

11201
2 ej 2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE - I.S.S.S.T.E.



**TUMORES DEL MEDIASTINO
TRABAJO DE REVISION**

Vobo

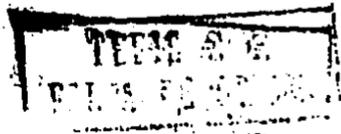
DR. U. AMBROSIO

**TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A**

DR. JORGE ELIAS HADAD HERRERA

MEXICO, D. F.

1980





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- MATERIAL Y METODO
- III.- RESULTADOS
- IV.- COMENTARIOS
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

El mediastino contiene variados órganos y estructuras que pueden ser los sitios de neoplasias. Los tumores más frecuentemente encontrados en ésta región son los timomas y teratomas en el mediastino anterior; linfomas en el mediastino medio y tumores de los nervios intercostales, nervio simpático y ganglios nerviosos en el mediastino posterior.

Lesiones benignas y malignas de la pared torácica, particularmente de hueso y cartilago, pueden invadir al mediastino. Han sido informados fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas que secundariamente invaden al mediastino desde su sitio primario en la pared torácica o diafragma. Los tumores de órganos distantes pueden manifestarse primero como metástasis a los ganglios linfáticos mediastinales.

La embriogénesis imperfecta puede conducir a la presencia de tejidos aberrantes y a la formación de quistes. Los adenomas de tiroides o paratiroides pueden extenderse al mediastino superior o al anterior. Los quistes pueden tener su origen en el timo, pericardio, vias respiratorias o el tubo gastrointestinal. Los teratomas quísticos se establecen principalmente en el mediastino anterior; los quistes pericárdicos en las regiones anterior y media; los quistes broncogénicos en las divisiones superior y media y los quistes gastroentéricos en el segmento posterior.

El número de casos informados en la literatura a menudo no refleja la frecuencia con que el tumor se presenta en operaciones o autopsias(45).

La buena accesibilidad de las estructuras mediastinales al cirujano así como el resultado satisfactorio de mejores técnicas quirúrgicas; mejores cuidados pre y post-operatorios y una adecuada anestesia han despertado y propiciado gran interés en las neoplasias de ésta región. En consecuencia, por lo anterior y por el uso de mejores métodos de diagnóstico, los tumores considerados como extremadamente raros son informados actualmente con aumentada frecuencia. Inclusive han sido publicadas muchas revisiones en la literatura al respecto.

La seguridad que ofrecen los procedimientos quirúrgicos torácicos en manos competentes han puesto fuera de uso las pruebas terapéuticas de radiación como método de diagnóstico. Todos los tumores mediastinales deben ser biopsiados antes de ser irradiados. Esto no solo permite un diagnóstico preciso, sino que previene la modificación de cambios tisulares que a menudo aumentan la dificultad de una subsecuente extirpación quirúrgica.

M A T E R I A L Y M E T O D O

En el Depto. de Anatomía Patológica del Centro Hospitalario 20 de Noviembre del I.S.S.S.T.E. se hizo la revisión de los tumores del mediastino en el material quirúrgico de 10 años con las siguientes bases:

- a) Piezas operatorias y biopsias estudiadas del 10. de Enero de 1970 al 10. de Septiembre de 1979.
- b) El total de biopsias y piezas quirúrgicas en el lapso mencionado fueron 92,204.
- c) El total de neoplasias fueron 25,135 (27.26%)
- d) Las neoplasias benignas fueron 11,392 (12.35%)
- e) Las neoplasias malignas fueron 13,743 (14.90%)
- f) Las neoplasias del mediastino fueron 40 (0.0015%)

Para el presente trabajo se tomaron en consideración - los siguientes datos:

- 1) Edad y sexo.
- 2) Localización topográfica según la región anatómica - en mediastino anterior, superior, medio y posterior.
- 3) La frecuencia de neoplasias benignas y malignas del mediastino.
- 4) Se correlacionó la frecuencia del tipo histológico - con la región anatómica.
- 5) Se clasificaron en: Quistes no neoplásicos; Tumores - germinales; Tumores y quistes tímicos; Tumores neurogénicos; Tumores de tejido linfoide; Tumores mesenquimatosos y Tumores metastásicos.

RESULTADOS

- 1.- Se encontraron 40 tumores del mediastino.
- 2.- La edad de los pacientes oscilaba entre 3 y 78 años, la mayoría de los casos se encontró entre el 4o. y - 6o. decenio.
- 3.- A enfermos del sexo masculino correspondieron 24 casos(60%) y a pacientes del sexo femenino 16 casos -- (40%).
- 4.- Se hallaron 19 (47.5%)tumores benignos y 21(52.5%) - tumores malignos.
- 5.- En el mediastino anterior se localizaron 22 casos(55%)
En el mediastino medio se localizaron 8 casos (20%),
En el mediastino posterior se localizaron 3 casos(7.5%)y
En el mediastino superior se localizaron 7 casos(17.5%).
(vease tabla # 1).
- 6.- De los 22 casos(55%)del mediastino anterior,6 casos- (15%)correspondieron a timomas; 3 casos a teratomas- (7.5%); 3 casos a seminomas(7.5%); 2 casos a quistes (5%); 2 casos a carcinoma embrionario(5%); 2 casos - a linfoma linfocítico(5%); 2 casos a carcinoma metag^{ta}sico(5%);hubo 1 caso de linfangioma(2.5%) y 1 caso de carcinoma de celulas aveniformes del timo(2.5%) .
(vease tabla # 2).
- 7.- De los 8 casos(20%)del mediastino medio, 3 casos(7.5%) fueron carcinomas metastásicos; 2 casos(5%)linfomas- de Hodgkin,tipo celularidad mixta; en 1 caso(2.5%) - se trataba de quiste pericárdico; 1 caso(2.5%)corres- pondió a linfoma linfocítico y 1 caso(2.5%)a reticu- losarcoma. (vease tabla # 3).

- 8.- De los 3 casos(7.5%)del mediastino posterior,1 caso (2.5%)correspondió a neurinoma; 1 caso(2.5%) a neurofibrosarcoma y 1 caso(2.5%)a leiomioma.(vease tabla # 4).
- 9.- De los 7 casos(17.5%) del mediastino superior, en 2- ocasiones(5%)se trataba de linfoma linfocítico; en 2 casos(5%)de timoma; 1 caso(2.5%)de reticulosarcoma; en otro caso(2.5%)de timoma linfocítico y en un caso(2.5%)de lipoma. (vease tabla # 5).
- 10.- De acuerdo a la clasificación empleada se obtuvieron las siguientes cifras: (vease tabla # 6).
- I.-Quistes no neoplásicos,3 casos(7.5%)
 - II.- Tumores germinales,8 casos(20%)
 - III.-Tumores y quistes tímicos,10 casos(25%)
 - IV.-Tumores neurogénicos,2 casos(5%)
 - V.-Tumores de tejido linfoide,9 casos(22.5%)
 - VI.-Tumores mesenquimatosos,3 casos(7.5%)
 - VII.-Tumores metastásicos,5 casos(12.5%).

TABLA # 1

LOCALIZACION	No.DE CASOS	%
MEDIASTINO ANTERIOR	22	55.0
MEDIASTINO MEDIO	8	20.0
MEDIASTINO POSTERIOR	3	7.5
MEDIASTINO SUPERIOR	7	17.5
	<u>40</u>	<u>100.0</u>

TABLA # 2

MEDIASTINO ANTERIOR

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
TIMOMAS	6	15.0
TERATOMAS	3	7.5
SEMINOMAS	3	7.5
QUISTES	2	5.0
LINFOMA LINFOCITICO	2	5.0
CARCINOMA EMBRIONARIO	2	5.0
CARCINOMA METASTASICO	2	5.0
LINFANGIOMA	1	2.5
CARCINOMA DE CELULAS AVENIFORMES DEL TIMO	1	2.5
	<u>22</u>	<u>55.0</u>

TABLA # 3

MEDIASTINO MEDIO

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
CARCINOMA METASTASICO	3	7.5
LINFOMA DE HODGKIN TIPO CELULARIDAD MIXTA	2	5.0
LINFOMA LINFOCITICO	1	2.5
RETICULOSARCOMA	1	2.5
QUISTE PERICARDICO	1	2.5
	<u>8</u>	<u>20.0</u>

TABLA # 4

MEDIASTINO POSTERIOR

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
NEURINOMA	1	2.5
NEUROFIBROSARCOMA	1	2.5
LEIOMIOMA	1	2.5
	<u>3</u>	<u>7.5</u>

TABLA # 5

MEDIASTINO SUPERIOR

DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	%
LINFOMA LINFOCITICO	2	5.0
TINOMA	2	5.0
TINOMA LINFOCITICO	1	2.5
RETICULOSARCOMA PLEOMORFO	1	2.5
LIPOMA	1	2.5
	<u>7</u>	<u>17.5</u>

TABLA # 6

TUMORES MEDIASTINALES

CLASIFICACION	DIAGNOSTICO	No.DE CASOS	%
<u>QUISTES</u>	QUISTE CELOMICO	1	2.5
	QUISTE MULTILOCULAR	1	2.5
	QUISTE SIMPLE SEROSO	1	2.5
<u>TUMORES GERMINALES</u>	TERATOMA QUISTICO BENIGNO	3	7.5
	CARCINOMA EMBRIONARIO	2	5.0
	SEMINOMA	3	7.5
<u>TUMORES Y QUISTES TIMICOS</u>	TIMOMA LINFOCITICO	3	7.5
	TIMOMA EPITELIAL	2	5.0
	TIMOMA MIXTO (epitelial y linfocítico)	1	2.5
<u>TUMORES NEUROGENICOS</u>	TIMOLIPOMA	3	7.5
	CARCINOMA DE CELULAS AVENIFORMES DEL TIMO	1	2.5
	NEURINOMA	1	2.5
<u>TUMORES MESHNQUI- MATOSOS</u>	NEUROFIBROSARCOMA	1	2.5
	LINFANGIOMA QUISTICO	1	2.5
	LIPOMA	1	2.5
<u>LINFOMAS</u>	LEIOMIOMA	1	2.5
	LINFOMA LINFOCITICO	5	12.5
	RETICULOSARCOMA	2	5.0
<u>TUMORES METASTASICOS</u>	LINFOMA DE HODGKIN, TIPO CELULARIDAD MIXTA	2	5.0
	CARCINOMA METASTASICO	5	12.5
		40	100.0

C O M E N T A R I O S

El propósito de éste estudio es la revisión de los tumores mediastinales observados en el material quirúrgico del Depto. de Anatomía Patológica del Hospital "20 de Noviembre" del I.S.S.S.F.R. durante 10 años y conocer las características topográficas e histológicas de éstas neoplasias.

El mediastino fué considerado como un sitio anatómico — virtual durante muchos años; y es solamente en años recientes que los avances en radiología y las técnicas de cirugía torácica han revelado su importancia tanto en lo referente a la terapia como a su patología.

En particular la visualización de masas al estudio radiológico conduce al reconocimiento de una gran variedad de — quistes y tumores y constituyen una ayuda importante para — las técnicas de extirpación de las mismas.

Difiendo en su relación anatómica con el mediastino y en su caracter histológico, muchas de éstas lesiones deben su origen a un factor común: el desarrollo complejo de la región.

En adición a éstos aspectos que pueden ser atribuidos a errores del desarrollo; hay otros que provienen de la gran diversidad de tejidos adultos que se encuentran en el mediastino así como a la riqueza de conexiones linfáticas que hacen del mediastino un sitio frecuente de metástasis, en particular de tumores del pulmón.

El diagnóstico clínico de una lesión mediastinal depende de su extensión y localización.

QUISTES NO NEOPLASICOS

LOS QUISTES PERICARDICOS (CELOMICOS) surgen como modificación en el desarrollo embrionario(22). El pericardio está formado por la fusión de múltiples lagunas desunidas. La falla de una de las cavidades lacunares combinada con las otras puede resultar en el desarrollo de un quiste celómico-pericárdico. Tales quistes comunmente ocurren en el ángulo cardiofrénico derecho(26). Son blandos y uniloculares, usualmente adheridos flojamente al pericardio y algunas veces comunican con la cavidad pericárdica. Al mismo tiempo, múltiples quistes pueden estar presentes. Ellos contienen líquido claro a veces infectado.

Estas lesiones pueden ser fuertemente sospechadas pero no ser diagnosticadas certeramente sin exploración.

El riego sanguíneo para los quistes pericárdicos proviene del pericardio. La superficie interna del quiste está cubierta por una delgada capa de mesotelio.

QUISTES BRONQUIALES, ESOFAGICOS, GASTRICOS Y ENTERICOS. La explicación de Laipply(20) del desarrollo de los quistes traqueales, bronquiales, esofágicos, gastroentéricos y gástricos parece bien apoyada. Así en el estado embrionario la fusión de las paredes laterales que forman el extremo caudal del septum traqueoesofágico, si en éste tiempo un pequeño botón o divertículo del frente es puncionado, éste medio botón es transportado al interior del mediastino por el crecimiento descendente de los pulmones y el divertículo podría contener endodermo y mesodermo destinado a llegar a parte de la traquea, bronquios, esófago, estómago e intestino.

LOS QUISTES BRONQUIALES ocurren a lo largo del árbol traqueobronquial, más comúnmente en la parte inmediatamente posterior a la carina. Raramente se presentan sobre el diafragma(29). La comunicación con la luz del árbol traqueobronquial es excepcional.

En niños, éstos quistes pueden estar ausentes o ser membranas sencillas que causan enfermedad severa respiratoria por compresión de vías aéreas.

Los estudios con bario deglutido pueden ayudar a establecer el diagnóstico(12). Estos quistes contienen líquido claro o gelatinoso y no alcanzan un gran tamaño. El examen microscópico revela que usualmente están cubiertos -- por epitelio columnar ciliado. La pared puede contener -- cartilago hialino, músculo liso y fibras nerviosas. Por la variación en la localización, pueden causar síntomas o ser solamente hallazgos incidentales.

LOS QUISTES ESOFAGICOS generalmente no son informados como tales, pero sí como porciones de quistes mixtos que -- contienen elementos bronquiales y esofágicos o elementos gástricos y esofágicos. Los últimos son vistos en adultos en la mitad baja del esófago y pueden estar cubiertos por epitelio ciliado pseudoestratificado, epitelio escamoso ó -- una mezcla de ambos.

LOS QUISTES GASTRICOS Y ENTERICOS generalmente están -- localizados en la porción posterior del mediastino, región paravertebral, adheridos a la pared del esófago o unidos --

a la capa muscular de este órgano. La variedad gástrica - presenta las mismas características del estómago, mientras el tipo entérico simula la pared del intestino normal.

Ocurren formas combinadas y son designadas como QUISTES GASTROENTERICOS y muestran con frecuencia fibras nerviosas y ganglios(1).

Estos quistes congénitos excepcionalmente comunican -- con el árbol traqueobronquial o con el esófago; no son neoplasias y no presentan cambios malignos. Los síntomas de éstos quistes son referidos a fenómenos obstructivos y -- consisten en tos, disfagia, infección pulmonar recurrente, disnea, dolor y raramente hemoptisis. La variedad gástrica puede amenazar a la vida por la ocurrencia de secreción gástrica y la resultante hemorragia, úlcera péptica o perforación(10).

TUMORES GERMINALES

Los TERATOMAS representan la variedad más común de neoplasias germinales del mediastino. Usualmente aparecen clínicamente en adultos jóvenes. Alcanzan gran tamaño y con una pared bien delimitada que puede estar calcificada. Los tumores quísticos pueden ser adherentes a las estructuras que los rodean (42). La calcificación puede estar presente en la neoplasia.

Estos tumores algunas veces perforan el árbol traqueo bronquial y los pacientes pueden toser y expulsar material sebáceo aceitoso y pelo.

Microscópicamente, el teratoma adulto benigno semeja a los del ovario. Están revestidos por epitelio escamoso estratificado y contiene abundantes glándulas sebáceas. Invariablemente presenta pelo. Es común hallar tejidos de piel, intestino, bronquios, huesos, cartílago y nervio. El tejido pancreático es también bastante frecuente (44).

Los teratomas malignos corresponden solamente a una pequeña fracción (menos del 5%) de todos los teratomas mediastinales. Aunque crecen más rápidamente, algunos teratomas malignos pueden no ser distinguidos de su contraparte benigna durante el estudio radiológico o al examen macroscópico. En otros, la rápida infiltración e invasión local así como las metástasis a distancia pueden evidenciar su naturaleza maligna.

Macroscópicamente suelen observarse áreas de hemorragia y necrosis. Microscópicamente, un componente maligno (usualmente epidermoide o carcinoma indiferenciado) es visto en adición al aspecto maduro similar a los obser-

vados en la contraparte benigna.

Los CORIOCARCINOMAS del mediastino son raros(51)(58). Se asocian a menudo con ginecomastia y pruebas de embarazo positivas. El pronóstico es extremadamente malo. Antes de aceptar el diagnóstico de coriocarcinoma primario de mediastino, la posibilidad de metástasis de un tumor testicular oculto debe ser siempre investigada. Que el coriocarcinoma puede ocurrir como una lesión primaria en el mediastino ha sido demostrado convincentemente al seccionar ambos testículos y no hallar anomalías en los mismos(21). Algunas observaciones hacen pensar que una pequeña cicatriz establecida en un testículo puede ser evidencia de un coriocarcinoma previamente existente(51).

El SEMINOMA(GERMINOMA) primario del mediastino también ocurre y puede ser curado por radioterapia(32). La mayoría se presenta en hombres jóvenes y tienen una apariencia microscópica idéntica a la de su contraparte testicular; el glucógeno está casi siempre presente en el citoplasma y éste aspecto es útil para diferenciarlo de los linfomas malignos.

El CARCINOMA EMBRIONARIO y el TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS también han sido informados como neoplasias primarias mediastinales(52). Ambos tienen un pronóstico sinéctro. La apariencia microscópica es indistinguible de las neoplasias gonadales análogas.

Los tumores de células germinales del mediastino son tumores primarios raros. Recondo y Libshitz(39) efectuaron la revisión de 17 pacientes con tumores de células germinales extragonadales encontrando seminoma en 5; teratocarcinoma en 4; carcinoma embrionario en 1; coriocarcinoma en 1 y tumores mixtos en 6.

TUMORES Y QUISTES TÍMICOS

Los QUISTES TÍMICOS derivan del residuo de la tercera -bolsa branquial y pueden ocurrir en el cuello o en el mediastino(7). Pueden ser vistos en cualquier parte a través de una línea que se extiende del ángulo de la mandíbula al manubrio del esternón(38). El aspecto distintivo es la presencia de tejido tímico en la pared. El epitelio puede ser escamoso o columnar. Los cambios degenerativos son comunes con prominentes granulomas de colesterol. Una gran proporción de "quistes inespecíficos" de la porción anterosuperior del mediastino son probablemente de origen tímico.

Los TIMOLIPOMAS son neoplasias benignas encapsuladas -- que pueden alcanzar gran tamaño pero casi siempre permanecen asintomáticas. Microscópicamente están constituidos -- por tejido adiposo maduro y tejido tímico normal(53).

El TIMOMA es un término genérico para denominar al misterioso grupo de tumores constituidos por células epiteliales tísticas y casi siempre acompañadas por una mezcla variable de linfocitos. Estos últimos elementos probablemente no son neoplásicos.

La localización común es la porción anterosuperior del mediastino. Sin embargo, también pueden encontrarse en otras porciones del mediastino o en el cuello. Radiográficamente producen una característica sombra lobulada.

Macroscópicamente son a menudo grandes, gris amarillentos y separados en lobulos por tabiques de tejido conectivo.

En aproximadamente 80% de los casos, el tumor es bien encapsulado y puede ser extirpado con facilidad. En el restante 20% se observa infiltración a estructuras adyacentes en la cirugía.

Microscópicamente, la gran mayoría de los timomas están compuestos de una mezcla de linfocitos y células epiteliales. Los timomas predominantemente linfocíticos pueden ser confundidos con linfomas malignos, mientras los timomas puramente epiteliales pueden simular carcinoma o hemangiopericitoma.

Los datos que ayudan a establecer el diagnóstico de timoma incluyen la presencia de 2 tipos de células; una cápsula fibrosa y gruesa algunas veces calcificada; nodulos tumorales separados por tejido fibroso; espacios perivasculares ocupados por líquido proteináceo, linfocitos células sanguíneas viejas, adipocitos o tejido fibroso así como focos de diferenciación medular y formaciones pseudoglandulares en la cápsula y en el tumor. Las células epiteliales tumorales pueden ser redondas, ovales o fusiformes. Ocasionalmente, están dispuestas en racimos, pero los corpúsculos de Hassall bien definidos son raros. Por microscopía electrónica muestran tonofibrillas y desmosomas, como prueba de su derivación epitelial(25)(57).

La gran mayoría de los timomas encapsulados son curados por extirpación quirúrgica. En raras ocasiones pueden recurrir, ya sea como masa mediastinal solitaria o como masas mediastinales múltiples e implantes pleurales(14).

La variedad macroscópica infiltrativa, no puede ser extirpada completamente y a menudo mata al paciente por obstrucción de estructuras vitales. Esta variedad es designada timoma maligno en base a los aspectos macroscópicos, -- puesto que en el aspecto microscópico difícilmente difiere del tipo encapsulado(23).

Se ha enfatizado, sin embargo, que en algunos timomas -- clínicamente agresivos los aspectos citológicos son claros de una neoplasia maligna(30). Las metástasis a distancia son excepcionales, aunque han sido informados algunos casos(17).

Los timomas pueden estar asociados con una variedad de síndromes, de los cuales la miastenia gravis es la más importante. En una serie de 658 pacientes con miastenia gravis vistos en el Hospital General de Massachusetts, 56 (8.5%) tenían timoma(59). Algunos de los restantes presentaban microscópicamente un timo normal, mientras en la gran mayoría hubo hiperplasia tímica. Lo último es definido como la presencia de folículos linfoides en el timo y es independiente del tamaño de la glándula. La hiperplasia tímica -- también puede ser vista en hipertiroidismo, enfermedad de Addison, lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes(33). Raramente, la miastenia gravis se desarrolla meses o años después de la extirpación de un timoma(4).

Los timomas asociados con miastenia gravis casi siempre tienen células epiteliales de forma rechoncha (aunque lo contrario no es verdad necesariamente). La relativa proporción de células epiteliales y linfocitos no es importante. La mejor manera para predecir la presencia de miastenia gravis es hallar folículos linfoides en el tejido --

tímico adyacente o, excepcionalmente, en el timoma mismo(3).

En una larga serie informada por Wilkins y cols.(59). la sobrevivencia a 10 años para pacientes con timoma sin miastenia gravis fué de 67%, y en los que tenían timoma con -- miastenia gravis fué de 32%. La mayor parte de las muertes en el último grupo fueron debidas a crisis mistéfica. La sobrevivencia a 10 años para pacientes con timomas encapsulados sin miastenia gravis fué del 100%, y para timomas invasivos con miastenia gravis fué de 0.

Los timomas también pueden estar asociados con hipogammaglobulinemia(12% de los casos), hipoplasia eritroide(5%) y más raramente con miositis, miocarditis, dermatomiositis, lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia, enfermedad de Sjögren, mieloma múltiple, dermatitis bulosa, púrpura hiperglobulinémica y una incidencia aumentada de carcinoma(15)(18)(47).

Hay diversos tumores y condiciones tumorales a menudo diagnosticadas como timoma. Una es la designada por Castleman y cols(9). como HIPERPLASIA LOCALIZADA DE GANGLIOS LINFÁTICOS MEDIASTINALES. Son grandes masas de ganglios linfáticos, algunas veces miden 12cm. de diámetro y llegan a pesar hasta 100g. Los centros germinales son prominentes, hialinizados y con vasos sanguíneos de pared gruesa y que a menudo son interpretados como corpúsculos de Hassall. Lesiones similares han sido encontradas en el cuello, axila y retroperitoneo(54). Se cree que representan hiperplasia de ganglios linfáticos más que hamartomas de tejido linfóide.

Han sido informados muchos ejemplos del llamado TIMOMA-

GRANULOMATOSO(27);representan la enfermedad de Hodgkin de tipo nodular esclerosante que afecta al timo con una respuesta peculiar del epitelio tímico(13)(19).

Rosal y Higa han colectado 11 ejemplos de tumores endocrinos mediastinales con aspectos de tumores carcinoides(41);tres de los pacientes tenían además,las manifestaciones típicas del síndrome adenomatoso endócrino múltiple(40). Estos tumores no provienen de los linfocitos tímicos o elementos epiteliales pero sí de las células antero cromafines, las cuales probablemente se localizan en el timo mismo.

Los SEMINOMAS DEL TIMO también están separados de los timomas,aunque en ocasiones la diferenciación microscópica puede ser difícil;representan tumores germinales primarios del mediastino más bien que neoplasias tímicas(24).

Yousif D.Al-Naaman(60)y cols.hicieron una revisión de 28 pacientes con tumores mediastinales primarios,en un período de 5 años,encontraron más comunmente lesiones linforeticulares(linfomas y timomas)limitadas al mediastino anterior;también observaron su alta frecuencia en niños.

TUMORES NEUROGENICOS

Los tumores neurogénicos del mediastino pueden ser clasificados como sigue:

A.- TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

- 1.- Neuroblastoma
- 2.- Ganglioneuroblastoma
- 3.- Ganglioneuroma

B.- TUMORES ORIGINADOS DE LA VAINA NERVIOSA

- 1.- Neurilemoma
- 2.- Neurofibroma
- 3.- Schwannoma Maligno (Neurofibrosarcoma)

C.- TUMORES DE PARAGANGLIOS

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPATICO

Los tumores del sistema nervioso simpático muestran variada diferenciación celular. No puede ser hecha una marcada división en diferentes tipos, porque un tipo a menudo se mezcla con otros y pueden ocurrir diferentes grados de diferenciación en el mismo tumor. Por consiguiente es importante hacer múltiples cortes de éstos tumores.

El NEUROBLASTOMA ocurre con alta frecuencia en niños(6). Aparece en el mediastino; generalmente no es encapsulado e infiltra tejidos adyacentes. Microscópicamente, las células tumorales son un poco más grandes que los linfocitos, teñidas intensamente y pueden mostrar formación de rosetas y pequeñas áreas focales de calcificación.

El GANGLIONEUROBLASTOMA muestra un grado intermedio de diferenciación. Macroscópicamente es encapsulado y el tumor adquiere apariencia lobulada; áreas de calcificación son comunes. Microscópicamente las células tumorales son tan grandes como las del ganglioneuroma, el núcleo no se tiñe intensamente y el material citoplásmico adopta forma de telaraña que representa a la formación de dendritas por las células tumorales. La presencia de éste material entre las células tumorales es un dato diagnóstico importante.

El GANGLIONEUROMA se presenta en personas viejas y es el más común de los tres tumores. Macroscópicamente es una-

masa lisa, bién encapsulada, situada generalmente en el mediastino posterior y al corte es fibrosa y de color amarillo-grisáceo. Puede contener áreas quísticas y degeneración grasa; la necrosis no es frecuente.

Microscopicamente son observadas islas de células ganglionares, a menudo 20 ó 30 al mismo tiempo. Estas células pueden tener varios nucleos. A veces asociados con éstas células hay grandes masas de vainas no mielinizadas, las cuales son más numerosas que las células ganglionares presentes (48). Ocasionalmente se observan colecciones focales de linfocitos que no deben ser confundidos con las células inmaduras del ganglioneuroblastoma (46).

La proporción de sobrevivencia en pacientes con tumores del sistema nervioso simpático es referida directamente a la diferenciación del tumor. La extirpación adecuada cura a todos los pacientes con ganglioneuromas. El pronóstico en pacientes con ganglioneuroblastomas que contienen ambos elementos es un tanto impredecible, pero la cura no es rara. Igualmente pacientes con neuroblastoma con metástasis hepáticas pueden ser curados.

En una serie de 36 niños con tumores del sistema nervioso simpático, un 50% de sobrevivencia para 5 años fué obtenido. El neuroblastoma mediastinal en 2 pacientes y el neuroblastoma adrenal en un paciente mostraron evidencia histológica de maduración a ganglioneuroma varios años después de radioterapia (37).

Los tumores del sistema nervioso simpático pueden ocurrir en diferentes localizaciones con diversos grados de diferenciación (56).

TUMORES ORIGINADOS DE LA VAINA NERVIOSA

Stout(49) divide los tumores originados de la vaina nerviosa en 2 tipos distintos: Neurofibroma y Neurilemoma.

El NEUROFIBROMA no es encapsulado y muestra una red enmarañada por proliferación de las vainas de Schwan. Microscópicamente a menudo están presentes células en empalizada en gran número. Este tipo de tumor puede sufrir cambios malignos(31).

El NEURILENOMA es encapsulado y está constituido por tipos A y B de Antoni. El tipo A de Antoni está compuesto por bandas de células con su núcleo colocado en forma paralela. El Antoni tipo B está constituido de espacios quísticos que contienen material gelatinoso. Colecciones de macrófagos espumosos son vistos a menudo. Las neuritas están presentes solamente en la cápsula comprimida. Este tumor no es maligno.

La marcada diferenciación descrita por Stout(49) puede no ser aparente en tumores originados de la vaina nerviosa en la porción posterior del mediastino. En efecto, prácticamente todos los tumores originados de la vaina nerviosa en ésta región son tumores encapsulados.

Estos tumores crecen lentamente y a menudo son descubiertos en un examen radiológico de rutina. Es común observar en ellos degeneración grasa, hemorragia y formación quística.

Hay descritos neurilemomas que fueron completamente quísticos;tales cambios regresivos con gran crecimiento de tejido fibroso lo hacen difícil de reconocer y - se han designado a éstos como NEURILEMOMAS ANTIGUOS(2). Otros neurilemomas pueden ser muy celulares y ser confundidos con sarcomas;pero hay que recordar que practicamente no tienen actividad mitótica.

En las series de Ackerman y Taylor(2),4 pacientes - tuvieron SCHWANNOMAS MALIGNOS aparentemente originados de neurofibromas preexistentes;en tres de éstos pacientes hubo enfermedad florida de Von Recklinghausen.Cuando éstos tumores se convierten en malignos,los cambios pueden ser difícilmente perceptibles macroscopicamente; la única sugestión histológica en algunos casos es el ligero aumento en la celularidad.

Con francos cambios malignos,las células tumorales individualmente pueden ser abigarradas y ésto hace imposible reconocer al tumor maligno como originado de - un neurofibroma preexistente.En éstos casos,la presencia de enfermedad de Recklinghausen,previa biopsia, e - o la presencia de otros neurofibromas puede sugerir el diagnóstico.

El pronóstico en pacientes con tumores originados - de la vaina nerviosa es excelente con la excepción de - los Schwannomas malignos.En 10 pacientes con neurilemomas,11 con neurilemomas antiguos y 10 con neurofibromas,28 de éstos pacientes viven bien y sin evidencia - de enfermedad.De 4 pacientes con schwannoma maligno, 3 han muerto y el otro está vivo sin evidencia de tumor(2).

TUMORES DE PARAGANGLIOS

El mayor número de paragangliomas mediastinales ocurren en asociación con los cuerpos quimiorreceptores -- aórticos y por consiguiente están situados en el mediastino anterosuperior, cercano a la base del corazón(34).

Su apariencia histológica es idéntica a la de los tumores de cuerpo carotideo. Casi siempre no son funcionantes y son benignos.

Los paragangliomas funcionantes, a menudo referidos -- como feocromocitomas extraadrenales, raramente se presentan en el mediastino y la gran mayoría son benignos(11).

El diagnóstico radiológico y diferenciación de tumores neurogénicos mediastinales son posibles en la radiografía de tórax tomadas como rutina. La presencia de calcificaciones diferencia los tumores neurogénicos de otros tumores del mediastino posterior, los cuales son comunes en los tumores primarios y raras en lesiones secundarias(5).

J. Bar-Ziv y Nogrady(5) revisan la clínica y documentación radiológica de pacientes diagnosticados con neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma vistos de 1963 a 1973, con un total de 44 pacientes, en el Hospital de Montreal, Quebec, Canada. 23 de los 44 pacientes tenían tumores localizados en el mediastino con la siguiente distribución histológica: 18 casos eran neuroblastomas (6 primarios y 12 secundarios), 1 era ganglioneuroblastoma y 4 eran ganglioneuromas. Todos ellos localizados en el mediastino posterior.

Peabody(36) y colaboradores estudiaron 855 tumores mediastinales primarios seleccionados, señalados por varios autores, con respecto a los tipos más frecuentes y localizaciones más comunes. Los tumores neurogénicos fueron los más frecuentes, representando el 30% de los casos; tumores teratoides al 20%; tumores tímicos al 10.5%; tumores broncogénicos al 10%; tiroides intratorácicos al 6.9% y los quistes celómicos pericárdicos al 6.2%, del grupo anterior, el 13.7% fué histologicamente maligno.

L I N F O M A M A L I G N O

El linfoma maligno puede estar presente como una masa mediastinal anterior, superior o media, en éste orden de frecuencia(55). Representa la más común de las neoplasias de la porción media del mediastino. Puede aparecer en ésta area como una manifestación de un proceso diseminado, o puede presentarse como una enfermedad mediastinal primaria. Van Heerden y cols(55)coleccionaron 97 ejemplos de lo último;57 pacientes tenían enfermedad de Hodgkin y 61.3% de éstos sobrevivieron 5 años;la mayoría fué del tipo esclerosis nodular(8).Cuarenta pacientes tuvieron linfoma linfocítico y/o histiocítico y solamente 15% de éstos sobrevivieron 5 años.

El diagnóstico de linfoma maligno mediastinal puede ser sugerido por el aspecto radiológico, pero no puede ser hecho con certeza sin la toracotomía exploradora.La radioterapia es el tratamiento de elección.Sin embargo, hay alguna evidencia sugerente de que la enfermedad de Hodgkin, tipo esclerosis nodular, en la cual la lesión es a menudo bien circunscrita se recomienda una combinación de cirugía y radioterapia(8)(55).

Los tumores primarios linfáticos del mediastino tienen contrapartes benignas y malignas. De los linfomas - malignos la enfermedad de Hodgkin del mediastino, etapa LA tiene buen pronóstico. Los linfomas malignos mediastinales, tipo histiocítico, linfocítico y de células plasmáticas tienen mal pronóstico(43).

En una revisión de 215 tumores primarios del mediastino tratados en la clínica Cleveland por Sanford P. Benjamin y cols.(43), entre 1959 y 1969, los autores encontraron 36 tumores linfáticos(17%) con la siguiente distribución: Linfoma de Hodgkin 15 casos; linfoma histiocítico 12 casos; linfoma linfocítico 4 casos; plasmocitoma 1 caso y hamartoma linfoide angiomatoso 4 casos.

TUMORES MESENQUIMATOSOS

LIPOMAS Y LINFANGIOMAS son las 2 neoplasias mesenquimatosas benignas más comunes del mediastino. Los lipomas son con frecuencia muy grandes, están localizados por encima -- del diafragma y se extienden a ambos sitios de la cavidad pleural lo que dificulta la extirpación completa(16)(28).

También se presentan HEMANGIOMAS, HEMANGIOPERICITOMAS, -- LEIOMIOMAS y MESENQUINOMAS BENIGNOS (35). Svane y cols.(50) coleccionaron 32 casos de hemangioma cavernoso e indicaron que cuando los tumores fueron extirpados incompletamente, -- ésto usualmente no resultó en molestias adicionales.

Microscopicamente, éstos tumores consisten de espacios -- delgados separados por finos tabiques limitados por endotelio, Pueden estar presentes músculo, tejido linfoide y cristales de colesterol.

Entre los tumores mesenquimatosos malignos predominan -- los LIPOSARCOMAS Y FIBROSARCOMAS. Se han visto liposarcoma mediastinal conjuntamente con liposarcoma del muslo(2A). También se han informado RABDOMIOSARCOMAS EMBRIONARIOS de la porción superior del mediastino en niños, en cercana proximidad al timo(2A).

TUMORES METASTASICOS

Los tumores malignos metastásicos son citados solamente por su similitud clínica a la de los tumores malignos-primarios del mediastino. La confusión ocurre más a menudo cuando éstos son metástasis al mediastino del carcinoma - broncogénico. Sin embargo, muchos otros tipos de tumores malignos pueden metastatizar al mediastino y simular un tumor primario de ésta área.

Se han visto carcinomas primarios de la mama y esófago producir masas voluminosas metastásicas que semejan un tumor primario mediastinal. Los tumores testiculares son particularmente propensos a desarrollar masas mediastinales-metastásicas(2A).

El carcinoma de pulmón y varios tipos de linfoma son - la causa más común del síndrome de vena cava superior(2A).

C O N C L U S I O N E S

- 1.- En el presente trabajo se revisaron los tumores del mediastino en el material quirúrgico de 10 años y - se encontraron 40 neoplasias en un total de 92,204-biopsias y piezas quirúrgicas.
- 2.- Lo anterior nos indica una baja incidencia(0.0015%) de los mismos en el Departamento de Anatomía Patológica del Centro Hospitalario "20 de Noviembre".
- 3.- La mayoría de los tumores se encontró en pacientes del 4o. y 6o. decenio, predominando en enfermos del se xo masculino en proporción aproximada de 2:1 .
- 4.- De las neoplasias el 52.5% correspondió a tumores - malignos y el 47.5% a benignos.
- 5.- El mayor número de casos(22 o sea el 55%), se encontraron en el mediastino anterior.
- 6.- Predominaron los tumores y quistes tímicos(25%) seguidos por los linfomas(22.5%), lo cual concuerda -- con la opinión de la mayoría de los autores citados.
- 7.- Los tumores neurogénicos(5%) solamente se hallaron - en el mediastino posterior.

B I B L I O G R A P I A

- 1.- Abell, M.R.: Mediastinal Cysts, Arch. Pathol. 61:360-379, 1956.
- 2.- Ackerman, L. J., Taylor, F. H.: Neurogenous Tumors within the Thorax; a clinical pathologic evaluation of forty-eight cases, Cancer 4:669-691, 1951.
- 2A- Ackerman, L. V., Rossi, J.: Mediastinum. Surgical Pathology. Fifth Edition. Pages. 251-275. St. Louis 1974.
- 3.- Alpert, L. I., Papatestas, A., Kark, A., Osseman, R. S., Osseman, K.: A Histologic Reappraisal of the Thymus in --- Myasthenia Gravis; a correlative Study of Thymic Pathology and Response to Thymectomy. Arch. Pathol. 91:55-61, 1971.
- 4.- Azer, M. S., Zikria, B., Ford, W. B.: Myasthenia Gravis appearing after Removal of a Thymoma; Report of a Case and Review of the Literature, Am. Surg. 37:109-113, 1971.
- 5.- Har-Ziu, M. D., and Nogrady M. B. MD.: Mediastinal Neuroblastoma and Ganglioneuroma. The differentiation between primary and secondary Involvement on the Chest Roentgenogram. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 125:2:--380-390, 1975.
- 6.- Blacklock, J. W. S.: Neurogenic Tumors of the Sympathetic System in Children, J. Pathol. Bacteriol. 39:27-48, 1934.
- 7.- Bieger, R. C., McAdams, A. J.: Thymic Cysts, Arch. Pathol. 82 535-541, 1966.
- 8.- Burke, W. A., Burford, T. H., Dorfman, R. F.: Hodgkin's Disease in the Mediastinum, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 3:287-296, 1967.
- 9.- Castleman, B., Iverson, L., Menendez, V. P.: Localized Mediastinal Lymph-node Hyperplasia resembling Thymoma. -- Cancer 9:822-830, 1956.

- 10.- Chitale, A.R.: Gastric Cyst of the Mediastinum; a - distinct clinicopathological Entity. *J. Pediatr.* 75 104-110, 1969.
- 11.- Edmunds, L.H.: Mediastinal Pheochromocytoma, *Ann.-Thorac. Surg.* 2:742-751, 1966.
- 12.- Braklis, A.J., Griscom, N.T., McGovern, J.B.: Bronchogenic Cysts of the Mediastinum in Infancy. *N. Engl. J. Med.* 281:1150-1155, 1969.
- 13.- Fechner, R.E.: Hodgkin's Disease of the Thymus. *Cancer* 23:16-23, 1969.
- 14.- Fechner, R.E.: Recurrence of noninvasive Thymomas; Report of four cases and Review of the Literature *Cancer* 23:1423-1427, 1969.
- 15.- Goldstein, G., Mackay, I.R.: *The Human Thymus*, St. Louis, 1969, Warren H. Green, Inc.
- 16.- Gremmel, H., Rotthoff, F., Willmann, K.H.: Intrathorakale Lipome. *Thorax Chirurgie* 6:75-85, 1958.
- 17.- Guillan, R.A., Zelman, S., Smalley, R.L., Iglesias, P.A. Malignant Thymoma associated with Myasthenia gravis, and Evidence of extrathoracic Metastases; an - Analysis of published Cases and Report of a case. *Cancer* 27: 823-830, 1971.
- 18.- Hirst, E., Robertson, T.I.: The Syndrome of Thymoma- and erythroblastopenic Anemia; a Review of 56 cases including 3 cases Reports. *Medicine* 46:225-264, - 1967.
- 19.- Katz, A., Lattes, R.: Granulomatous Thymoma or Hodgkin's Disease of Thymus? A clinical and histologic Study and a reevaluación. *Cancer* 23:1-15, 1969.
- 20.- Laipply, T.C.: Cysts and Cystic Tumors of the Mediastinum. *Arch. Pathol.* 39:153-161, 1945.

- 21.- Laipply, T.C., Shipley, R.A.: Extragenital Choriocarcinoma in the Male, Am.J.Pathol.21:921-933,1945.
- 22.- Lambert, A.V.S.: Etiology of thin-walled Thoracic — Cysts.J.Thorac.Surg.10:1-7,1940.
- 23.- Lattes, R.: Thymoma and other Tumors of the Thymus;— an analysis of 167 Cases.Cancer15:1224-1260,1962.
- 24.- Levine, G.D.: Primary Thymic Seminoma, a Neoplasm ultrastructurally similar to testicular Seminoma and distinct from epithelial Thymoma.Cancer 30:729-741, 1973.
- 25.- Levine, G.D., Bensch, K.G.: Epithelial Nature of spindle-cell Thymoma;an ultrastructural Study.Cancer 30 500-511,1972.
- 26.- Idliss, W.I., McDonald, J.R., Clagett, O.T.: Pericardial Celomic Cysts and Pericardial Diverticul;a concept- of Etiology and Report of Cases.J.Thorac.Surg.20:— 494-504,1950.
- 27.- Lowenhaupt, E., Brown, R.: Carcinoma of the Thymus of- Granulomatous Type. Cancer 4:1193-1209,1951.
- 28.- McCorkle, R.G., Koerth, C.J., Donaldson, J.M., Jr.: Tho- racic Lipomas.J.Thorac.Surg. 9:568-582,1940.
- 29.- Maier, H.C.: Bronchiogenic Cysts of the Mediastinum. Ann.Surg.127:476-502,1948.
- 30.- Minkowitz, S., Salomon, L., Nicastri, A.D.: Cytologica- lly malignant Thymoma with distant Metastasis.Cancer 21:426-433,1968.
- 31.- Oberman, H.A., Abell, M.R.: Neurogenous Neoplasms of - the Mediastinum.Cancer 13:882-898,1960.
- 32.- Oberman, H.A., Idboke, J.H.: Malignant Germinal Neoplasms of the Mediastinum. Cancer 17:498-507,1964.

- 33.- Okabe, H.: Thymic Lymph Follicles; a Histopathological Study of 1356 Autopsy Cases. Acta Pathol. Jap. 16: 109-130, 1966.
- 34.- Pachter, M.R.: Mediastinal nonchromaffin Paraganglioma, a clinicopathological Study based on eight cases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 45:152-160, 1963.
- 35.- Pachter, M.R., and Lattes, R.: Mesenchymal Tumors of the Mediastinum. Cancer 16:74-94, 95-107, 108-117, -- 1963.
- 36.- Peabody, J.W., Jr., Strug, L.H., Rives, J.D.: Mediastinal Tumors: a Survey of modern Concepts in Diagnosis and Management. Arch. Int. Med., 93:875-890, 1954.
- 37.- Perez, C.A., Vietti, T., Ackerman, L.V., Eagleton, M.D., Powers, W.E.: Tumors of the sympathetic nervous System in Children; an Appraisal of treatment and Results. Radiology 88:750-760, 1967.
- 38.- Ratnesar, P.: Unilateral cervical thymic Cyst, J. Laringol. Otol. 85:293-298, 1971.
- 39.- Recondo, J., Libelitz, H.I.: Mediastinal extragonadal-germ cell Tumors. Urology. 11:4:369-375, 1978.
- 40.- Rosai J., Higa, E., Davie, J.M.: Mediastinal endocrine-Neoplasm in Patients with multiple endocrine Adenomatosis; a previously unrecognized Association. Cancer 29:1075-1083, 1972.
- 41.- Rosai, J., Higa, E.: Mediastinal endocrine Neoplasm of probable Thymic Origin, related to Carcinoid Tumor; - clinicopathologic study of 8 Cases. Cancer 29:1061-1074, 1972.
- 42.- Rusby, N.L.: Dermoid Cysts and Teratomata of the Mediastinum; a Review. J. Thorac. Surg. 13:169-222, 1944.
- 43.- Sanford P.; Laurence J. McCormack, Donald B., Groves, L.: Primary lymphatic Tumors of the Mediastinum. Cancer, 30:708-712, 1972.

- 44.- Schlumberger, H.G.: Teratoma of the anterior Mediastinum in the group of military Age; a Study of sixteen cases, and a Review of Theories of Genesis. Arch. Pathol. 41:398-444, 1946.
- 45.- Schlumberger, H.G.: Tumors of the Mediastinum. In --- atlas of tumor Pathology. Sec. V, Fasc. 18, Washington, - D.C., 1951, Armed Forces Institute of Pathology. Pages. 9-10.
- 46.- Schweiguth, O., Mathey, J., Renault, P., Binet, J.P.: In-- tratoracic neurogenic Tumors in Infants and Children a study of forty Cases. Am. Surg. 150:29-41, 1959.
- 47.- Souadjian, J.V., Silverstein, M.N., Titus, J.L.: Thymoma and Cancer. Cancer 22:1221-1225, 1968.
- 48.- Stout, A.P.: Ganglioneuroma of the sympathetic Ner-- vous system, Surg. Gynecol. Obstet. 84:101-110, 1947.
- 49.- Stout, A.P.: Tumors of the peripheral nervous System. In Atlas of Tumor Pathology. Sect. II, Fasc. 6, Washing-- ton, D.C. 1949, Armed Forces Institute of Pathology.
- 50.- Suane, H., Ottosen, P.: Cavernous Haemangioma of the - Mediastinum; a rare Tumour Form, Acta Chir. Scand. 118: 405-408, 1960.
- 51.- Symeonides, A.: Zur Frage der extragenitalen terato-- genen Chorionepitheliome und der chorionepithelio-- mähnlichen geschwülste. Zentralbl. allg. Pathol. 62:177 186, 1935.
- 52.- Teilmann, I., Kassis, H., Pietra, G.: Primary germ cell-- Tumor of the anterior Mediastinum with Features of-- endodermal sinus Tumor. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 70:267-278, 1967.
- 53.- Trites, A.E.W.: Thyrolipoma, Thymolipoma and pharyn-- geal Lipoma; a Syndrome. Can. Med. Assoc. J. 95:1254 --- 1259, 1966.
- 54.- Tung, K.S.K., McCormack, L.J.: Angiomatous lymphoid Ha-- martoma. Cancer 20:525-536, 1967.

- 55.- Van Heerden, J.A., Harrison, E.G., Jr., Bernatz, P.E., Kiely, J.M.: Mediastinal Malignant Lymphoma. *Chest*. 57:518-529, 1970.
- 56.- Wahl, H.R., Craig, P.E.: Multiple Tumors of the sympathetic nervous System. *Am.J.Pathol.* 14:797-808, 1938.
- 57.- Watanabe, H.: A pathological Study of Thymomas. - *Acta.Path.Jap.* 16:323-358, 1966.
- 58.- Wenger, M.E., Dines, D.E., Ahmann, D.L., Good, C.A.: Primary mediastinal Choriocarcinoma. *Mayo Clin.Proc.* 43:570-575, 1968.
- 59.- Wilkins, E.W., Jr., Edmunds, L.H., Jr., Cattleman, B.: -- Cases of Thymoma at the Massachusetts General Hospital. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 52:322-330, 1966.
- 60.- Yousif D.Al-Naaman, Mohamads.Al-Ani, and Muayyad M. Al Omeri.: Primary mediastinal Tumours. *Thorax*. 29: 475-482, 1974.