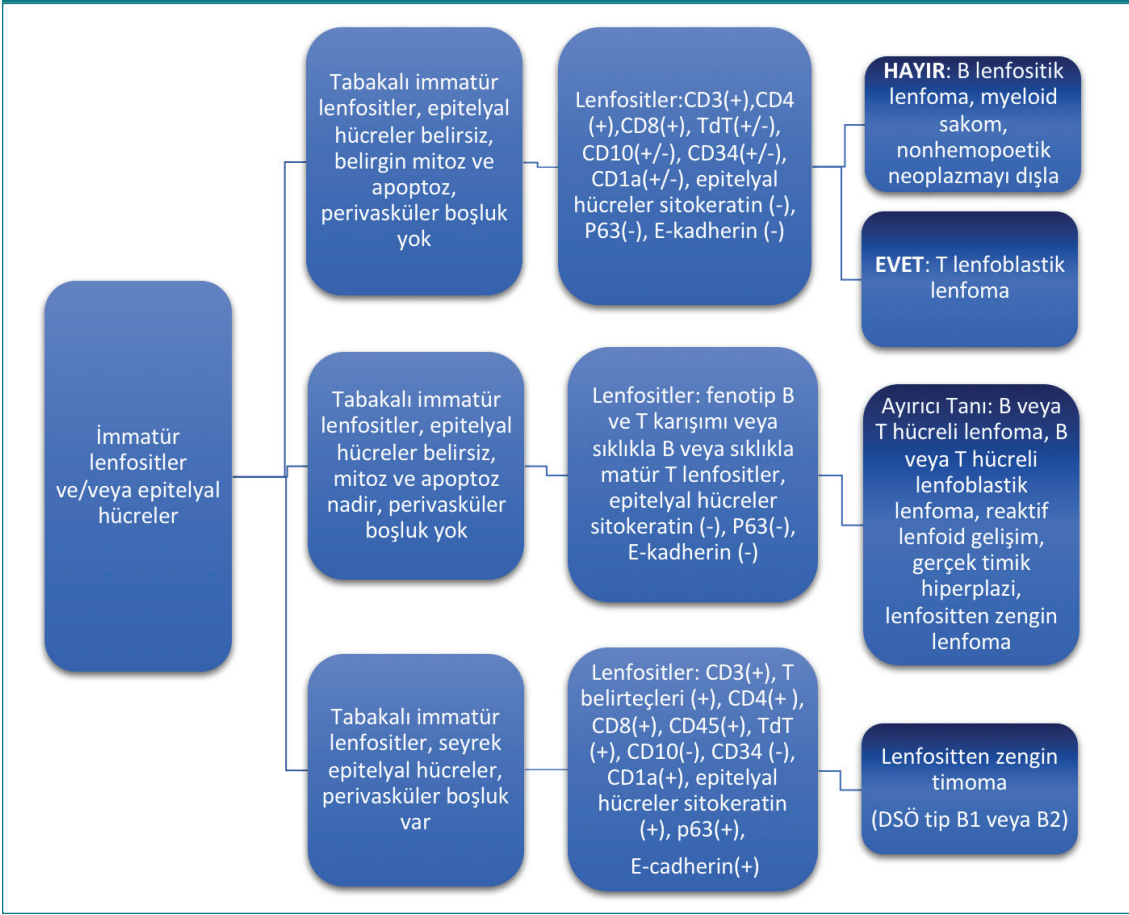
Akım sitometrisi T-hücreli küçük lenfositik lenfomaların tanımında önemli yere sahiptir. Ancak morfoloji ve immün panel olmaksızın hatalı sonuçlar yaratır.

Yanı sıra in situ hibridizasyon ve ileri moleküler patolojik teknikler tanının doğruluğu için gerekebilir.

Mediastinal lenfomaların ayırıcı tanısı mediastinal germinoma, atipik timoma, timik karsinom ve timusa metastatik karsinomlar (örneğin; renal hücreli karsinomu) ve melanom içerir. Doku örneğinde belirgin retraksiyon artefaktı ve sklerozis, büyük hücreli lenfomaların tanımlanmasını engelleyebilir. Hatta tümörün marjinal zon lenfoma gibi berrak veya monositoid hücreleri olan küçük hücreli bir B hücreli lenfomayla karışmasına neden olabilir.

MEDIASTİNAL GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Primer mediastinal gonad dışı germ hücreli tümörler tüm mediastinal tümörler içinde erişkinlerde %1-15, çocuklarda %11 oranında bulunur⁽²⁾. Yaş tümörün histolojik tipini etkileyen bir faktördür. Dünya Sağlık Örgütü primer mediastinal germ hücreli tümörleri seminomatöz ve seminomatöz dışı tümör olarak iki ana başlığa ayırır. Yolk sac tümör, embriyonel karsinom, koriyokarsinom, miks germ hücreli tümör ve teratom seminomatöz dışı tümörlerdir. En sık teratom ardından seminom, embriyonel karsinom ve koriyokarsinoma rastlanır. Olguların %34'ünde birden fazla tümör tipi miks halde bulunur. Saptanan her bir farklı histolojik tip yüzde değerleriyle raporlanır.

Tablo 6. T-hücreli lenfositik lezyonlarda ayırıcı tanı.

İmmünohistokimyasal güncel panel tümörün alt tiplerinin belirlenmesi ve akciğer ile timusun metastatik karsinomlarından ayırımında destek olur (Tablo 7)⁽²⁾.

Kan plazmada germ hücreli tümörün tipine bağlı olarak yüksek LDH, α -fetoprotein (AFP), plasental alkalın fosfat (PLAP) veya β -koryonik gonadotropin (β -hCG) seviyesine sahiptir.

NUT KARSİNOMU

Eski adıyla midline karsinom yeni adıyla NUT karsinomu agresif seyirli az diferansiye veya indiferansiye tümördür. Kromozom 15 de testis spesifik nükleer gen (NUTM1) ile kromozom 19'da bromodomain gen protein ailesi 4 arasında translokasyon bulunur. İlk tanımlandığında mediasten ve timik malignite olarak sınıflandırılırken günümüzde respiratuar ve üst sindirim sistemi içinde yer almaktadır. Tüm yaşlarda rastlanmakla birlikte çocuk ve genç erişkinlerde sıktır. Karsinomda NUT (aka NUTM1) genin genelde BRD4 ile füzyonu bulunur. Daha nadir BRD3, NSD3, ZNF532 ve diğer kromo-

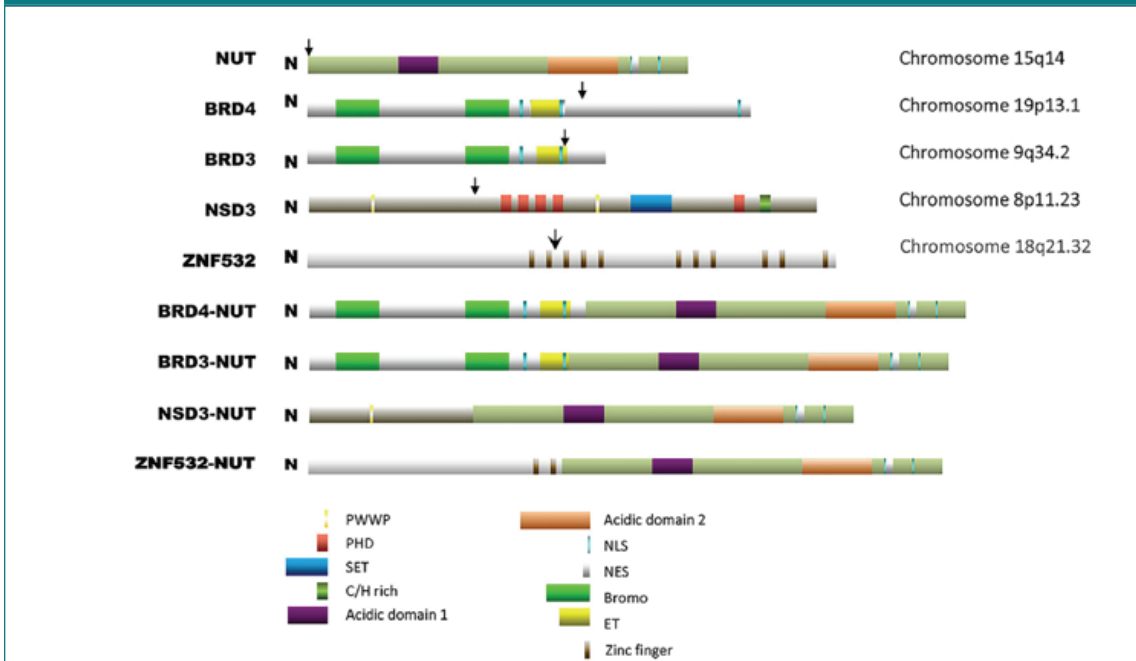
zomla füzyon olur (Resim 3)⁽¹⁰⁾. Nokta mutasyonlara saptanan diğer bir gen değişikliğidir.

Tümörün histolojisinde tabakalar ve yuvalanmalar oluşturan monomorfik görünümlü indiferansiye hücreler izlenir. Nükleus düzensiz konturludur ve granüler kromatin içerir. Bazen keskin odaklar halinde keratinizasyon vardır ki sınırlı örneklerde saptanmayabilir. Tümör çevre doku ve organları yaygın infiltre eder. İmmünreaksiyon P40 ve P63 çoğu olguda bulunur; EMA, BerEP-4, CEA ise değişkendir. Mediastinal NUT karsinomun morfolojik yapısı basaloid skuamöz hücreli karsinom, Ewing/PNET tümörü, germ hücreli tümör, lenfoma/lösemi, nasofarengeal karsinom, HPV ilişkili skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinomla örtüşmektedir. Translokasyon (15;19) FISH yöntemi ile tespiti tanı ve ayırıcı tanı için çok değerlidir. İmmünohistokimyasal NUT antikorun nükleer reaksiyon göstermesi tümör tanısı destekleyen diğer bir yöntemdir. Anacak her yöntem farklı tümörlerde de aynı profili gösterebilir. Bu nedenle morfolojik bulguların im-

Tablo 7. Mediastinal germ hücreli tümörde immünohistokimyasal panel.

Antikor	Seminom (%)	Embriyonel karsinomu (%)	Yolk sac tümör (%)	Teratom (%)	Koriyokarsinom (%)	Akciğer adenokarsinom (%)	Küçük hücreli karsinom (%)	Timik karsinom (%)
OCT 4	100	100	0	0	0	*	*	0
OCT 3/4	91-100	82-100	38	0	0	0	*	*
CD117	75-100	77-100	30-59	43	0	17	82	80-86
SALL4	100	97	100	29	0	6	19	0
AFP	0	0	56-100	*	0	60	*	*
β -HCG	3	33	0	510-60	100	7-60	0	0
PLAP	43-100	59	40	0	0	25-67	*	0
Glypican 3	0	7	100	34	100	3	*	*
CD 30	0-2	73-100	0-11	40	0	0	0	*
TTF-1	0	0	0	50	*	57-89	85-95	0

*Değerlendirilmemiş.

Resim 3. NUT karsinomu translokasyon tipleri.

münohistokimya ve FİSH ile birlikte kombine edilmesi tanı değerini artırır.

Mediastinal patoloji çoğu olguda biyopsi örneklerin sınırlı olması, geniş lezyon tayfı nedeniyle zorlayıcıdır. Patolojik değerlendirmede demografik, klinik, biyokimya bulguları önem taşır. Rutin morfolojik, immünohistokimya ve moleküler bulgular tüm klinik verilerle birlikte değerlendirilir.

KAYNAKLAR

1. Carter BW, Tomiyama N, Bhora FY, Rosado de Christenson ML, Nakajima J, Boisselle PM, et al. A Modern Definition of Mediastinal Compartments. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014; 9: 97-101. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415333311>
2. Roden A, Moreira A. *Mediastinal Lesions*. Springer.
3. Wick MR. *Mediastinal pathology and the contributions of Dr. Juan Rosai*. *Semin Diagn Pathol* 2016; 33: 319-32.
4. Roden AC. Evolution of classification of thymic epithelial tumors in the era of Dr Thomas V. Colby. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 232-46.
5. Saito M, Fujiwara Y, Asao T, ... TH-, 2017 undefined. *The genomic and epigenomic landscape in thymic carcinoma*. *academic.oup.com. Sep*;
6. Sakane T, Murase T, Okuda K, Saida K, Masaki A, Yamada T, et al. A mutation analysis of the EGFR pathway genes, RAS, EGFR, PIK3CA, AKT1 and BRAF, and TP53 gene in thymic carcinoma and thymoma type A/B3. *Histopathology* 2019; 75: 755-66.
7. Radovich M, Pickering CR, Felau I, Ha G, Zhang H, Jo H, et al. *The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors*. *Cancer Cell* 2018; 33: 244-58.e10.
8. Piña-Oviedo S, Moran CA. *Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 1*. Vol. 26, *Advances in Anatomic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019: 346-70.
9. Piña-Oviedo S, Moran CA. *Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 2*. Vol. 26, *Advances in Anatomic Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019: 371-89.
10. French CA. *NUT Carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment*. Vol. 68, *Pathology International*. Blackwell Publishing; 2018: 583-95.