

112354



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**NEOPLASIAS EPITELIALES DEL TIMO: ESTUDIO DE LA  
PRESENTACIÓN CLÍNICA, PATRÓN HISTOLÓGICO  
Y ACTIVIDAD PROLIFERATIVA**

**Correlación de la clasificación de la Organización Mundial de la  
Salud y de marcadores de proliferación celular PCNA y Ki 67 con  
etapa clínica y sobrevida de neoplasias epiteliales del timo  
(NET)**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**P R E S E N T A:**

**DR. HUGO RAÚL CASTRO SALGUERO**

**ASESOR. „**

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**



**INCMNSZ**

**MÉXICO, D F**

**2002**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

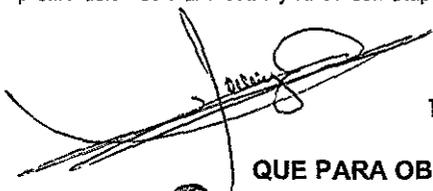
**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

**Neoplasias Epiteliales del Timo: Estudio de la presentación clínica, patrón histológico y actividad proliferativa**

Correlación de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y de marcadores de proliferación celular PCNA y Ki-67 con etapa clínica y sobrevida de neoplasias epiteliales del timo (NET)



**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**



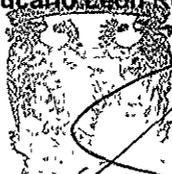
**INCMNSZ**

**INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.**

**PRESENTA:**

**Dr. Hugo Raúl Castro Saiguero**

**Asesor: Dr. Eucario León Rodríguez**



**México, D. F.**

**2002**

**DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.**

*A la inmensa mayoría*

**Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el Gobierno de México, a través del Instituto Mexicano de Cooperación Internacional (IMEXCI) de la Secretaría de Relaciones Exteriores**

## INDICE

I.	<b>Resumen</b>	5
II.	<b>Marco teórico</b>	6
III.	<b>Justificación</b>	25
IV.	<b>Objetivos</b>	26
V.	<b>Material y métodos</b>	27
VI.	<b>Resultados</b>	29
VII.	<b>Discusión</b>	36
VIII.	<b>Conclusiones</b>	42
VIII.	<b>Bibliografía</b>	43

## Neoplasias Epiteliales del Tímo: Estudio de la presentación clínica, patrón histológico y actividad proliferativa

Correlación de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de marcadores de proliferación celular (MPC) PCNA y Ki-67 con estadio y sobrevida de neoplasias epiteliales del tímo (NET)

Castro H\*, Gamboa A\*\*, Bornstein L\*\*, De La Garza L\*\*\*, Leon E\*

Departamento de Oncología Médica\*, Departamento de Patología\*\*, Departamento de Cirugía\*\*\* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran

**Introducción.** Las NET son infrecuentes. El principal factor pronóstico para sobrevida es la etapa clínica (EC) y el valor de la clasificación histológica es controversial. Los MPC como indicadores del comportamiento biológico del tumor no han sido ampliamente estudiados.

**Material-métodos.** Se revisaron 22 registros de pacientes NET entre 1982-2000. Se analizaron edad, miastenia gravis (MG), EC, tipo histológico por OMS, MPC inmunohistoquímicos (PCNA y Ki-67) expresados en porcentajes (14 casos) recaída y sobrevida global.

**Resultados:** La edad promedio 47 años (24 - 75), 16 masculinos y 6 femeninos (M: F 2.6:1). Tipo A seis casos (27%); EC I:2, EC II:2 y EC III:2, AB cuatro (18%), EC I 1, EC II:2, EC III 1, B1 un caso (4.5%); EC II 1, B2 seis (27%), EC I. 3, EC III:2, ECIV:1, B3 y C -carcinoma tímico-cinco (23%), EC IV.5. Los valores medios de PCNA para los tipos A, AB, B2 y B3, C fueron: 6%, 5%, 6.5% y 12.5% y para Ki-67, 7.25%, 5.7%, 6% y 14.24% respectivamente.

En 74% la manifestación inicial fue MG. En 16 pacientes (74%) se logró resección completa del tumor, en cinco (23%) parcial y en uno (4.5%) biopsia. En once casos (50%) fue del tumor encapsulado y en diez (45%) extendida (pericardio y pulmón). Seis (27%) recibieron radioterapia postoperatoria. La media de seguimiento fue 58 meses (12 - 228). De 21 pacientes sometidos a tratamiento definitivo 18 alcanzaron remisión completa, 12 están vivos y sin evidencia de enfermedad. Tres murieron en el periodo perioperatorio por complicaciones de MG (EC II.2, EC IV:1) y 3 de otras causas. Tres pacientes (14%) con carcinoma recurrieron a los 24, 41 y 61 meses. La sobrevida estimada a cinco años fue 86%. Factores pronósticos de recaída fueron la EC (I, II, III vs IV  $p = 0.001$ ) y el carcinoma (A, AB, B1, B2 vs B3, C  $p = 0.008$ ), mientras la EC IV (0.05) y la edad menor a 60 años ( $p = 0.03$ ) fueron para sobrevida global; sexo, MG y MPC no fueron significativos.

**Discusión:** En esta serie se encontró mayor incidencia de MG y de proporción M:F que la reportada. La radioterapia postoperatoria en resecciones parciales logra resultados similares a los de la resección completa. Aunque la clasificación de OMS es pronóstica, es laboriosa y difícil de reproducir. Una clasificación más práctica sería dividirlo en no invasor e invasor.

## Marco teórico.

### Histogénesis

El timo es un órgano trascendente en la maduración de los linfocitos T, y su función parece autolimitada ya que posterior a la pubertad comienza a involucionar hasta casi desaparecer en la mayoría de los individuos

El comienzo del desarrollo del timo es marcado por tubos epiteliales que crecen en el mesénquima del endodermo de la tercera y parte de la cuarta, bolsas faríngeas, a uno y otro lados del cuerpo. Estos tubos de endodermo se transforman en cordones sólidos que se ven desplazados hacia abajo en el tórax y pierden la conexión con los sitios de origen, en esta etapa el timo se asemeja a una glándula endocrina que consiste en cordones de células epiteliales, que después presentan ramificaciones laterales correspondientes al centro (médula) de los lóbulos, disposición que más adelante cambia. Los grupos de células epiteliales de la médula adquieren la disposición característica de "remolinos" concéntricos, llamados corpúsculos tímicos (de Hassal).<sup>20</sup> La presencia de estas estructuras, cuyas células aplanadas presentan tendencia a cierto grado de queratinización, es una característica singular que generalmente permite reconocer un corte del timo. Sin embargo, su importancia funcional no se ha dilucidado y es actualmente motivo de controversia. Dentro del timo pueden encontrarse, además, macrófagos, células dentríticas, pocos neutrófilos eosinófilos, linfocitos B y células mioides diseminadas (de tipo muscular) que son de especial interés debido a que están relacionadas con la miastenia gravis (MG).<sup>21, 28, 53</sup> La mayor parte de las células epiteliales restantes queda dispuesta en forma de una red laxa y extensa de células reticulares epiteliales, cuyas prolongaciones citoplasmáticas están interconectadas por desmosomas. El mesénquima correspondiente da origen a una capa delgada que envuelve a cada lóbulo del órgano, mientras que delgados tabiques lo subdividen en lóbulos incompletos. La parte central de cada lóbulo se continua con la de los demás, aunque un lóbulo seccionado en forma paralela a su superficie externa de ésta quizá parezca estar rodeado totalmente por los tabiques.<sup>28</sup> Al iniciarse la involución del timo es factible que se acumulen adipocitos en dichos tabiques.

El timo completamente desarrollado tiene forma piramidal, está bien encapsulado y se compone de dos lóbulos fusionados. Las extensiones fibrosas de la cápsula dividen cada lóbulo en numerosos lobulillos, cada uno de los cuales tiene una cubierta cortical externa que encierra la médula.<sup>53</sup> Al momento del nacimiento el timo pesa entre 10 y 35 gramos y crece en tamaño hasta la pubertad, cuando logra un peso máximo de 20 a 50 gramos. Posteriormente, sufre atrofia progresiva hasta pesar solo 5 a 25 gramos en los ancianos.<sup>59</sup> Esta involución se acompaña de la sustitución del parénquima tímico por tejido fibrograso. La tasa de crecimiento del timo en el niño y de involución en el adulto es muy variable, lo que hace difícil determinar el peso adecuado a cada edad.

### Histología del Timo:

Hacia la semana doce de gestación, la población de timocitos de cada lóbulo no está distribuida de manera uniforme, sino que se concentra hacia los bordes que se adosan a la cápsula o los tabiques. La parte periférica de cada lóbulo recibe el nombre de corteza, y se tinte de color oscuro a causa de su población densa de linfocitos T en desarrollo. La mayor parte de los timocitos de la corteza son linfocitos pequeños y compactos que llevan los marcadores CD1<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup> y CD3<sup>+</sup> así como CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>.<sup>20, 21</sup> La región central del lóbulo es la médula y se tinte de color más pálido. La población de linfocitos en desarrollo de la corteza está suspendida en amplios espacios entre las células reticulares epiteliales, y constituye una mezcla de timocitos en etapas diversas de maduración y diferenciación. Estas células tienen escaso citoplasma contorno oval y fusiforme, apareciendo los septos fibrosos que contienen los vasos sanguíneos. La médula tiene relativamente pocos linfocitos, que se parecen a los que se encuentran en la circulación periférica, siendo por ello ligeramente mayores que los linfocitos corticales y pueden

dividirse fundamentalmente en linfocitos CD4<sup>+</sup> (T4) y CD8<sup>+</sup> (T8), con sus respectivos precursores<sup>21</sup>

Posteriormente el timo experimenta la infiltración de macrófagos y células dentríticas del estroma, y la mayor parte de las segundas quedan confinadas a la médula interna. A diferencia de lo que ocurre en los ganglios linfáticos, se trata de un órgano al que no llegan vasos linfáticos y en consecuencia, tampoco linfa. Sin embargo, posee vasos linfáticos eferentes por los que salen el líquido intersticial y las proteínas eferentes.

Los vasos sanguíneos que riegan la corteza del timo son exclusivamente capilares. Las arterias tímicas que nacen de las arterias torácicas internas y tiroideas inferiores, entran en la médula del timo y se dividen en arteriolas que se distribuyen en la unión corticomedular, aquí se vacían en vénulas medulares. La sangre sale del timo por las venas tiroideas inferiores, torácicas internas y tronco venoso braquiocefálico izquierdo<sup>103</sup>

### Fisiología del Timo:

La corteza del timo constituye una fuente de linfocitos T a lo largo de toda la vida, pero presenta mayor actividad durante la etapa fetal y comienzo de la extrauterina. A diferencia de lo que ocurre en ganglios linfáticos y bazo, en que casi no hay tejido linfático, si se cría a un animal en un ambiente totalmente libre de gérmenes, el timo produce linfocitos de manera continua y con una velocidad que no resulta afectada por las concentraciones de antígenos o el número de linfocitos de la sangre periférica. En otras palabras; el timo produce células T en forma autónoma. De hecho, las células T que salen del timo son tantas que podrían reponer la población entera de linfocitos de la sangre cada seis horas<sup>21</sup>

En ciertos aspectos, corteza y médula del timo parecen funcionar independientemente una de otra. Las células madres linfoides que se generan en la médula ósea entran en el timo, por las paredes de los vasos sanguíneos situados en la zona externa de la corteza del timo. Al proliferar y diferenciar su descendencia ésta pasa de la porción externa a la interna de la propia corteza. Las células T así producidas dejan el área circunvecina de la corteza, por las vénulas de la unión corticomedular, sin tener que entrar en la médula del timo. Por otra parte, es evidente que los timocitos característicos de la médula corresponden al fondo de linfocitos T recirculantes y se intercambian sin restricciones con los de otros órganos linfáticos. Las células T formadas en la corteza del timo no regresan a ésta después de dejarla, mientras que los linfocitos T inmunocompetentes recirculantes pueden entrar en la médula, en especial después de la activación de las células T<sup>105</sup>

Es poco frecuente que haya plasmacitos en la corteza del timo. Esto se debe a que los linfocitos B presentes en ellas se encuentran en un medio desprovisto de antígenos, en el que es improbable que ocurra su activación. Sin embargo, cuando las células B llegan a entrar a la médula del timo, es posible su activación y transformación en plasmacitos<sup>115</sup>

### Hormonas del timo

Las células epiteliales del timo producen factores difundibles que son capaces de dirigir la diferenciación de los linfocitos T. Estos factores, llamados hormonas tímicas, se producen en las células reticulares epiteliales del timo y son importantes porque los linfocitos T se diferencian a partir de sus células progenitoras bajo su influencia. Estas hormonas son los polipéptidos timopoyetina y la timosina  $\alpha$ -1. Estas dos sustancias inducen rápidamente la expresión de los marcadores de superficie de los linfocitos T en los precursores de estas células<sup>21</sup>

Las predecesoras de las células T necesitan pasar por el timo para presentar inmunocompetencia, porque la diferenciación de las células T se fomenta mediante la interacción directa con las células reticulares epiteliales y su proximidad estrecha con los macrófagos

estromales. En consecuencia, este procesamiento en el micro ambiente tímico se considera como una etapa importante de la diferenciación de las células T

## Tumores epiteliales del timo

Los tumores de mediastino constituyen una entidad infrecuente en la práctica diaria y dentro de este grupo, los tumores del timo constituyen los más frecuentes del mediastino anterior en adultos (Fig 1)<sup>94</sup>

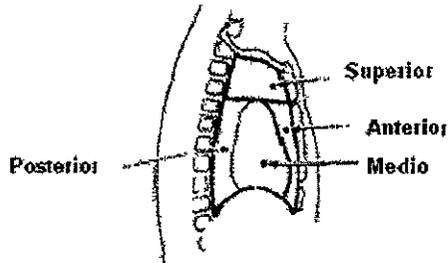


Figura 1 Anatomía del mediastino

El timo es un órgano con origen mixto, ectodérmico-endodérmico y desde la vida embrionaria contiene elementos linfoides además de epiteliales (estroma epitelial), por lo que puede desarrollar una amplia variedad de tumores, sin embargo; los únicos que surgen de elementos tímicos son el timoma, el carcinoma tímico, el timolipoma y el carcinoide tímico, mientras que los linfomas y tumores germinales no son propiamente neoplasias del timo<sup>6, 43, 117</sup>

## Presentación clínica

Los timomas afectan a hombres y mujeres por igual. La mayoría de los pacientes son mayores de 40 años y con el 70% de los casos ocurriendo en la quinta a séptima década de la vida<sup>1, 4</sup>

Los síntomas se encuentran en clara relación con la malignidad de la neoplasia, y en el caso específico de los timomas, en el 33% al 50% de los pacientes el diagnóstico se efectúa estando el paciente asintomático, como hallazgo de un control radiológico, en un tercio de los casos existen síntomas locales (tos, disfagia, disnea, dolor torácico e infecciones respiratorias recurrentes y menos frecuentemente síndrome de vena cava superior o síndrome de Homer); y en el otro tercio, el diagnóstico se hace durante la evaluación de un paciente con MG<sup>35, 44, 46</sup>

La anomalía tímica más frecuente en los timos de pacientes con MG es la hiperplasia folicular tímica (centros germinales dentro del timo que no producen su crecimiento) Síndromes paraneoplásicos menos frecuentes incluyen aplasia pura de serie roja e hipogamaglobulinemia<sup>61, 101</sup> Se sabe que el 20% de los timomas desarrollaran una segunda neoplasia y el 5% tienen desórdenes endocrinos coexistentes

En lo que se refiere al tamaño de los timomas, pueden ser desde pocos milímetros hasta 30 centímetros o más. El timo en su envejecimiento normal sufre infiltración grasa después de los 40 años, así la detección de los timomas mejora en la población de mayor edad<sup>86</sup>. En los pacientes más jóvenes, el tejido tímico residual normal puede manifestarse como un nódulo de tejido blando en el mediastino anterior, por eso un diagnóstico preciso por imagen en los timomas pequeños es más difícil<sup>93</sup>

Los criterios de malignidad del timoma más aceptados y comprobados por todas las series, están en relación con la capacidad de invadir y producir metástasis más que en aspectos morfológicos<sup>64, 74, 86, 109, 117</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Métodos diagnósticos

La radiografía de tórax antero-posterior y lateral y la tomografía axial computada (TAC) suelen ser suficientes para el diagnóstico de sospecha y evaluación de los timomas

En general, los timomas en la radiografía de tórax muestran contornos irregulares con localización central y que deforma el contorno normal del mediastino, habitualmente proyectándose hacia uno de los dos hemitórax, sobre el hilio pulmonar, la arteria pulmonar, o deformando la silueta cardiaca, pudiendo contener calcificaciones hasta en un 20% de los casos. En la proyección lateral su localización retroesternal es fundamental <sup>118</sup>

La tomografía computarizada (TC) es el estudio de imagen de elección de las masas mediastínicas. Proporciona información de la localización anatómica precisa, su relación con las estructuras vecinas y de los valores de atenuación del tejido. La TC es a menudo recomendada cuando se sospecha timoma clínicamente pero no se detecta en la radiografía o cuando se investiga la presencia y/o grado de invasión.

La TC en los timomas revela una masa de tejidos blandos homogénea, localizada en la región del timo, y relacionada estrechamente a la raíz de la aorta y la arteria pulmonar. La lesión puede estar parcial o completamente rodeada por grasa mediastinal anterior, o puede reemplazarla en su totalidad. La masa generalmente se proyecta a un lado de la línea media y con menos frecuencia presenta crecimiento bilateral. Después de la administración de contraste, los timomas pueden realizarse homogéneamente o mostrar focos de baja atenuación debido a necrosis y hemorragia (40% de los casos). La presencia de un plano graso alrededor de tumor sugiere que el timoma es maligno <sup>95, 108, 113</sup>

Los hallazgos en la TC que son compatibles con timoma invasor incluyen: adenopatías en el mediastino, infiltración tumoral de órganos adyacentes (pulmón, pericardio y corazón) o de estructuras vasculares, implantes pleurales, metástasis pulmonares<sup>95</sup> o encajonamiento de vasos <sup>18</sup>. La obliteración de los planos grasos mediastínicos o la mala delimitación entre el tumor y las estructuras adyacentes son solo sugerentes de invasión <sup>5</sup>

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una excelente modalidad de imagen en la detección y caracterización de las masas del mediastino así como en la relación con estructuras adyacentes. La RMN también puede descartar invasión vascular y puede valorar el estado de los injertos vasculares una vez que éstos han sido colocados. La mayoría de los timomas son masas heterogéneas de intensidad de señal mayor que el músculo esquelético en las secuencias en T1 y demuestra una intensidad mayor en las imágenes en T2 <sup>73, 95</sup>. En esta serie la RMN no fue utilizada.

## Diagnóstico

El diagnóstico diferencial adecuado de una masa del mediastino anterior debe reflejar una cuidadosa consideración de la historia clínica, examen físico, resultados del laboratorio y hallazgos radiográficos. El diagnóstico de timoma se sospecha generalmente basado en la información clínica, y apoyado en hallazgos de estudios de imagen. El diagnóstico quirúrgico y el tratamiento del timoma son hechos simultáneamente con biopsia-extirpación. La biopsia por aspiración de aguja fina para el estudio citológico ha sido también usada con éxito <sup>97</sup>. La aspiración con aguja fina no está indicada si el tumor puede ser resecado de entrada.

La mediastinoscopia expone de manera adecuada mediastino superior, medio y el mediastino posterior. El diagnóstico se obtiene en el 95% a 100% de los casos. La toracotomía está indicada cuando se presenta el tumor con derrame pleural extenso, pero las técnicas de video toracoscopia la han suplantado alcanzando 100% de efectividad en el diagnóstico <sup>9</sup>

El diagnóstico diferencial comprende los linfomas y los tumores de células germinales. Los marcadores séricos inmunohistoquímicos distinguen ambas entidades<sup>13</sup>

### Estadio

El estadio de los timomas se basa en la extensión anatómica (determinada por el cirujano) y la histopatológica (determinada por el patólogo). Definir la extensión local, regional y a distancia es más importante que clasificar los tumores como benignos o malignos. El sistema más utilizado es el propuesto por Masaoka y colaboradores en 1981<sup>71</sup> (tabla 1).

Tabla 1. Estadificación de los timomas por Masaoka	
<p>Estadio I</p> 	<p>Macroscópicamente completamente encapsulado, microscópicamente sin invasión capsular. Representa el 40% de los casos. La sobrevida a 10 años: de 86% a 100%.</p>
<p>Estadio II</p> 	<p>Invasión microscópica dentro de la cápsula (IIA) o macroscópica dentro de la grasa mediastínica o pleural. Representa el 14% de los casos. Sobrevida a 10 años: de 60% a 84%.</p>
<p>Estadio III</p> 	<p>Invasión macroscópica dentro de los órganos vecinos; ej: pericardio, grandes vasos o pulmón. Representa el 34% de los casos. Supervivencia a 10 años = 21% a 77%.</p>
<p>Estadio IVA</p> 	<p>Diseminación pleural o pericárdica. Representa el 9% de los casos. Sobrevida a 10 años = 26% - 47%.</p>
<p>Estadio IVB</p> 	<p>Metástasis linfáticas o hematógenas. Representa el 3% de los casos. Sobrevida a 10 años: 8 a 20%.</p>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Características patológicas macroscópicas

Se puede encontrar tejido tímico en cualquier localización del cuello al diafragma. La mayoría de los timomas se localizan en el mediastino anterior, en estrecha relación con el pericardio y los grandes vasos. Los tumores tímicos son masas típicamente esféricas u ovoides que tienen superficies lisas y lobuladas que pueden deformar la glándula.<sup>76, 99</sup>

Al corte la lesión es gris-rosácea. El tumor forma lóbulos separados por bandas fibrosas microscópicamente visibles que se extiende de la cápsula al interior del tumor. Se ven cambios quísticos con frecuencia, y los quistes individuales varían de tamaño.<sup>14, 19</sup> La necrosis puede presentarse pero, no indica necesariamente malignidad.<sup>23</sup>

Los timomas encapsulados pueden estar adheridos a estructuras mediastinales: pleura y pared torácica. Sin necesariamente infiltrarlas. Aproximadamente un tercio de los timomas son invasores y se diseminan por contiguidad a pleura (30%), pericardio (25%), pulmones (8%), nervio laríngeo recurrente (4%) y menos frecuente a los grandes vasos. En solo 5% se detectan metástasis extratorácicas (hígado, hueso, ganglios linfáticos, riñones).<sup>18</sup>

### Histopatología.

La clasificación histológica de las NET es objeto de controversia y debate. Verley y Hallman propusieron tomar en cuenta la arquitectura del tumor, diferenciación celular y tipo celular predominante.<sup>114</sup> Rosal, Lewis<sup>62</sup> y Bernatz<sup>7</sup> clasificaron el tumor sobre la base del tipo de célula que predomina en el microscopio de luz con las tinciones usuales, las características de las células epiteliales (redondas, fusiformes y mixtas) y la presencia o ausencia de infiltración linfocitaria. Si más de las dos terceras partes del tumor son linfocitos o células epiteliales, estos se clasifican como linfocítico o epitelial respectivamente. Si los dos tipos celulares están presentes en la misma cantidad, el tumor se denomina mixto o linfopitelial. Esta clasificación se conoce como descriptiva tradicional (tabla 2) y en ambas series las neoplasias de predominio cortical se asociaron con invasión y peor pronóstico (tabla 3).

**Tabla 2.** Clasificación descriptiva tradicional de los timomas<sup>62</sup>

---

Timoma (encapsulado o invasor)
Timoma predominantemente linfocítico
Más de dos tercios de células linfocíticas
Timoma predominantemente cortical
Más de dos terceras partes de células epiteliales
Timoma mixto (linfocítico y epitelial)
Aproximadamente igual número de linfocitos y células epiteliales
Timoma de células fusiformes
Predominantemente epitelial con células fusiformes
Carcinoma tímico

---

En 1985 Marino y Müller-Hermentink<sup>69</sup>, Kirchner y Müller-Hermentink<sup>48</sup> y Kirchner<sup>47</sup> propusieron una nueva clasificación histológica, sobre la base del área del timo en que se acentuaba el tumor, dividiéndolos en cortical, (originados en la corteza tímica), medular (originados en las regiones medulares del timo) y mixto en ambas. Posteriormente, esta clasificación fue revisada y subdividida en: medular, mixto, predominantemente cortical y cortical, también se incluyeron los carcinomas tímicos bien y mal diferenciados.

**Tabla 3** Correlación clínico patológica de timomas y carcinomas tímicos

Clasificación	No de pacientes	Subgrupos (%) del total	Comentarios
	200		SLE** 10 años (%)
Verley y Hallman <sup>114</sup>		Tipo I. células ovasales y fusiformes (30)	75
		Tipo II rico en linfocitos (30)	75
		Tipo III epiteliales diferenciado (33)	50
		Tipo IV epiteliales no diferenciados, equivalente a carcinoma tímico (7)	0
Bernatz <sup>7</sup>	283		SLE 15 años (%)
		Predominio linfocítico (25)	90
		Mixto (43)	80
		Predominio epitelial (25)	50
Müller-Hermentink <sup>69</sup>	58	Células fusiformes (6)	100
			SLE Subgrupo con invasión
		Cortical (43)	67 (%)
		Predominio cortical (8)	
NR*		Mixto común (36)	
		Medular (5)	
		Mixto predominante (8)	
		Carcinoma Tímico	X SG*** en meses
NR		Bajo grado Células escamosas queratinizantes, escamoso basaloide, mucoepidermoide	25 4
		Alto grado Linfopiteliales, células pequeñas, células grandes anaplásicas, células claras sarcomatoide	11 3

NR\* = no reportado SLE\*\* = sobrevida libre de enfermedad X SG\*\*\* = media de sobrevida global

Se consideran a las formas mixtas y medulares de mejor pronóstico y a las corticales y predominantemente corticales con mayor potencial invasor y peor pronóstico. En los primeros reportes la histología correlacionaba con la etapa pero no quedaba claro si era un factor independiente para supervivencia global (tabla 3)

Desde que se publicó esta clasificación se han polarizado las opiniones entre los patólogos, por un lado aquellos que sostienen que el aspecto microscópico de los timomas es heterogéneo e impredecible y esto hace difícil establecer las bases para una clasificación<sup>107</sup>, sugiriendo que la invasión capsular y a distancia son las únicas condiciones que los patólogos deben reconocer y reportar, ya que cualquier subtipo histológico tiene potencial de invadir y dar metástasis a distancia. Otra clasificación basada en el grado de diferenciación los divide en timoma, timoma atípico y carcinoma tímico, que permite acomodar a las distintas histología de acuerdo al nivel de diferenciación hacia el tejido tímico normal. Macroscópicamente las NET se dividen en bien encapsulados, invasores (incluyendo implantes pleurales y pericárdicos) y metastásicos (pulmones, ganglios linfáticos y sitios extratorácicos)<sup>106</sup> (tabla 4)

**Tabla 4.** Clasificación de los timomas basado en su nivel de diferenciación<sup>53</sup>

Timoma
Neoplasia epitelial tímica bien diferenciada
Timoma atípico
Neoplasia epitelial moderadamente diferenciada
Carcinoma tímico
Neoplasia epitelial tímica mal diferenciada

En contraposición Muller-Hermentink<sup>38</sup>, sostiene que la heterogeneidad no es infinita y que hay patrones citológicos y de crecimiento reproducibles, que semejan subgrupos normales de células epiteliales tímicas y sobre esta base proponen una clasificación morfológica-funcional (tabla 4), y

establecen una correlación entre invasión y resultados clínicos entre los timomas corticales (con potencial invasor y para dar metástasis), medulares y mixtos (siempre benignos)

**Tabla 4** Clasificación cortico-medular Muller-Hermenlink<sup>36</sup>

Timoma medular	Células epiteliales monofásicas fusiformes usualmente con pocos linfocitos
Timoma mixto	Dos componentes células fusiformes como las del timoma medular, con áreas ricas en linfocitos "corticales"
Timoma predominantemente cortical	Apariencia "organoide" que contiene áreas ricas de linfocitos y células epiteliales "corticales", casi siempre con islas medulares
Timoma cortical	Células epiteliales pálidas grandes con nucleolos pequeños-medianos vesiculares y redondos, con moderado número de células linfoides
Carcinoma tímico bien diferenciado	Arquitectura lobular parecida al timoma cortical pero, con pérdida de la diferenciación 'organoide', células epiteliales con patrón de crecimiento sólido leve a moderada atipia, algunas mitosis y pocos linfocitos
Carcinoma Tímico mal diferenciado	Atipia severa, múltiples mitosis y abundantes linfocitos

Esta clasificación se basa en las siguientes observaciones<sup>78</sup>

- 1 Los tumores benignos (medulares y mixtos) ocurren a una edad mayor que los tumores malignos (corticales y carcinomas tímicos). Si todos los subtipos histológicos se comportaran igual, se esperaría que fuera lo contrario
- 2 Los tumores medulares y mixtos frecuentemente son más grandes que los corticales y el carcinoma tímico bien diferenciado, por lo que la invasión es un factor independiente del tamaño
- 3 Los tumores benignos casi siempre son diploides, mientras los malignos son aneuploides (30 a 50%), mostrando que se tratan de enfermedades distintas, más que una enfermedad con diferente grado de agresividad

Algunos autores, detractores de las múltiples clasificaciones sostienen que "como todos los timomas tienen una tasa mitótica relativamente pequeña, no existe en general mayor atipia, y por tanto, el subtipo histológico no guarda relación con el comportamiento clínico en lo que refiere al grado de malignidad" y prefieren utilizar la clasificación descriptiva tradicional<sup>16, 35, 51, 60</sup>

Sin embargo, en la década de los noventa se publicaron al menos tres estudios que mostraron que la clasificación de Muller-Hermenlink (M-H) era un factor independiente para predecir supervivencia global<sup>89, 91, 96</sup>

Pescarmona<sup>89</sup> y col reportaron (1990) el valor pronóstico de la edad, sexo, MG, etapa clínica y tipo histológico en 83 pacientes con timoma, según la primera versión de M-H clasificándolos como cortical (34 pts, 32%), medular (36 pts 34%) y mixto (36 pts, 34%) Clínicamente, estadio I = 23 pts (28%), II = 26 (31%), III = 26 (31%) y IV = 8 (10%) La mayoría de pacientes con histología cortical (27 ó 79%) correspondieron a etapas III o IV, mientras que la mayoría de los medulares (11 ó 85%) eran estadio I, y pacientes con histología mixta presentaron un grado de invasión intermedio (29 ó 81% estadio I o II) La edad, sexo y asociación con MG no mostraron valor pronóstico; por el contrario la etapa clínica y el tipo histológico, mostraron valor significativo ( $p < 0.001$ ) De estos datos se obtuvieron los siguientes grupos y recomendaciones

- 1 Etapas I y II tipo medular y etapa I tipo mixto. el grupo de mejor pronóstico (supervivencia a 5 años 100% y 90% a 10 y 15 años) La cirugía radical es el procedimiento de elección, no requiere tratamiento adyuvante adicional

- 2 Etapas I y II cortical y etapa II y III tipo mixto: el grupo de pronóstico intermedio (supervivencia a 5 años 82% y 75% a los 15) La cirugía radical casi siempre es posible, pero se recomienda radioterapia postoperatoria para todos los pacientes El tumor mixto etapa IV es raro (solo 1 caso en la serie)
- 3 Etapas III y IV de tipo cortical Este grupo fue el de peor pronóstico (supervivencia a 5 años 42% y 27% a 10 y 15 años) con alta incidencia de mortalidad perioperatoria y mortalidad temprana (3 años posteriores a la cirugía) Se debe intentar una resección radical y casi siempre se debe administrar radioterapia postoperatoria Además la quimioterapia en todos los pacientes etapas IV y los III seleccionados

Posteriormente, Quintanilla y Wilkins<sup>91</sup> (1994) reportaron los resultados de 116 pacientes con tumores tímicos, utilizaron la clasificación modificada de Marino y Müller-Hermentlik (6 categorías) donde evaluaron el efecto del subtipo histológico, estadio, tamaño del tumor, hiperplasia linfoide, MG, edad, sexo y tratamiento en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Encontraron 8 (7%) casos del tipo medular, 32 (28%) casos de tipo mixto, 21 (18%) de tipo cortical, 29 (25%) casos de carcinoma tímico bien diferenciado, dos casos (2%) de tipo carcinoma medular de alto grado y cuatro casos (3%) inclasificados Estadio I = 52 (45%) pacientes, II = 32 (28%), III = 28 (24%) y estadio IV = 4 pacientes (3%). Solo el estadio (p= 0 0001) y el subtipo histológico (p=0 0019) resultaron significativos para predecir recurrencia Se encontró correlación entre el subtipo histológico y etapa clínica del tumor (tabla 6)

Tabla 6 Correlación entre etapa y subtipo histológico de tumores epiteliales del timo<sup>91</sup>

Subtipo	#	Etapa I	Etapa II		Etapa III	Etapa IV
			A	B		
Medular	8	5	1	2	0	0
Mixto	32	23	7	2	0	0
Predominio cortical	20	12	1	5	2	0
Cortical	21	10	4	3	4	0
Carcinoma bien diferenciado	29	0	3	3	19	4
Carcinoma mal Diferenciado	2	0	0	0	2	0
No clasificable	4	2	0	1	1	0

Ninguno de los tumores medular o mixto recurrieron, aunque el 30% eran invasores Los pacientes con carcinoma tímico bien diferenciado recurrieron más temprano que el cortical (p= 0 0001) La sobrevida libre de recaída actuarial para pacientes con carcinoma tímico bien diferenciado fue 58% a cinco años y 46% a 10 años, comparada con 100% de otros subtipos Las variables significativas de muerte fueron la etapa avanzada (III y IV) y el subtipo carcinoma tímico bien diferenciado (p= 0 0001) La conclusión del estudio fue.

*"La clasificación histológica de Marino y Müller-Hermentlik tiene valor pronóstico, independiente de la etapa del tumor Los subtipos medular y mixto son tumores benignos sin riesgo de recurrencia, aun cuando la invasión capsular este presente Timomas cortical y de predominio cortical muestran potencial invasor intermedio y un bajo, pero significativo, riesgo de recaída, aun con mínima invasión El carcinoma tímico bien diferenciado es casi siempre invasor y tiene un significativo incremento en el riesgo de recaída y muerte, aun para los pacientes en etapa II. La terapia adyuvante parece innecesaria para timomas medular y mixto, aun cuando sean invasores"*

En un intento de unificar criterios, el Comité de Tumores Tímicos Epiteliales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en octubre de 1999 una clasificación, que uniforma criterios utilizables en estudios clínico-patológicos, clasificándolos en tipos A y AB a los clínicamente benignos (corresponden a timomas medulares y mixtos), tipo B1, B2 y B3 a los tumores de bajo

grado de malignidad (predominantemente corticales, corticales) y los timomas tipo C de alto grado de malignidad (carcinomas tímicos) (tabla 7)

**Tabla 7.** Clasificación de neoplasias epiteliales tímicas de la OMS<sup>81</sup>

Tipo A:	Tumor compuesto de una población homogénea de células epiteliales de forma fusiforme-oval, con atipia celular ausente y asociada a pocos linfocitos neoplásicos
Tipo AB	Tumor parecido al tipo A mezclado con focos ricos en linfocitos; la segregación puede tomar forma definida o indistinta
Tipo B1.	Tumor que recuerda a la corteza y medula del timo funcional normal
Tipo B2	Tumor en que el componente epitelial neoplásico aparece como células grandes esparcidas, con núcleos vesiculares entre una población densa de linfocitos, los espacios pervasculares son comunes
Tipo B3	Tumor compuesto predominantemente por células epiteliales con forma poligonal o redonda con leve atipia, mezclado con pocos linfocitos, focos de metaplasia escamosa y con espacios pervasculares comunes
Tipo C.	Carcinoma tímico

Okumura evaluó la importancia clínica y funcional de esta clasificación al examinar 141 pacientes y 47 timos normales (provenientes de niños entre 1 a 9 años operados por alteraciones cardíacas) Los tumores invasores fueron en el tipo A, 12.5%, tipo AB: 38.6%, tipo B1: 40%, tipo B2: 69.4%, tipo B3: 55.6, tipo C 69.4%. Ocurrieron seis recurrencias que fueron del tipo B2 MG se asoció en 0%, 6.8%, 40%, 56.6%, 10% y 0% en pacientes con tumores tipo A, AB, B1, B2, B3 y C respectivamente El promedio de células ( $\times 10^6$ ) tipo CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> positivas presentes en 1 gramo de tumor fue 15, 391.1, 1041.7, 338.9, 24.5 y 0.2 en tipos A, AB, B1, B2, B3 y C respectivamente y fue de 1168.2 en el timo normal Así el tipo B1 retiene la función de inducir células CD4<sup>+</sup>-CD8<sup>+</sup> a un nivel comparable al de las células epiteliales (corticales) tímicas, seguidas por los tipos AB y B2 Los tipos A y B3 apenas presentaron niveles detectables y el tipo C fue no funcional<sup>81</sup> (tabla 8)

**Tabla 8** Etapa clínica e incidencia de tumores invasores por la clasificación de OMS<sup>81</sup>

Tipo	# Casos	Estadio					Incidencia Invasión (%)
		I	II	III	IVA	IVB	
A	8	7		1			12.5
AB	44	27	15	1		1	38.6
B1	25	15	5	4	1		40.0
B2	36	11	10	12	2	1	69.4
B3	10	2	2	6			80.0
C	14		1	8		5	100.0
No clasificable	3	3					0.0
<b>Total</b>	<b>140</b>	<b>65</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>53.6</b>

### Inmunohistoquímica:

El papel de las tinciones inmunohistoquímicas se puede dividir en dos apartados El primero consiste en identificar marcadores antigénicos para los diferentes subtipos histológicos de neoplasias epiteliales del timo y su potencial invasor y el segundo para predecir el comportamiento biológico del tumor (tabla 8)

Mukai (1990) analizó en 21 timomas (9 no invasores, 8 invasores y 4 metastásicos; adicionalmente se obtuvo muestras de timo normal) la expresión del producto del oncogen *ras* y *p21* por inmunohistoquímica La principal conclusión fue que: "Las células neoplásicas tienen más concentración de *p21* en comparación con el tejido normal. Este incremento indica que esta proteína juega un papel en la oncogénesis y progresión de los timomas"

Ring<sup>92</sup> (1986) estudió la presentación de 32 casos de pacientes con timomas, el objetivo era correlacionar el perfil antigénico utilizando anticuerpos monoclonales (citoqueratinas CAM 5 2 y DAKO-CK1; Leu 7 y HLA-DR) con el grado de invasión. Los tumores estadio I fueron de predominio linfocítico o de células fusiformes. Los tumores en estadio II o III fueron reactivos para citoqueratinas pero, diferentes grados de positividad para los otros antígenos. Leu 7 fue encontrado más frecuentemente en los tumores invasores (73% estadio III; 62% estadio II, 50% estadio I). La expresión de HLA-DR (TAL-IB5) se perdió en los timomas invasores.

Kodama y col<sup>49</sup> (1986) reportaron 21 casos de tumores epiteliales tímicos (18 timomas, 5 carcinomas escamosos y 1 carcinoma indiferenciado) y analizó el perfil inmunohistoquímico contra Leu-7 y antiqueratinas. Encontró que los timomas tienen el mismo fenotipo de las células epiteliales de la corteza normal (Leu-7 + y queratinas +) y que los carcinomas tienen el mismo fenotipo de las células epiteliales en la corteza (Leu-7 y queratinas +).

Pan y col<sup>92</sup> (1992) demostraron que la expresión de cadenas E y cateninas A y B correlacionaron con el tipo histológico de timomas según la clasificación de Muller-Hermenlink. Siendo positiva en el tipo cortical (88% para cadena E, 86% catenina A y 91% para catenina B) mientras que fueron negativas para los medulares y los mixtos.

Dorfman<sup>24</sup> (1997) utilizó inmunofluorescencia con anticuerpos anti-CD5, 67% de los carcinomas tímicos fueron reactivos, mientras que ninguno de los 17 casos de timomas no invasores, ni de los 21 casos de los invasores resultó positivo, además este marcador no se ha encontrado en ninguna otra neoplasia mediastinal.

Shimizu<sup>98</sup> (1994) estudió 5 casos de carcinomas tímicos. Los 4 carcinomas de células epidermoides fueron Leu-7 (-) y citoqueratinas (+) con lo que muestra su origen medular pero negativos para cromogranina.

Yoshitake<sup>120</sup> (1994) comparó por inmunohistoquímica los timos de pacientes con MG (grupo A) y sin ella (grupo B). La diferenciación medular y los folículos linfoides que producían IgM o IgD fue evidente en el grupo de MG, mientras no se presentó en ninguno del grupo B, esto sugiere que la producción de anticuerpos contra acetilcolina, se lleva a cabo en el timo.

En cuanto al segundo objetivo de la inmunohistoquímica de intentar identificar marcadores inmunológicos como indicadores del comportamiento biológico del tumor, diferentes series han medido la fracción de crecimiento de las neoplasias tímicas con diversos métodos, hasta el día de hoy solo en tres estudios se ha observado ser un factor independiente de supervivencia a largo plazo, pero no existe consenso entre la correlación de la agresividad del tumor y su tasa de proliferación.

En 1997 Hino<sup>41</sup> describió una alta frecuencia de expresión de p53 en carcinomas tímicos pero no en timomas utilizando anticuerpos CM-1. De los 17 timomas, solo un invasor mostró reactividad. Mientras 14 de 19 (74%) carcinomas tímicos fueron positivos.

En la misma época en Alemania, Weirich<sup>116</sup>, obtenía los mismos resultados al analizar 14 tumores tímicos utilizando anticuerpos DO-1 y CM-1 (anti p-53). Estos resultados fueron correlacionados con etapa clínica y supervivencia. En base a estos datos se llegó a considerar la inmunohistoquímica como un nuevo factor pronóstico en la evaluación de tumores epiteliales tímicos (tabla 9).

Gilhus y Jones (1995) analizaron 24 timomas para detectar proteínas oncogénicas (Ki-67, FCE, p53, bcl-2) y su correlación con el crecimiento y la MG, sólo se encontró en los timomas mayores de 5 cms y en aquellos metastásicos, un porcentaje elevado de positividad del Ki-67.<sup>33</sup>

**Tabla 9** Marcadores inmunohistoquímicos en neoplasias epiteliales tímicos

Serie	#	Subtipo	p21	Leu 7	bcl-2	mcl 1	S-100	E-cad	A-cate	B-cate	p-53	CD5
Dorfman <sup>28</sup> (1998)	5	carcinoma			91%	90%						
	24	No Invasor			25%	33%						
Pan <sup>82</sup> (1998)	57	cortical						88%	86%	91%		
	18	mixto					10%	5%	10%			
	14	medulares					3%	10%	5%			
Stofanaki <sup>102</sup> (1997)	29	timomas	16%		32%						80%	
Hino <sup>41</sup> (1997)	17	no invasores									5%	
	19	carcinoma									74%	
Weirich <sup>116</sup> (1997)	18	Invasores									61%	
	5	no invasores									0%	
	9	carcinoma									77%	
Dorfman <sup>26</sup> (1997)	17	no Invasores										0%
	24	invasores										87%
	24	carcinoma										67%
	40	neo mediastinales										0%
	13	neo germinales										
Kondo <sup>62</sup> (1990)	53	timomas					89%					
	11	carcinomas					95%					
Ring <sup>92</sup> (1986)	32	etapa I		50%								
		etapa II		62%								
		etapa III		76%								

\* neo = neoplasias

Pich y col<sup>84 85</sup> en 1995 reportaron que los organizadores nucleolares (AgNORs argyrophilic nucleolar organizers) son un factor pronóstico independiente, de supervivencia, en enfermos con neoplasias epiteliales del timo en un grupo pequeño de pacientes

En 1998 Pan<sup>83</sup> publicó 91 casos de pacientes con timomas con tinciones de inmunohistoquímica para Ki-67 y citoqueratina KL-1. Los valores de Ki-67 se expresaron en porcentajes que se obtuvo de 1000 células. Los índices de proliferación celular se correlacionaron con el estadio, el subtipo histológico de la clasificación de Müller-Hermentink y la supervivencia global. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes entre etapas I y II vs III y IV. En cuanto al subtipo histológico se tuvo alta correlación cuando se compararon el cortical vs las otras categorías. La conclusión de este estudio fue: *"Se demostró que el potencial proliferativo en timomas está asociado con etapa e histología. Sin embargo, su utilidad clínica es limitada por la falta de significancia como factor pronóstico"*.

En 1996 Yang y Quintanilla<sup>91 119</sup> publicaron los datos de marcadores de proliferación de antígenos celulares nucleares PCNA (PC10) y Ki-67 (MiB-1), correlacionando el índice de proliferación con el subtipo histológico, etapa clínica y riesgo de recaída. Los 62 tumores fueron clasificados por Müller-Hermentink, como medular (4 casos), mixtos (17 casos), predominantemente cortical (11 casos), cortical (10 casos), carcinomas tímicos bien diferenciados (18 casos) y carcinomas tímicos pobremente diferenciados (2 casos). Los índices de proliferación se expresaron en porcentajes (después de contar 1000 células usando el objetivo 100 x). Los índices de PCNA fueron más elevados que Ki-67. Los carcinomas tímicos bien diferenciados mostraron altos niveles para el anticuerpo Ki-67 (3 11%) comparados con el tipo medular (0 6%) ( $p < 0.05$ ) pero no fue estadísticamente significativo al compararse con otros subtipos. Los tumores en etapa IV mostraron índices de altos de PCNA (11 07%) y Ki 67 (6 89%) cuando se compararon con otras etapas ( $p < 0.05$ ). El número de recaídas fue pequeño y no se pudo correlacionar con el índice de proliferación (tabla 10).

**Tabla 10.** Correlación entre etapa clínica subtipo histológico y marcadores de proliferación celular

Subtipo	Etapa clínica				Total	Marcadores de proliferación	
	I	II	III	IV		PCNA %	Ki-67 %
Medular	2	2	0	0	4	2.6	0.6
Mixto	10	7	0	0	17	2.65	0.94
Predominio Cortical	6	5	0	0	11	3.79	2.18
Cortical	3	4	3	0	10	6.02	2.51
Carcinoma bien diferenciado	0	5	10	3	18	6.84	3.11
Carcinoma mal diferenciado	0	0	2	0	2		
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>15</b>	<b>3</b>	<b>62</b>		

Los resultados de estos diferentes estudios parecen indicar que la diferencia en la agresividad de los tumores del timo puede ser explicada en parte, por la fracción de crecimiento del tumor

En resumen la morfología sola, demuestra falta de consistencia para diferenciar entre tumores benignos y malignos, la inmunohistoquímica podría ser una pauta útil a este respecto. Lo primero que se ha intentado es encontrar marcadores que permitan identificar entre lesiones de la corteza y la médula (Leu 7 + citoqueratinas + y Leu-7 - y citoqueratinas + respectivamente) y que correlacionen con la clasificación de Muller-Hermenlink, los corticales muestran reactividad a caderina y cateninas, mientras los medulares y mixtos no lo hacen. En cuanto a la diferencia entre timomas y carcinomas por inmunohistoquímica se han encontrado alteraciones en p-53, ras (y su producto p-21) mcl-1, bcl-2 y positividad para CD-5 con ausencia de CD-99 o TdT en carcinomas. También se ha intentado correlacionar el tipo histológico con la posibilidad invasora. Se encontró una correlación positiva para Leu-7 + y pérdida de la expresión de HLA-DR (TAL-IB5) en los invasores, la investigación a llevado a evaluar marcadores de proliferación celular PCNA y Ki-67 no han mostrado resultados concluyentes

## Tratamiento de timomas

### Cirugía

El tratamiento de elección del timoma es la resección quirúrgica y en esta serie, como en la mayoría, la vía de abordaje está en relación con la ubicación y el tamaño del tumor, la esternotomía media es la que ofrece el más amplio acceso al mediastino anterior, los grandes vasos, ambos hemitórax y cuello, y permite además la resección de los tejidos involucrados. El abordaje cervical no es adecuado y tiene altas tasas de recurrencia. La toracotomía posterolateral se utiliza para recurrencias que envuelven pleura o pulmones, pero no se utiliza como abordaje primario, por el pobre acceso en el cuello y el lado opuesto del mediastino anterior. Se han reportado recurrencias en el timo residual después de la toracotomía unilateral.<sup>58</sup>

La resección siempre es posible en estadios I y II y en menor proporción en estadios III (60% a 70% de los casos) a menos que el paciente tenga enfermedades concurrentes que interfieran con su desempeño físico.<sup>68</sup>

En presencia de timoma invasor debe realizarse resecciones amplias con extirpación en bloque de todo tejido patológico, incluso si ello involucra pericardio, pulmón, vasos sanguíneos mayores y menores (vena cava, vena innominada, colocación de prótesis e injertos), nervio frénico, etc. Si se consigue resecar el tumor completo, la supervivencia es equiparable a la de los timomas no invasores.<sup>26</sup> Yagui et al<sup>119</sup> reportan una supervivencia global a los 5 y 10 años de 77% y 59% respectivamente en pacientes en etapas III y IV. Diez de 12 pacientes fueron sometidos a resección de la vena cava y ninguno recurrió.

El parámetro más importante para la supervivencia es alcanzar la resección completa por cirugía: 82% de supervivencia a 7 años con resección completa, 70% con resección parcial y 26% en los que sólo se pudo realizar biopsia.<sup>22</sup> Mornex et al<sup>77</sup> demostró mejor supervivencia después de resección parcial que de biopsia (64% vs 39% respectivamente,  $p < 0.02$ ). Un reporte del M D Anderson<sup>40</sup> mostró una tasa libre de enfermedad a 5 años de 74% en los pacientes a quienes se les realizó resección completa, 60% para resección parcial y 20% solamente en biopsia ( $p = 0.001$ ).

La mortalidad operatoria es baja, la influencia de la MG es controversial, posiblemente la mejoría progresiva del soporte clínico en terapia intensiva ha reducido la mortalidad.

La resección completa debe ser el tratamiento de elección en pacientes con timoma maligno, y la resección parcial tiene ventaja sobre la biopsia sola. Debe marcarse el sitio del tumor para facilitar la radioterapia postoperatoria.

### Radioterapia adyuvante

Los timomas son considerados tumores radiosensibles. La radioterapia (RT) ha sido evaluada con dos fines, como terapia adyuvante posterior a cirugía o como tratamiento primario en pacientes con enfermedad irreseccable.<sup>40</sup> No hay estudios prospectivos de RT después de cirugía (tabla 12).

#### Timomas invasores completamente resecados

Esta categoría incluye aquellos pacientes en Masaoka II, III y IVa, hay diferentes tasas reportadas de resección (etapas II, 100%; etapas III, 50% a 80% y para etapas IVa 0%). En la tabla 11 se muestran resultados obtenidos en series grandes publicadas en años recientes. Masaoka<sup>71</sup> utilizó radioterapia adyuvante en estadio I, sin mejoría en las tasas de supervivencia a 5 y 10 años utilizando controles históricos. Estos datos apoyan que para estadio I no es necesario tratamiento adyuvante. En cuanto a las etapas III y IV no se discute el valor de la radioterapia.

postoperatoria Nakahara<sup>79</sup> en una serie de 141 pacientes estudió la influencia de la radioterapia postoperatoria adyuvante (aplicada al 73%) de acuerdo al estadio Encontrando tasas de sobrevida a los 10 años equivalentes para etapas III y I. No se encontraron diferencias al analizar el tipo histológico (epitelial vrs linfocítico) Monden<sup>74</sup> analizó 127 pacientes con timomas malignos tratados con Cirugía y radioterapia encontró las siguientes tasas de recurrencias estadio I: 3%, estadio II 13%, estadio III: 27% y estadio IV: 54%. La media de recurrencia para timomas no invasores fue entre 3.8 - 8 años y para invasores fue de 3 años Cuando se analizaron con los resultados de otros estudios pequeños, la tasa de recurrencia intratorácica fue 28% en pacientes que no recibieron Rt vrs 5% en los casos irradiados

**Tabla 12** Tratamiento de timoma con distintas modalidades de radioterapia

Series	Régimen	#	Etapa (No)	SG a 5 años / etapa (%)	Resultados
Masaoka <sup>71</sup>	Rt profiláctica		I		La SG a 5 y 10 años no mejoró
Monden <sup>74</sup>	Cx + Rt adyuvante	127	-	-	Rt postoperatoria efectiva en prevenir recurrencia
Nakahara <sup>79</sup>	Cx + Rt adyuvante	141	I (45) II (48) III (48)	I (100) II (100) III (100)	Rt postoperatoria resulta en un curso benigno no importando la etapa de enfermedad
Haniuda <sup>36</sup>	Cx + Rt adyuvante	70	II III	-	Resección completa seguida de Rt, no es suficiente para prevenir metástasis
Quintanilla <sup>91</sup>	Cx + Rt adyuvante (n=22) Cirugía sola (n= 54)	54	II (31) III (23)	-	Recurrieron localmente 4/22 pts del grupo de Rt y 3/54 del grupo de Cx
Koh <sup>50</sup>	Resección incompleta + Rt postoperatoria	255	-	I (45)	65% de 255 lograron control local con Rt
Urgesi <sup>112</sup>	Resección total o parcial + Rt	33	III (33)		Tres pacientes recurrencia local
Curran <sup>22</sup>	Cx + Rt postoperatoria	103	I (43) II (21) III (36) IV (3)	I (100) II (86) III (69)	No se encontraron diferencias entre recurrencia local o SG entre los grupos de Bx + Rt y resección parcial + Rt
Jackson <sup>40</sup>	Resección incompleta o biopsia +/- Rt	28	III (28)	III (57)	Rt parece ser más efectiva en pacientes que tienen poca enfermedad residual después de cirugía
Akaogi <sup>2</sup>	Rt + Cx + Rt	12	-	-	El pronóstico de los pacientes tratados con Rt preoperatoria es igual al manejo convencional

Por otro lado Haniuda<sup>36</sup> demostró en su serie de 70 pacientes 13 recurrencias (18.5%) 12 a nivel pleural (92%), 6 (46%) local y 2 (15%) con metástasis a distancia y concluye que la radioterapia

adyuvante no previene las metástasis a nivel pelural o a distancia en etapas II y III completamente resecaadas

Timomas invasores resecaados parcialmente

En pacientes que no se logra la resección completa no se encontró diferencia en sobrevida global en tres estudios<sup>18, 22, 70</sup> entre pacientes que fueron sometidos a biopsia seguidos de radioterapia. Las tasas de recurrencia van de 20 - 30%, no se especifican por estadios, lo que demuestra la importancia de la resección completa sobre la parcial

Estadio II

La utilidad de la radioterapia en estadio II permanece controversial, las series publicadas son pequeñas y eso dificulta tomar decisiones (tabla13)

Estos datos señalan la importancia de añadir criterios histológicos a los clínico-patológicos para identificar grupos de alto riesgo de recurrencia<sup>64</sup>

El consenso actual, es que mientras no se cuente con estos marcadores, debe considerarse la Rt adyuvante en todos los pacientes con timoma etapa II completamente resecaados cuando se documenta por patología extensión más allá de la cápsula<sup>40, 48, 49, 51</sup>

Tabla 13 Resultados de cirugía versus cirugía seguida de Rt en timoma etapa II

Serie	Tratamiento	Recurrencias/Número de pacientes (%)
Curran <sup>22</sup>	Cirugía	6/18 (33)
	Cirugía + Rt	0/1 (0)
Monden <sup>74</sup>	Cirugía	2/7 (29)
	Cirugía + RT	2/25 (8)
Wilkins <sup>116</sup>	Cirugía	3/30 (10)
	No grupo de cirugía	

Estadio III

La Rt adyuvante en pacientes en etapa III, esta basado en las series de Urgesi (de 33 pacientes tratados, recurrieron tres, no hubo grupo control)<sup>112</sup>, Arakawa (15 pacientes tratados con Rt adyuvante, solo dos recaídas)<sup>3</sup> y Nakahara (tasa de supervivencia global a 15 años 95%, en 35 pacientes)<sup>79</sup>. Sin embargo, la serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center<sup>10</sup> no mostró que la Rt en etapas II y III confinera ventaja en la sobrevida libre de enfermedad y de recurrencia. El tamaño > 5 cms. Resultó ser un factor independiente de supervivencia y los autores plantean que estos pacientes o los que tengan evidencia radiográfica de invasión deben ser incluidos en protocolos de quimioterapia neoadyuvante. Los datos sugieren que la Rt después de la resección quirúrgica completa en estadio III pudiera ser beneficiosa<sup>109</sup> (tabla 14)

Tabla 14 Radioterapia adyuvante en timomas completamente resecaados Etapa III

Serie	Tratamiento	Recurrencias/Número de pacientes (%)
Urgesi <sup>112</sup>	Cirugía + Rt	3/33 (9)
Arakawa <sup>3</sup>	Cirugía + Rt	2/15 (13)
Nakahara <sup>79</sup>	Cirugía + Rt	1/35 (3)

## Enfermedad irreseccable o localmente avanzada

La cirugía practicada en pacientes en etapas III y IVa varía desde biopsia hasta la resección casi completa del tumor. La radioterapia radical postoperatoria logra control local y sobrevida libre de enfermedad prolongada, en un subgrupo de pacientes después de la resección incompleta.

El Grupo Francés para el Estudio de Tumores Típicos, reportó 149 pacientes con una dosis media de 50 Gy, lograron una tasa de control local de 97% después de resección completa comparada con 45% y 16% después de resección incompleta o biopsia respectivamente. La sobrevida total a 5 años fue 80%, 64% y 39%, favoreciendo al grupo de resección completa.<sup>30</sup>

Thomas al analizar este tema señala que *‘Dada la experiencia limitada y la ausencia de estudios multicéntricos, se han encontrado datos con relación al mejor resultado de resecciones parciales en etapas III o IVa, sin embargo, no está completamente claro si la resección incompleta debe realizarse siempre’*<sup>109</sup>

En casos localmente avanzados con riesgo de compromiso ganglionar, las áreas ganglionares deben ser incluidas en el campo de la radioterapia. La dosis recomendada es de 5000 cGy en los casos reseccados.<sup>72</sup>

En estadios III y IVa inoperables, la respuesta a la radioterapia no es uniforme. Algunos autores describen 100% de mejoría sintomática, 70% de reducción radiológica y 60% de control local del tumor, pero con índices de recidiva local y/o metastásica de hasta el 45%.<sup>40</sup>

## Quimioterapia

La quimioterapia no tiene un papel definido en timoma por las siguientes razones:

- 1 Solo un tercio de los pacientes con timoma invasor desarrollan metástasis
- 2 La pequeña proporción de pacientes que se presentan en etapa IV
- 3 Una mayoría de pacientes tienen buenos resultados con cirugía y radioterapia

Solo hay tres estudios fase II prospectivos que evalúan quimioterapia con agentes únicos. El primero evaluó cisplatino en pacientes con timoma etapa IV o recurrentes. En 21 pacientes sin tratamiento previo se obtuvieron 2 respuestas parciales (10%).<sup>11</sup>

Harper y Dais (1988) evaluaron ifosfamida en 13 pacientes, siete (53%) alcanzaron respuestas objetivas.<sup>37</sup> En Indiana (1995) se estudió el uso de interleucina-2 en 14 pacientes, no se obtuvo ninguna respuesta.<sup>34</sup>

La quimioterapia combinada también ha sido poco estudiada, los estudios más citados en la literatura son los siguientes:

Fornasiero<sup>27</sup> en 1991 reportó los resultados de 37 pacientes en etapas III y IV tratados con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y doxorubicina (40 mg/m<sup>2</sup>) el día 1, vincristina (0.6 mg/m<sup>2</sup>) el día 3, y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>) el día 4, fue conocido como régimen ADOC. La tasa de respuestas fue de 92% (RC= 43%). La duración de la respuesta fue de 12 meses (rango 5 – >96 meses).

Un estudio multicéntrico<sup>66</sup> evaluó el uso de cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>), adriamicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>), conocido como régimen CAP, que alcanzó 50% de respuestas objetivas RC= 3 (10%) y RP= 12 (40%) en 30 pacientes con timoma recurrente o metastásico n=29 (97%) o carcinoma tímico n= 1(3%), aunque la tasa de respuestas fue menor que con ADOC, la media de sobrevida fue de 38 meses (comparados con los 12 de ADOC).

### Quimioterapia neoadyuvante y tratamientos multimodales

Tomiak y Evans<sup>111</sup> revisaron seis artículos de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía que incluían 61 pacientes, 49 pacientes recibieron quimioterapia basándose en platino y 12 otros esquemas que no lo incluían. El total de respuestas después de quimioterapia fue 89% RC= 19, (31%) RP= 35 (57%). En 11 de 22 pacientes se efectuó resección completa, todos ellos tratados a base de cisplatino. La media de supervivencia no se puede calcular de estas series heterogéneas, pero 5 pacientes estaban libres de enfermedad a los 5 años (figura 2)

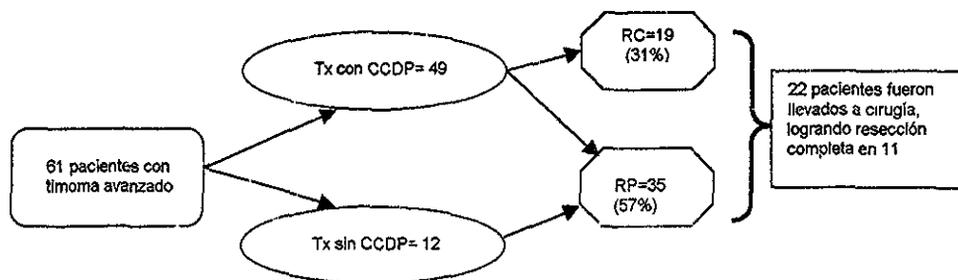


Figura 2 Resultados de quimioterapia neoadyuvante en timomas

En la tabla 15 se resumen los resultados de los estudios reportados con terapia combinada. Macchiarini fue el primero en evaluar quimioradioterapia en pacientes con enfermedad potencialmente resecable. Siete pacientes en etapa III recibieron tres ciclos de cisplatino, epirrubicina y etopósido antes de la cirugía, y posteriormente radioterapia. Cuatro pacientes alcanzaron respuesta completa, tres permanecieron con enfermedad microscópica y uno con macroscópica.<sup>68</sup>

Tabla 15 Resultados de tratamientos combinados en timoma

Serie	Ptes	Tratamiento	RC/RP (%)	Resecables	Duración de remisión	X supervivencia
Macchiarini <sup>68</sup>	7	PEE+Rt+Cx	4/7 (100)	4		80% 2 años
Loehrer <sup>67</sup>	20	PAC+Rt	3/11 (70)		13 meses	59 meses
Fornasiero <sup>23</sup>	11	ADOC	4/6 (100)			12 meses
Berruti <sup>8</sup>	6	ADOC+Cx+ADOC	0/5 (83)	5		15 meses
Shin <sup>100</sup>	12	PACP+Cx+Rt	3/8 (92)	8		100% 3 años
Loehrer <sup>65</sup>	23	PAC+Rt	5/11 (70)		93 meses	52% 5 años
Rea <sup>40</sup>	16	ADOC+Cx+Rt	7/9 (100)	5	66 meses	70% 3 años

PEE= platino epirrubicina etopósido  
 PAC= platino, adriamicina, ciclofosfamida  
 ADOC= platino adriamicina vincristina, ciclofosfamida  
 PACP= platino, adriamicina, ciclofosfamida, prednisona  
 RC= respuesta completa, RP= respuesta parcial, Rt= radioterapia

Rea estudió pacientes en etapa III y IV tratados con doxorubicina, cisplatino, vincristina y ciclofosfamida cada 3 semanas por cuatro ciclos, con cirugía posterior y si se encontraba enfermedad residual se daba radioterapia. Los pacientes con respuesta completa recibieron tres ciclos más de quimioterapia. Los resultados demuestran 7 respuestas completas y nueve parciales y una supervivencia estimada de 70% a 3 años.<sup>40</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Un tercer estudio evaluó cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona en 12 pacientes en etapa III (5 pacientes) y IVa (7 pacientes) Se dio tratamiento con quimioterapia PACP seguido de radioterapia y tres ciclos de consolidación del mismo régimen con 92% de respuestas objetivas lográndose resección completa en 8 pacientes (67%) con un seguimiento medio de 38 meses, todos los pacientes estaban vivos, la sobrevida libre de enfermedad fue de 83% a los seis años <sup>100</sup>

Finalmente, un estudio multicéntrico con PAC y radioterapia en 23 pacientes demostraron una tasa de respuesta de 70%. La tasa libre de progresión y sobrevida global a 5 años fue de 54% y 52% respectivamente (53)

Los estudios prospectivos fase II que se encuentran en curso incluyen la altas dosis de quimioterapia con carboplatino, etopósido y rescate de células madres en pacientes con recaída

Mitstein estudió el uso postoperatorio de ciclofosfamida (500 mg/m<sup>2</sup>), doxorubicina (50 mg/m<sup>2</sup>) y cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup>) (PAC) administrado antes de la radioterapia en pacientes con timoma (n= 8) y carcinoma tímico (n= 7) después de resección total (n= 2) o parcial (n=13) Alcanzó RC= 8/13 (62%) con resección parcial (timoma 83%; carcinoma tímico 43%) Recayeron 7 de 15 (47%) con un tiempo medio de recurrencia de nueve meses La supervivencia media del grupo de timomas no se había alcanzado al momento de esa publicación (>17 meses) pero fue de 18 meses para pacientes con carcinoma tímico <sup>72</sup>

Los resultados indican la efectividad de la quimioterapia para inducir remisiones a largo plazo aún en pacientes con enfermedad avanzada presentando una elevada tasa de respuestas, la dificultad es el escaso número de pacientes para incorporar en protocolos y como consecuencia de esto, sigue teniendo aún carácter experimental Aunque no hay un régimen estándar muchas combinaciones utilizan cisplatino, antraciclenos, ciclofosfamida y prednisona sin embargo, el papel más prometedor de la quimioterapia es su uso en modalidades combinadas de tratamiento como inducción seguido de resección y radioterapia adyuvante

## Justificación

El timo es un órgano complejo desde su origen embrionario hasta el ambiente celular que rodea las neoplasias, las que suelen clasificarse de acuerdo a su morfología, forma y diferenciación con respecto a las células normales. Varios aspectos han causado controversia entre publicaciones recientes:

- 1 Las diferentes clasificaciones histológicas tienen alguna utilidad en el pronóstico y manejo clínico de los pacientes con timoma?
- 2 Existe algún marcador inmunohistoquímico que correlacione con la etapa del tumor y con el pronóstico de la enfermedad?
- 3 Cuál debe ser la extensión de la cirugía?
- 4 La resección parcial del tumor ofrece algún beneficio, comparada a la biopsia?
- 5 Debe darse radioterapia en pacientes con invasión mínima?
- 6 La miastenia gravis afecta el pronóstico?
- 7 Que papel juega la toracoscopia (cirugía mínima) en el manejo?
- 8 La quimioterapia tiene algún papel en el tratamiento de los timomas?

A propósito de la escasa frecuencia de esta neoplasia y de su abordaje multidisciplinario, presentamos la experiencia de tratamientos de los timomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran

## Objetivos

- 1 Describir las características de la población con neoplasias epiteliales del timo e investigar los factores pronósticos de la sobrevida
- 2 Comparar la sobrevida y la morbilidad con el uso de diferentes esquemas terapéuticos utilizados
- 3 Establecer correlación entre la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y el estadio clínico y sobrevida global de los pacientes con tumores epiteliales del timo
- 4 Investigar la correlación entre los marcadores inmunohistoquímicos PCNA (PC10) y Ki-67 (MIB-1) de proliferación celular y la invasividad de las neoplasias del timo
- 5 Identificar los factores pronósticos de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con NET

## Material y Métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de los pacientes portadores de tumores primarios de timo vistos por las secciones de Cirugía Torácica y Oncología Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran durante el período comprendido de enero de 1982 a diciembre de 2000

Se encontraron 28 pacientes con diagnóstico de tumores tímicos. Se excluyeron 4 pacientes debido a que habían sido tratados previo a su ingreso al instituto y no se contaba con información completa referente a las características propias del tumor (tamaño, etc) en los expedientes. También se excluyeron 2 pacientes en quienes el seguimiento posterior al primer tratamiento recibido fue menor de dos meses quedando 22 pacientes elegibles para el análisis.

Se analizó el cuadro clínico, asociación con miastenia gravis (MG), estadio, tratamiento instituido, características de tratamiento y causa de muerte. La clasificación utilizada fue la recién propuesta por la Organización Mundial de la Salud y en catorce muestras se realizó análisis inmunohistoquímico para antígenos nucleares PCNA y Ki-67 (expresados en porcentajes) como marcadores de proliferación y se investigó su utilidad como factores pronósticos de supervivencia global, con la hipótesis de que estarían expresados en mayor cantidad conforme aumenta la invasión.

Las variables analizadas fueron

- 1 Síntomas y signos
- 2 Estudios de imagen
- 3 Características macroscópicas
- 4 Análisis histológico
- 5 Análisis inmunohistoquímico
- 6 Estadificación
- 7 Tratamiento instituido
- 8 Respuesta al tratamiento
9. Complicaciones
- 10 Causa de muerte
- 11 Supervivencia

- 1 Síntomas y signos: se investigaron específicamente los relacionados a invasión local del tumor (tos, síndrome de vena cava superior) y los distintos síndromes auto inmunes asociados (miastenia gravis, aplasia pura de células rojas etc)
- 2 Estudios de Imagen. hallazgos en tomografía axial computarizada (tamaño, evidencia de invasión, lesiones quísticas, presencia de ganglios mediastinales, necrosis, etc)
- 3 Características macroscópicas. Las descritas por el cirujano en la nota operatoria (infiltración de órganos vecinos, tamaño)
- 4 Análisis histológico: el subtipo histológico fue determinado según la clasificación de la OMS, usando hematoxilina-eosina por un patólogo (AG) que desconocía la información de la presentación clínica de los pacientes. Las células epiteliales tímicas neoplásicas son grandes, con bordes nucleares irregulares y un borde citoplasmático que se tiñe débilmente. Los timocitos normales son pequeños, sin borde citoplasmático visible y muestran un patrón de tinción desorganizado y fuerte. Las neoplasias fueron divididas en tres grupos dependiendo de la forma predominante del núcleo fusiforme/oval (subtipo A) o redondo (subtipo B), si presentaban igual proporción subtipo AB. El subtipo B se subdividió en tres grupos (B1, B2, B3) según la proporción de componentes epiteliales y atipia creciente de las células neoplásicas. El subtipo B1 es parecido al timo normal y

predominaban las áreas corticales sobre las medulares. El subtipo B2 es parecido al B1, pero las células epiteliales son más numerosas y tienen apariencia neoplásica. El subtipo B3 está constituido predominantemente de células epiteliales, y los componentes linfoides son menos prominentes que en B1 o B2, la metaplasia escamosa es común en los tumores B3. Todos los carcinomas fueron clasificados como subtipo C.

- 5 **Análisis inmunohistoquímico.** PCNA es una proteína nuclear de 36 kd esencial para la síntesis de ADN, y su expresión se incrementa durante las fases tardías de G1 y S. El antígeno reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67 es una proteína nuclear expresado en las células proliferantes pero no en las células en reposo. Ambos anticuerpos se identifican fácilmente en las células proliferantes en una variedad de tumores.

En 14 casos se efectuaron tinciones y recuentos en 500 células expresando en porcentajes los marcadores PCNA (PC10) y Ki-67 (MIB-1), utilizando en cada caso el método de complejo avidin-biotin peroxidasa. Los bloques seleccionados fueron pretratados en horno de microondas por 5 minutos (PCNA) y 20 minutos (Ki 67).

- 6 **Estadaje.** de acuerdo a Masaoka (tabla 1)
- 7 **Tratamiento instituido.** Se analizaron los resultados con: cirugía completa e incompleta, radioterapia y quimioterapia.
- 8 **Respuesta al tratamiento.** Los criterios utilizados fueron.
- Respuesta completa, desaparición de toda evidencia de actividad tumoral tanto clínica, como por imagen
  - Respuesta parcial, reducción objetiva del 50% de la masa tumoral (TAC)
  - Respuesta estable, reducción de la masa tumoral en menos del 50% y no existe evidencia de progresión de la enfermedad
  - Recurrencia: cuando posterior a la cirugía curativa aparezca cualquier evidencia de desarrollo de actividad tumoral
- 9 **Complicaciones.**
- En los sometidos a cirugía, se evaluaron las complicaciones más frecuentes observadas en el periodo perioperatorio (1 mes): fallo respiratorio, infecciones, tromboembolias, etc.
- 10 **Causa de Muerte.** Se investigó la causa de defunción en todos los casos.
- Progresión de la enfermedad
  - Complicación de alguna de las terapéuticas señaladas
  - Otras causas

Se intentó correlacionar las características de las diferentes lesiones con la presencia de invasión, MG y marcadores de proliferación.

## Manejo de datos

Por ser un trabajo retrospectivo y por la influencia que ejerce la pérdida de los datos se efectuaron solamente análisis descriptivos en forma numérica o de porcentajes y en los casos en los que fue posible se efectuó  $\chi^2$  para la comparación de datos numéricos en búsqueda de la significación estadística. La sobrevida libre de enfermedad y supervivencia global fueron analizadas de acuerdo al método actual de Kaplan Meier. La relación entre Ki 67 y PCNA e invasión se realizó con el coeficiente de correlación de Spearman.

## Resultados

### Presentación clínica

La mediana de edad fue de 50.5 años (rango de 24 a 75), siendo 16 hombres y 6 mujeres (relación 2.6:1). Se presentaron 16 pacientes (72%) con manifestaciones de MG, dos (9%) con síntomas relacionados al crecimiento local del tumor, un paciente (4.5%) con disautonomía (hipotensión ortostática, hiperhidrosis, taquicardia y neuropatía sensitiva); en otro (4.5%) el diagnóstico fue precedido 12 meses por aplasia pura de células rojas, los otros dos pacientes (9%) fueron asintomáticos y su diagnóstico fue incidental. De acuerdo a la clasificación de Masaoka fueron seis casos (27%) en estadio I, 5 casos (23%) en estadio II, 5 (23%) en estadio III y seis (27%) etapa IV (tabla 16).

**Tabla 16** Características demográficas de 22 pacientes con NET

Subtipo histológico	No. Casos	Rangode edad (Md)	M/F	Etapa I	Etapa II	Etapa III	Etapa IV	% Tumores invasores III y IV
A	6 (27%)	27-66 (55)	5/1	2	2	2	0	33
AB	4 (18%)	30-63 (51)	3/1	1	2	1	0	25
B1	1(5%)	40 (40)	1/0	0	1	0	0	
B2	6 (27%)	27-59 (44)	5/1	3	0	2	1	50
B3, C	5 (23%)	24-75 (48)	2/3	0	0	0	5	100
Total	22 (100%)	24-75 (47)	16/6	6 (27%)	5 (23%)	5 (23%)	6 (27%)	72

### Métodos diagnósticos

La TC fue anormal en todos los casos, sugiriendo invasión comprobada histológicamente en 16/22 casos (sensibilidad de 72.5% y especificidad del 100% para invasión). Los hallazgos fueron: necrosis en 13 pacientes (59%); ganglios mediastinales en 14 pacientes (63%) y calcificaciones en 3 pacientes (13%). Al comparar el grupo de timomas invasores con los no invasores se encontró necrosis en 9/16 pacientes (56%  $p < 0.05$ ), ganglios mediastinales 11/16 pacientes (69%  $p < 0.05$ ). La presencia de un plano graso alrededor del tumor, es muy útil para evaluar la invasión mediastinal. El diagnóstico histológico fue obtenido mediante punción con aguja fina en un caso (4.5%), en el resto el diagnóstico se hizo con biopsia (2 pacientes 9.09%) o con resección quirúrgica (86.36%).

### Características Histopatológicas

La mediana de peso fue de 70 gramos (rango de 30 a 100 gramos) y de diámetro fue 8.5 cms (rango de 3.5 cms a 15.1 cms), no existiendo diferencias entre NET invasoras y no invasoras en lo que se refiere al tamaño ( $< 8.5$  vrs  $> 8.5$  cms  $p = 0.5$ ) ó peso ( $< 70$  vrs  $> 70$  gramos  $p = 0.09$ ). Se encontraron seis casos (27%) de subtipo A, cuatro casos (18%) AB, un caso (4.5%) B1, seis casos (27%) B2, cinco (23%) subtipos B3 C (tabla 16).

### Correlación entre subtipo histológico y etapa clínica

Se encontró invasión en 16 casos (72%) (tabla 15). Del tipo A se encontraron en estadio I = 33%, en estadio II = 33% y estadio III = 33%; del tipo AB se encontraron en estadio I = 25%, estadio II 50% y estadio III (25%); el tipo B1 en estadio II (1 caso), del tipo B2 fueron estadio I = 50%, estadio III = 33% y estadio IV (17%), todos los carcinomas tímicos (100%) --tipos B3 y C- fueron

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

etapa IVa (cuatro casos bien diferenciados y uno mal diferenciado) Se encontró asociación entre tipo histológico (A, AB, B2 vrs B3, C) y estadio (I, II vrs III, IV) ( $p = 0.001$ )

### Determinación de índices de proliferación celular PCNA y Ki-67

En 14 casos existieron bloques de tejido para realizar estudio inmunohistoquímico para PCNA y Ki-67 (Dako, Carpinteria, CA) Utilizando un equipo automatizado de inmunohistoquímica (ventana, Nexes, Tucson, AZ) Se realizó conteo de 500 células y se calculó un índice de proliferación celular para cada reacción. El coeficiente de Spearman mostró una pobre correlación entre PCNA y Ki-67 fue de 0.389 (Fig 3), lo que indica la heterogeneidad de ambos marcadores en las mismas células

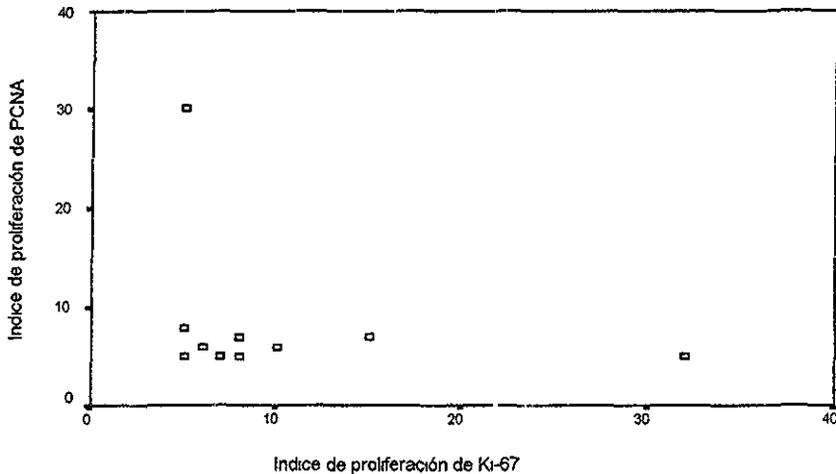


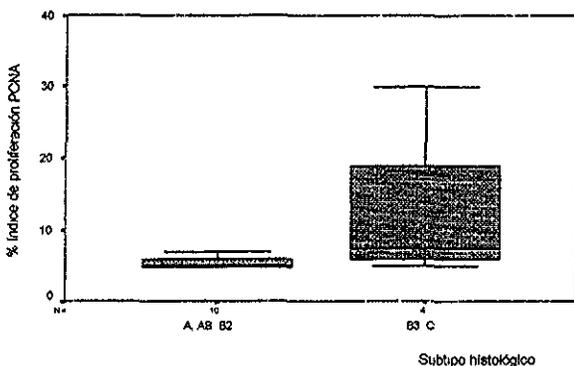
Figura 3 Correlación entre niveles de Ki-67 contra PCNA

### Correlación entre PCNA y Ki-67 con los subtipos histológicos

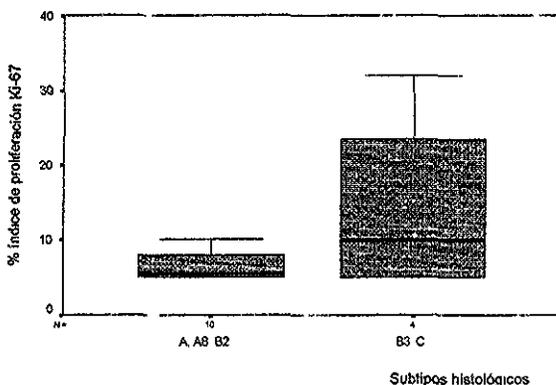
El promedio de índice de PCNA para el tipo A fue 6% (con rango de 5% a 7%), para el AB: 5% (rango 5%), mientras para el B2: 6.5% (rango 5% a 8%), y para los carcinomas tímicos –tipos B3 y C: 12.5% (rango 5% a 32%) Para Ki-67 los valores fueron para tipo A 7.25% (rango 5% a 10%), para el AB: 5.7% (rango 5% a 8%) para el B2: 6% (rango de 5% a 7%), y para carcinoma tímico 14.25% (rango 5% a 32%). (tabla 17) Aunque los valores medios de ambos índices de proliferación fueron mayores en los carcinomas tímicos –se encontraron en etapa IV- (Fig 4 y 5), no se encontró asociación entre niveles de PCNA y Ki-67 ( $< 7\%$  vrs  $> 7\%$ ) y el tipo histológico (A, AB, B2 vrs B3, C) ( $p = 0.099$ ;  $p = 0.48$  respectivamente) Tres pacientes recayeron (2 con carcinoma tímico bien diferenciado y 1 mal diferenciado) a los 24, 41 y 61 meses respectivamente Los pacientes con recurrencia mostraron un rango de marcadores de proliferación mayores (PCNA = 12.5% y para Ki-67 = 14.25%) al compararse con los que no recurrieron (tipos A, AB y B2) (PCNA = 5.83% y Ki-67 = 6.31%), la diferencia no fue estadísticamente significativa Por Kaplan-Meier no se encontró correlación entre índice de proliferación y sobrevida libre de enfermedad, sin embargo por el pequeño número de pacientes es difícil establecer conclusiones definitivas

**Tabla 17.** Correlación entre índices de proliferación celular PCNA y Ki-67 y subtipo histológico

Subtipo histológico	No. de casos	X Índice de proliferación	X Índice de proliferación
		PCNA (rango)	Ki-67 (rango)
A	4	6% (5% a 7%)	7.25% (5% a 10%)
AB	4	5% (5%)	5.7% (5% a 8%)
B2	2	6.5% (5% a 8%)	6% (5% a 7%)
B3, C (carcinoma tímico)	4	12.5% (5% a 32%)	14.25% (5% a 32%)



**Figura 4.** Correlación entre los niveles medios de PCNA (expresados en porcentajes) y tipo histológico (A, AB, B2 vs B3 vs C) Los resultados indican mayor valor absoluto en carcinoma tímico, sin ser estadísticamente significativo ( $p = 0.099$ )



**Figura 5.** El diagrama ilustra la correlación entre los niveles medios de Ki-67 (expresados en porcentajes) y el subtipo histológico (A, AB, B2 vs B3, C) Los resultados indican mayor valor absoluto en carcinoma tímico (como en PCNA) sin ser estadísticamente significativo ( $p = 0.48$ )

### Tratamiento y sobrevida

En dieciséis pacientes (74%) se logró una resección completa del tumor (todos por esternotomía media), en cinco pacientes (23%) la resección fue parcial y en uno (4.5%) solo se realizó biopsia ya que el paciente no aceptó ningún tratamiento. La vía de abordaje fue esternotomía vertical en 19 casos (86%) y en 2 casos (9%) fue toracotomía posterior. En 11 casos (50%) la resección involucró sólo al tumor y en 10 (45%) se requirió resección extendida (pericardio, tronco venoso y/o pulmón).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De los 16 pacientes (72%) que se presentaron con síntomas de MG, posterior a la resección definitiva, 8 pacientes (50%) permanecieron asintomáticos, siete pacientes (44%) presentaron mejoría parcial con disminución de la dosis de medicamentos inmunosupresores (azatopina y corticoides) y un paciente (6%) no presentó respuesta. Un paciente desarrolló linfoma no Hodgkin gástrico 4 años después del diagnóstico de timoma.

Seis (27%) pacientes (una resección completa y cinco parciales) recibieron radioterapia postoperatoria en dosis que varían de 40 a 60 Gy. La media de seguimiento para los 22 pacientes fue de 58 meses (rango de 12 a 228). De los 21 pacientes sometidos a tratamiento, 18 alcanzaron remisión completa; 12 (54.5%) están vivos y sin evidencia de recaída hasta el último seguimiento. Tres pacientes (13%) murieron en el período perioperatorio (2 etapa II y 1 etapa IV) por falla ventilatoria asociada al empeoramiento de la MG, y 3 (13%) murieron de causas no relacionadas al tumor. Dos pacientes con carcinoma tímico bien diferenciado y uno con carcinoma tímico mal diferenciado desarrollaron recurrencias (60% del grupo de carcinomas) a los 41, 61 y 24 meses respectivamente. Las recaídas se documentaron en pulmón (2 casos) y retroperitoneo. En los 3 casos fue posible efectuar nuevamente resección quirúrgica completa. Dos se conservan libres de enfermedad a los 12 y 18 meses; una paciente desarrolló una nueva recurrencia a los 5 meses y está actualmente tratada con quimioterapia. La paciente que no aceptó tratamiento (estadio IVa, timoma cortical) está viva a 24 meses del diagnóstico.

La sobrevida libre de enfermedad se muestra en la figura 6 y 7, alcanzando una primera meseta a los 24 meses (51%), que se modifica levemente a los 48 meses (48%) hasta estabilizarse a los 60 meses (40%) en una segunda meseta. Al analizar por grupos, ningún timoma recayó (como lo demuestra el aplanamiento de la curva en la figura 7) contrastando con la pendiente de los carcinomas (40%) a los 60 meses y la proyección demuestra que para el sexto año de seguimiento prácticamente todos los pacientes abran recaído, demostrando el comportamiento más agresivo influenciado por la atipia celular, mitosis y necrosis encontrados en estos tumores. Las variables estadísticamente significativas fueron etapa clínica (I, II, III vs IV,  $p = 0.001$ ) y tipo histológico (A, AB, B1, B2 vs B3 y C,  $p = 0.008$ ).

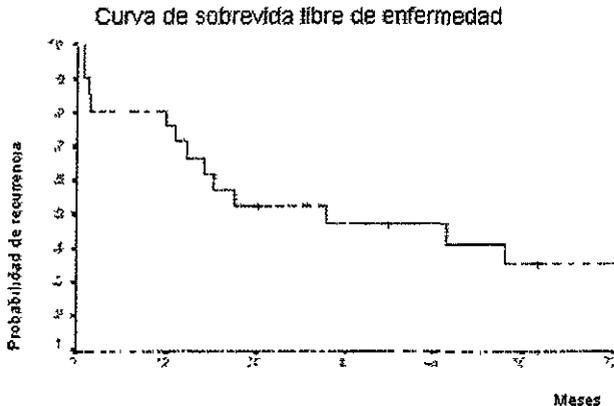
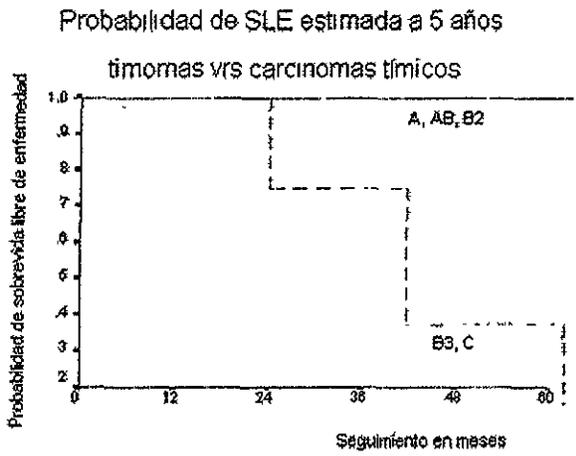


Figura 6. Curva estimada a seis años de sobrevida libre de enfermedad para timomas.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



**Figura 7.** SLE subtipos A, AB, B1, B2 vrs B-C. Existe una mayor probabilidad de recaer de los carcinomas tímicos.

Para sobrevida global fueron edad (< 60 vrs > 60 años;  $p = 0.035$ ), estadio (I, II, III vrs IV;  $p = 0.005$ ). El subtipo histológico (A, AB, B1, B2 vrs B3, C) ( $p = 0.09$ ) y el peso (< 70 vrs > 70 gramos) ( $p = 0.09$ ) mostraron tendencia (tabla 18). Solo se encontró correlación entre el tipo histológico de carcinoma tímico y la etapa clínica y no entre las otras categorías, y los niveles de PCNA y Ki-67 aunque fueron más elevados entre los carcinomas tímicos en etapa IVa, no fueron estadísticamente significativos.



**Figura 8.** Curva estimada a seis años de sobrevida libre de enfermedad para NET.

La sobrevida libre de enfermedad se muestra en la figura 6. La sobrevida global estimada a 5 años fue de 86% (Figura 8). Las variables significativas encontradas fueron: la edad y el estadio, la variedad histológica y el peso mostraron tendencia. La sobrevida por estadios no encontró diferencias entre las diferentes etapas (Fig 9). Siendo para el estadio I: 100% (6/6), para el II: 60% (3/5), para el III: 100% (5/5) y para el IV: 83.3% (5/6), siendo la MG una variable de confusión para los pobres resultados para el estadio II. En la figura 10 se muestran las curvas de sobrevida de los grupos invasor y no invasor para el primero la SG estimada fue de 100% y para el invasor de 82% no encontrándose diferencia significativa (log rank = 0.27) (figura 10). Finalmente en la figura 11 se presenta la SG según la presencia o no de MG, fue de 100% para el grupo sin MG y de 82% para el grupo con la enfermedad, y aunque sí hubo tendencia a menor

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

sobrevida en el segundo grupo esta diferencia no fue significativa, no encontrándose que fuera indicador de mal pronóstico (log rank = 0.1). En la tabla 17 se presenta el análisis univariado encontrada de las variables estudiadas como factores pronósticos de sobrevida. En el análisis multivariado no se encontraron variables significativas probablemente por el tamaño de la muestra. Las figuras 11 y 12 muestran la correlación entre sobrevida libre de enfermedad y los marcadores de proliferación celular, a pesar de la separación de las curvas la significancia estadística fue para PCNA = 0.631 y para Ki-67 = 0.125, lo que se explica probablemente por el tamaño de la muestra.

Curva estimada de sobrevida a 5 años

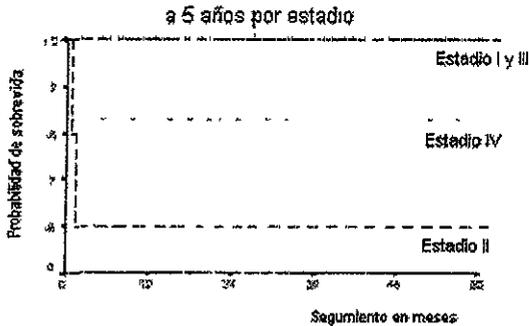


Figura 9. Sobrevida global de las NET de acuerdo al estadio

Curva estimada de sobrevida a 5 años

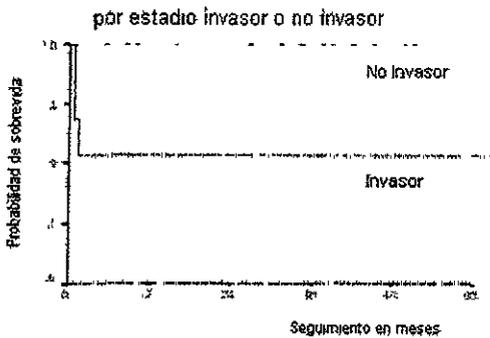


Figura 10. La sobrevida estimada de acuerdo a la invasión vs no invasión no se encontraron diferencias entre los dos grupos (log rank = 0,29)

Sobrevida asociada a miastenia gravis

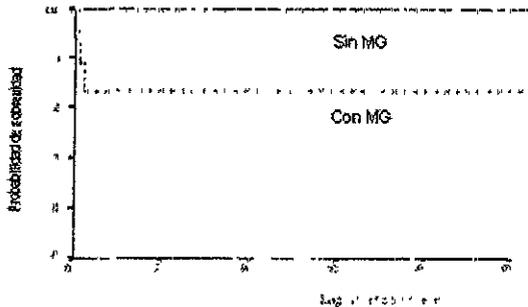
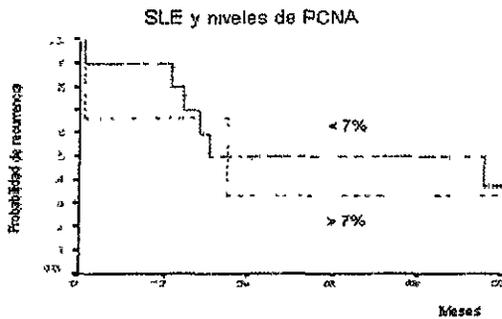


Figura 11. Sobrevida según la presencia o no de MG (tres casos de muerte postoperatoria 2 etapa II y 1 etapa IV) (log rank = 0.1)

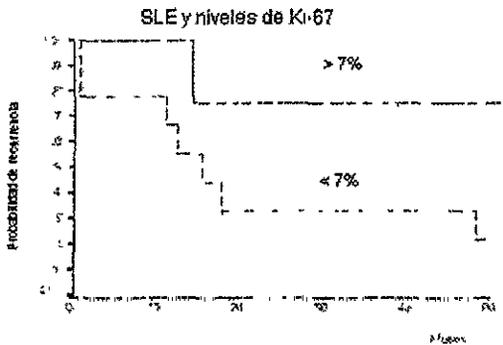
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Tabla 18**

Resultados del análisis univariado para		Resultados del análisis univariado para	
sobrevida global		recurrencia de la enfermedad	
Edad (< 60 vrs > 60 años)	0 035	Edad (< 60 vrs > 60 años)	0 676
Sexo (masculino vrs femenino)	0 705	Sexo (masculino vrs femenino)	0 060
MG presencia vrs ausencia	0 517	MG presencia vrs ausencia	0 496
Estadio ( I, II vrs III, IV)	0 281	Estadio ( I, II vrs III, IV)	0 050
Estadio (I, II, III vrs IV)	0 005	Estadio (I, II, III vrs IV)	0 001
Tipo histológico (A-AB B2 vrs B3-C)	0 090	Tipo histológico (A, AB, B2, B3 vrs C)	0 008
Peso (< 70 vrs > 70 gramos)	0 055	Peso (< 70 vrs > 70 gramos)	0 090
PCNA (< 7% vrs > 7%)	0 326	PCNA (< 7% vrs > 7%)	0 631
Ki-67 (< 7% vrs > 7%)	0 305	Ki-67 (< 7% vrs > 7%)	0 125



**Figura 11.** Sobrevida libre de enfermedad y niveles de PCNA Log-rank = 0 82



**Figura 12.** Sobrevida libre de enfermedad y niveles de Ki-67 Log-rank = 0 28

# Discusión

## Clasificación histológica

Okumura<sup>81</sup> reportó la primera serie de 140 NET basado en la clasificación de la OMS limitándose solo a la descripción de tipos histológicos e invasión. Obtuvo los siguientes resultados: A: 5.71%, AB: 31.42%, B1: 17.85%, B2: 25.71%, B3: 7.14%, C: 10% e inclasificados 2.14%. La tasa global de invasión fue 53.6%, siendo el mayor porcentaje para carcinomas (90%) y la menor para los tipos A y AB (12.5% y 38.6%), la incidencia de MG fue de 20% pero, no se analizó la asociación con la edad, estadio y sobrevida. Quintanilla<sup>91</sup> no encontró invasión en los medulares y mixtos (tipos A y AB respectivamente) y la tasa de invasión con los carcinomas fue 80.6%.

En este estudio se presenta la presentación clínica de NET sobre la base de la clasificación histológica de la OMS, en 22 pacientes. Los datos encontrados en esta serie incluyen 17 casos (77%) de NET correspondientes a timomas. La mediana de edad fue 47.5 años menor a la reportada de 62 años. Al comparar nuestros datos con los encontrados por Muller-Hermenlink, la mediana de edad fue menor para los B2 -corticales- (44 años) que para los A y AB -medulares y mixtos (55 años y 51 años respectivamente) al momento de presentación, datos que favorecen la hipótesis de dos tipos diferentes de timomas y no de un espectro de la misma enfermedad. La mayor proporción correspondió a los tipos A y B2 (cada uno con 25%) y la menos frecuente fue el B1 (5%). La prevalencia de MG y tipo A, AB, B1 y B2 fue 66.6%, 75%, 100% y 100% respectivamente. No se encontró correlación entre estadio/invasión y tipos A, AB, B1 y B2. Aunque la tasa de invasión fue de 64% (11 pacientes), ningún paciente recayó al lograrse la resección completa o aplicación de radioterapia en resecciones parciales, siendo la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global estimada a 5 años del 100%. Lo que demuestra que siempre debe buscarse la máxima resección y en aquellos casos en que no se logre es necesaria la radioterapia.

Los carcinomas tímicos fueron reportados por Marino y Muller-Hermenlink y en 1989 Kirchner<sup>105</sup> lo identificó como un grupo con pronóstico diferente. Aunque lo apropiado del término de "carcinoma tímico" fue debatido en la literatura, Komstein opinó que este término debería reservarse solo para aquellos casos con potencial de producir metástasis, ya que no tenían un ambiente microscópico maligno. Sin embargo, se distinguen de los otros tipos por la atipia, la necrosis, el grado histológico y la actividad mitótica<sup>105</sup> y se señalan dos grupos distintos de pacientes: uno con un curso relativamente favorable y una media de sobrevida de 29 meses y otro grupo con enfermedad rápidamente progresiva con sobrevida media de 19.5 meses (subtipos histológicos B3 y C de la OMS, respectivamente). La incidencia es cercana al 0.06% de todos los tumores del timo<sup>116</sup>. Han sido reportados menos de 400 casos desde 1974 a la fecha. La serie de mayor tamaño es la reportada por Suster y Rosai<sup>105</sup>, diferenciándose en la edad promedio de diagnóstico de los timomas (46 vs 62) y la pobre evolución clínica con una media de sobrevida global a los tres y cinco años de 40% y 33% respectivamente, aunque no se reportó la sobrevida libre de enfermedad de los 60 pacientes: 21 recayeron localmente, 30 con metástasis a distancia y 33 fallecieron de la enfermedad.

En nuestra serie encontramos 5 pacientes con carcinomas tímicos (23%) todos en estadio IV (4 bien y un mal diferenciado o tipos B3 y C respectivamente). La mediana de edad fue de 47 años (24 - 75) que corresponde a lo publicado. Dos (40%) de los cinco pacientes con carcinoma tímico presentaron MG lo que es una tasa mayor a la publicada, ya que es excepcional encontrar la asociación entre ellos. La tasa de invasión fue 100%. De estos un paciente falleció por complicaciones perioperatorias de MG, otro está vivo sin evidencia de enfermedad y 3 recurrieron (tasa de recurrencia de 60%). La sobrevida libre de enfermedad alcanza una meseta de 51% a los 24 meses y cae a 40% a los 60 meses (para los timomas fue de 100%) y se estima que para los 72 meses todos abran recurrido, lo que muestra la agresividad del tumor y que esta histología es el factor pronóstico más importante para recaída. Se han reportado que todos los

pacientes han recaído y muerto a los 10 años del diagnóstico<sup>91</sup> y es bien conocida su resistencia a quimio/radioterapia

Aunque las NET tradicionalmente se dividen en categorías benignas y malignas, una distinción real es difícil de obtener sobre bases histológicas o por sus hallazgos en el microscopio de luz o electrónico. Las únicas características confiables de malignidad son la invasión de la cápsula o la producción de metástasis. Todas las series coinciden en afirmar que el grado de invasión microscópica de la cápsula tumoral y de la diseminación generalmente locoregional constituyen el parámetro más importante de la evaluación clínica y pronostica en los timomas junto con el tamaño, el tipo histológico y la resecabilidad, este hecho se halla corroborado por estudios clínicos y patológicos.

Como se señaló antes, histológicamente una clasificación más práctica para la toma de decisiones de tratamiento sería.

**No invasor.** corresponde a la etapa I (limitado al timo). No se encuentran células tumorales fuera de la cápsula fibrosa.

**Invasor.** incluye la etapa II (invasión capsular), III (traspasa la cápsula y ha invadido el tejido adiposo o la pleura); la etapa IVA (diseminado a los órganos del tórax) y la poco frecuente etapa IVB (la propagación metastásica).

La tradicional clasificación histológica basada en la invasión, número y arquitectura de linfocitos y células epiteliales es descriptiva pero sencilla y validada en numerosos estudios clínico patológicos y ha demostrado que el factor pronóstico más importante es la presencia de invasión a la cápsula. En esta serie se encontró correlación para sobrevida libre de enfermedad y estadio clínico con la clasificación histológica de la OMS (únicamente para carcinoma tímico), algo que podría esperarse de acuerdo, al conocimiento de lo agresivo de esta neoplasia y la alta probabilidad de recurrencia. Esto resalta por una parte, la trascendencia del estudio minucioso de la cápsula y grasa peritumoral por el patólogo y entre estos diferenciar entre timomas y carcinomas tímicos. Y por la otra, lo importante de la técnica quirúrgica para lograr la resección completa de la neoplasia. ¡No hay que ser tan místicos cuando debemos ser prácticos!

## Marcadores de proliferación celular

Pocos estudios han correlacionado la fracción de proliferación con el subtipo histológico de timomas, el primero fue reportado por Chilosi y cols<sup>64</sup> (1987) que examinaron la tasa de proliferación de los timocitos en ocho casos de timoma. Usando Ki-67, obtuvieron valores elevados de actividad en todas las muestras evaluadas. La proporción de timocitos Ki-67 positivos estaba en rango de 35% a 80% y fueron mucho más altos que en los controles estratificados por edad. Los autores pensaron que este fenómeno podría explicar la patogénesis de las enfermedades autoinmunes en pacientes con timoma. Estos hallazgos llevaron a realizar otro estudio para evaluar la correlación entre la tasa de proliferación y las NET por la clasificación de Müller-Hermentink, donde se estudiaron 62 pacientes con NET, encontrándose diferencias significativas en expresión de Ki-67 ( $p < 0.05$ ) y PCNA ( $p < 0.05$ ) sólo entre los carcinomas y los timomas medulares no así en los otros tipos de timomas. Los valores medios de PCNA que reportaron eran para el tipo medular: 2.60%, mixto: 2.65%, predominio cortical: 3.79%, cortical: 6.02% y carcinoma bien diferenciado: 6.84 y para Ki-67: 0.6%, 0.94%, 2.18%, 2.51% y 3.11% respectivamente. En esta serie los marcadores de proliferación no demostraron su valor pronóstico. El coeficiente de correlación de Spearman entre PCNA y Ki-67 fue 0.72. Lo que expresa una relación directamente proporcional entre los mismos (a mayor valor de PCNA mayor de Ki-67). Dos estudios más han reportado como factor pronóstico independiente para sobrevida, el antígeno nucleolar (AgNORs: argyrophilic nucleolar organizers) en pacientes con timoma<sup>84, 85</sup>.

Uno de los objetivos de este estudio fue evaluar las tasas de proliferación entre los distintos tipos histológicos de la clasificación de la OMS de las NET y si estas diferencias pudiesen explicar el comportamiento biológico de las diferentes categorías de las mismas. Por lo reciente de esta clasificación aún no han sido publicados trabajos que valoren la actividad de los marcadores de proliferación con el subtipo histológico. Utilizando PCNA y Ki-67, en este trabajo se encontró un incremento en los valores absolutos en los carcinomas tímicos comparados con los timomas en general, pero no fue estadísticamente significativo (12.5% vrs 5.8% y 14.25% vrs 6.3%, respectivamente). Esto refleja la baja tasa mitótica y proliferativa de las NET. Los valores de PCNA por tipos fueron para el A: 6%, B: 5%, B2: 6.5% y B3 y C: 12.5% y para Ki-67: 7.25%, 5.7%, 6% y 14.25 respectivamente. Estos valores fueron más altos que los encontrados por Quintanilla, pero por ser dos clasificaciones diferentes es difícil hacer comparaciones. El valor de coeficiente de Spearman fue de 0.38, lo que refleja la heterogeneidad de las mediciones entre las muestras.

## Presentación clínica y evolución

Por los escasos estudios en que se utiliza la clasificación de la OMS es difícil establecer comparaciones con otras series. Aunque la máxima incidencia de las NET es la quinta y sexta décadas de la vida<sup>56, 91, 71</sup> (mediana = 53 años) en esta serie la edad de presentación fue menor (47 años). También se encontró una mayor incidencia en hombres (72.8%) que en mujeres (27.2%) (proporción 2.6:1) que la reportada en diversas series (1.1). Por otro lado se sabe que el 50% se diagnostican en pacientes asintomáticos<sup>7, 14</sup>, en esta serie solo en 9% (2 pacientes) el diagnóstico fue incidental ya que la mayoría consultó por síndromes sistémicos asociados a timoma.

Las NET en general son tumores de lento crecimiento (un paciente que rehusó tratamiento en etapa IVb este viva a 25 meses de diagnóstico) y en el momento de la consulta suelen presentar un tamaño considerable, la mediana en esta serie fue de 8.5 cms, rango: 3.5 - 15.1 cms. En la serie de Caruso<sup>14</sup> el tamaño promedio de las piezas fue 9.9 cm (4.5 - 24 cm). Algunos autores han intentado correlacionar el tamaño con la invasión, afirmando que tumores de menos de 5 cm sólo son invasores en un 20%, mientras que las lesiones de mayor tamaño la invasión llega a 50%<sup>23</sup>. Esta particularidad posiblemente se vincule con la teoría de que la invasión se adquiere con el crecimiento y la posibilidad de comprimir y fijar el órgano blanco. En nuestra serie posiblemente por el escaso número de casos este dato no pudo ser confirmado.

La evaluación diagnóstica por TAC mostró sensibilidad del 72% y especificidad 100% para evaluar invasión en 16 pacientes comprobada en el examen histopatológico. Los hallazgos estadísticamente significativos para invasión fueron necrosis en 9/16 (56%) ( $p < 0.05$ ) y ganglios mediastinales en 11/16 (69%) ( $p < 0.05$ ). Baron<sup>5</sup> publicó en 1982 una serie de hallazgos tomográficos en 8 pacientes con masas tímicas mostrando necrosis en el 100%, no hay datos sobre la prevalencia de ganglios mediastinales ni sobre la sensibilidad y especificidad para evaluar invasión. En esta serie la TAC formó parte de la estrategia de evaluación preoperatoria.

La invasión y la asociación con MG han sido los factores pronósticos más reconocidos en pacientes con timoma. El que se ha comprobado consistentemente ha sido el primero de ellos, y se reporta que hay invasión en cerca del 30% a 40% de todos los pacientes<sup>6, 61</sup>. La malignidad es demostrada por el hallazgo de invasión de la cápsula del tumor y órganos circundantes o por la presencia de una metástasis. Bernatz et al<sup>7</sup> (1973) demostraron tasas de supervivencia a 5 años de 23.1% para timomas invasores y 80.3% para no invasores. La diferencia se mantuvo a los 15 años con tasas de supervivencia de 12.5% y 47% respectivamente. La clasificación entre timomas invasores y no invasores permite planear realizar la resección de los órganos infiltrados.

En la actualidad el parámetro más importante para la supervivencia es alcanzar la resección completa con cirugía: 82% de SG a 7 años, 70% para resecciones parciales y 26% para los que

sólo se pudo realizar biopsia. Si se consigue resecar completamente el tumor, la supervivencia es equiparable entre invasores y no invasores, como lo demostraron Yagui<sup>120</sup> y col al reportar una mejora en sobrevida a 5 (77%) y 10 (59%) años con resecciones extendidas y radicales en estadios III y IV. Nakahara<sup>19</sup> demostró la importancia de lograr resecciones completas aun sacrificando grandes porciones de tejido, el lograrlo parece eliminar la importancia del estadio clínico como factor pronóstico. La estrategia quirúrgica por tanto, debe ser agresiva y ante todo debe intentarse efectuar la excisión completa del tumor en todos los casos.

La etapa clínica también es un factor pronóstico. Las etapas I y II pueden ser consideradas juntas como un grupo con pronóstico favorable; la etapa III y IV tienen peor pronóstico. En general se describen tasas globales de resección de alrededor de 70%, (estadios I-II cercanas al 100% y en estadios III-IVA de 27% - 70%<sup>14</sup>). En esta serie la tasa de reseccabilidad fue 71%, requiriéndose resección ampliada en 10 (45%) pacientes. Para estadios I y II fue de 100%, para III y IVA fue de 40%. Ninguno de los pacientes necesitó resección de la vena cava.

El clásico estudio japonés de Masaoka (1981), que incluyó 96 pacientes en 25 años (1954 - 1979) reportó un 50% de prevalencia de MG, asociada principalmente a estadios I (39.78%) y II (13.97%) más que en III (34.4%) y IV (11.8%), la cirugía se realizó en 89 casos (93.6%) y se logró RC en 70.8%, RP en 13.54% y no-resección en 14.58% y no se encontró diferencia en las tasas de sobrevida a 5 años y la presencia de MG. Todos los casos en estadio I y II fueron completamente resecados y en 33.3% estadio III se logró resección total junto con los órganos invadidos. En 11% casos estadio IVA se efectuó citoreducción y en 3.1% casos IVb, sólo se obtuvo biopsia. La radioterapia adyuvante se aplicó rutinariamente y se dio en 69% casos resección completa y en 69% de las resecciones parciales. La tasa de mortalidad fue de 30%, y la tasa de recurrencias fue 11.1% y la tasa de sobrevida global a 5 años fue 74.1%. La sobrevida por estadios fue para el estadio I 96.2%, para el II 85.7%, para el III 69.6% y para el IV 50%. El factor más importante para sobrevida en esta serie fue el estadio, y de este estudio proviene la clasificación internacional más aceptada para la estadificación de los pacientes con NET.

La serie Argentina de Caruso<sup>14</sup> incluía 28 pacientes con timomas publicada en 1996 es la más grande en el ámbito latinoamericano, 13 pacientes fueron asintomáticos (46.4%), de los 15 restantes: MG presente en 8 casos (28.5%), dolor = 5, disnea = 2, otros = uno. Todos tenían radiografía de tórax anormal, la punción por aguja fina fue diagnóstica en 7/8 casos. Todos fueron llevados a cirugía por esternotomía media (57%). En 21 pacientes con resección simple (75%), el resto ampliada. Doce casos estadio I (42.9%), II 9 (32.1%), estadio III y IV (7 - 25%). Del total de pacientes fallecidos 3 tenían MG, siendo el grupo con mayor mortalidad (35.5% vs 10%). La SG a 5 años fue 73%.

En nuestra serie el procedimiento diagnóstico y de tratamiento una vez la evaluación preoperatoria sugirió una masa, fue la resección quirúrgica por esternotomía media (86%), ya que ofrece el más amplio acceso al mediastino anterior, los grandes vasos, ambos hemitórax y cuello, permitiendo además, de ser necesaria, una resección extendida o radical que involucra pulmones, pleura o pericardio. Únicamente en tres pacientes el procedimiento inicial fue biopsia con aguja fina (un caso por sospecha de linfoma) (4.5%) y dos biopsias por trucut (un paciente en etapa IVb y otro por sospecha de linfoma) (9.09%). En esta serie encontramos en estadio I o no invasores 6 casos (27.27%) e invasores 16 (72.72%), estadio II 5 (22.7%) III 5 (22.7%), IVA 5 (22.7%) y IVb 1 (4.5%). El porcentaje de los estadios IV es mayor a lo reportado porque antes no se tomaban en cuenta para el análisis a los carcinomas (22.72% en esta serie). Okumura utilizando la clasificación OMS reportó 46.42% de tumores no invasores y 53.57% de invasores (12.14% de carcinomas).

Las NET son biológicamente heterogéneas como lo demuestra su asociación con diferentes síndromes paraneoplásicos. En esta serie encontramos una mayor incidencia de MG (72%) que la publicada (de 40 a 50%), probablemente por ser un centro de referencia y se asoció con un alto número de remisiones de la enfermedad postresección (RC: 50% comparado con el 10 al

30% de otros estudios) La MG se encuentra entre el 10 – 50% de los casos Se estima una incidencia de MG de 1- 10/75000 habitantes y año, con una relación mujer/hombre de 2:1<sup>48</sup> En el 75% de los pacientes con MG existen anomalías tímicas: el 60% – 65% corresponde a hiperplasias (sin actividad en los centros germinales) y en el 10% – 15% se identifica un timoma<sup>61</sup> La MG se origina por la existencia de autoanticuerpos circulantes contra los receptores postsinápticos nicotínicos para acetilcolina de la placa neuromuscular, a los que se unen bloqueándolos<sup>44</sup> Aunque la causa de la aparición de estos autoanticuerpos es desconocida, se piensa que se debe a la sensibilización de los linfocitos T contra las proteínas del receptor El tratamiento incluye fármacos anticolinesterásicos e inmunosupresores y la extirpación del timo, tumoral o no En el caso de las neoplásicas tímicas, la mortalidad operatoria es en general baja, siendo controvertida la influencia de la MG variando las tasas de 2% hasta 30% La mejoría progresiva del soporte clínico en terapia intensiva posiblemente contribuye a tener mejores resultados<sup>14</sup>, actualmente la mortalidad operatoria aceptada es del 6%<sup>35</sup> En nuestra serie influyó desfavorablemente en la evolución perioperatoria, de tres pacientes (13.6%) que fallecieron por insuficiencia respiratoria relacionada al empeoramiento de la misma (dos subtipos AB –etapa clínica II- y un B3 –etapa clínica IV) Se ha descrito que entre el 7 y 63% consiguen una remisión completa de los síntomas después de la extirpación completa del timo, en esta serie se encontró respuesta completa en 50% En cuanto a su distribución por estadios la MG se encontró en mayor proporción en los estadios I y II (100%) que entre los III (60%) y IV (66%)

Si la MG es un factor independiente de supervivencia es controversial Aunque la influencia de la MG en supervivencia global de las series históricas de Wilkins (SG a 5 años de 45% con MG vs 77.3% en pacientes sin MG<sup>118</sup>), y Salyer-Eggleston<sup>71</sup> (SG a 5 años de 30% para timomas asociados a síndromes paraneoplásicos y 61% para pacientes sin enfermedades concurrentes<sup>71</sup>), empeoraron el pronóstico En otros reportes sin embargo, ya no influye en el resultado Bernatz<sup>7</sup> reporta una SG de 63.8% para pacientes con MG y 62.5% sin la asociación Masaoka y Selors<sup>71</sup> tampoco encontraron asociación entre la presencia de MG y peor pronóstico En esta serie la supervivencia estimada a 5 años fue 100% para pacientes sin MG y de 83% para pacientes con MG diferencia que no fue estadísticamente significativa

En cuanto a las indicaciones de radioterapia también hay controversia, hay quienes la aplican de manera rutinaria a todos los pacientes postoperatorios no importando si hubo resección completa o no (estadios I – IVA) En otros lugares no se indica si el timoma estaba bien encapsulado, dejándose únicamente para lesiones invasoras (II – IV) e incluso se ha utilizado como tratamiento primario de tumor macroscópico después de biopsia o intento de resección Wang<sup>51</sup> y colaboradores demostraron mejoría de SG cuando se comparaba contra cirugía sola (67% vs 24%) En la actualidad se sabe que solo el 2% de los pacientes en etapa I recurre y se acepta que no es necesario tratarlos con radioterapia adyuvante Curran encontró 8/21 recurrencias en etapas II y III al grupo sin radiación y 0/5 en pacientes radiados La tasa de recurrencia en estadios II se estima entre 12% - 20% y para estadios III-IV: 25% - 50%<sup>22, 109</sup> Las pruebas clínicas retrospectivas muestran mejoría en el control local y en la supervivencia En otro estudio retrospectivo se ha demostrado que la radioterapia disminuye la tasa de recurrencia en tumores completamente resecados del 28% al 5%<sup>86</sup> Por tanto se recomienda radioterapia después de la resección quirúrgica, haya o no sido completa, especialmente para paciente en etapas III y IVA<sup>16, 35</sup> El tratamiento adyuvante en tumores etapa I no está indicado<sup>64, 70</sup>

En pacientes que tienen tumor macroscópico residual después de una biopsia o intento de resección, se ha reportado que la radioterapia logra control local en un 60% - 90% Debido a un aumento en el riesgo de daño inducido por la radiación deben evitarse dosis mayores de 60 Gy Se han reportado tasas de supervivencia general a 5 años de aproximadamente 50% para pacientes con tumores no resecables en etapa III No se sabe con exactitud si los pacientes a los que se somete a una citorreducción parcial de tumor presentan una mejoría en el pronóstico al ser comparados con otros a los que sólo se somete a una biopsia Mornex et al reportan 90 pacientes (etapas III o IV) que recibieron una dosis media de 50 Gy después de resección parcial o biopsia, donde logró 78% remisiones completas con dos tercios de control local a los 8 años

La tasa de recaídas fue 14% en aquellos pacientes sometidos a resección completa, pero de 41% en aquellos con resección parcial. Los autores consideran que: "se debe utilizar dosis mayores de 50 Gy en el grupo de cirugía incompleta"<sup>77</sup> El campo radiado debe incluir la totalidad del mediastino, incluyendo la parte inferior donde es frecuente encontrar metástasis, las áreas ganglionares deben ser incluidas también

Como tratamiento primario también la radioterapia se ha utilizado en aquellos pacientes que no toleran la cirugía o tienen enfermedades irreseccables. Las respuestas no son uniformes. Algunos autores describen 100% de mejoría sintomática, 70% de reducción radiológica y 60% de control local del tumor, pero con índices de recidiva local y/o distancia de hasta el 45%<sup>14</sup>

En esta serie la indicación para aplicar radiación postoperatoria fue la resección parcial o márgenes positivos en 5 pacientes y en uno de resección completa pero muy laboriosa para el cirujano (27%), lográndose adecuado control local con una dosis media de 50 Gy, tres pacientes (13.5%) tenían timomas invasores en estadios III (un tipo A y dos B2), y otros tres (13.5%) tenían carcinoma tímico estadios IVA, dos de ellos recurrieron en sitios diferentes al sitio radiado. El grupo de pacientes a quienes se aplicó radioterapia tiene una mediana de seguimiento de 25 meses (11.67 – 62.53). Tres pacientes recayeron (2 subtipos B3 a los 41 y 61 meses y un subtipo C a los 24 meses) en diferente lugar al tumor primario (dos a nivel pulmonar y uno retroperitoneal), y fueron resecados completamente no recibiendo ningún tratamiento posterior. De los 11 pacientes restantes en etapas III y IV en 10 se lograron resección completa y no se aplicó radioterapia, un paciente con carcinoma tímico recurrió a distancia. Estos datos demuestran que el factor pronóstico más importante es la resección completa y en aquellos casos que no es posible hacerlo la radioterapia disminuye las tasas de recurrencia a valores equivalentes. Los resultados con radioterapia no se correlacionan con la etapa del tumor. No se encontraron pacientes con resección parcial a quienes no se les diera radioterapia y no fue posible establecer comparaciones.

En nuestra serie la tasa de recaída fue de 13% que esta en los rangos de las series más importantes (9-11%<sup>56</sup>) y la sobrevida global estimada a 5 años fue de 86% que resulta ser más alta que otras series (40 – 60%<sup>56</sup>). El tiempo de sobrevida libre de enfermedad fue más prolongado que lo reportado en series anteriores probablemente por el pequeño número de pacientes. La sobrevida por estadios fue para el estadio I: 100%, para el estadio II: 60%, para el estadio III: 100% y para el estadio IV: 83%.

Los resultados de esta serie difieren de los encontrados en la literatura en lo que respecta a edad (más baja), proporción de género H.M (más elevada en hombre), asociación con MG (más elevada), una mayor proporción de invasión y de carcinomas tímicos, tasas de recurrencia menores y sobrevida mayor (tres pacientes murieron en el periodo perioperatorio) con un seguimiento medio de 58 meses, esto no parece explicarse solamente por un sesgo de selección (la mayoría de las series informadas son también de un solo centro) y podrían reflejar un comportamiento biológico diferente en la población atendida en nuestro hospital y esto señala algo conocido y desde hace mucho tiempo: lo heterogéneo que resulta el comportamiento de las NET, no existiendo series publicadas en nuestro medio que apoyen o contradigan esta afirmación.

## Conclusiones

Las conclusiones de esta serie son

- 1 En nuestro medio las NET son extremadamente raras, con mayor prevalencia en hombres que en mujeres y con un pico de incidencia máxima en la cuarta década de la vida
- 2 se encontró una mayor proporción de MG que la reportada en otras series de NET como manifestación inicial y su presencia no fue un factor adverso en el resultado del tratamiento
- 3 Debido a que no existen características histológicas, la determinación de la naturaleza maligna es difícil de establecer. La malignidad puede ser demostrada únicamente por el hallazgo de invasión de la cápsula del tumor u órganos circundantes o por la presencia de metástasis. La mayoría de los timomas son diagnosticados y clasificados durante la intervención quirúrgica. El informe patológico debe incluir si las NET es o no invasoras y en histología (timoma o carcinoma), para decidir su tratamiento posterior
- 4 La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los pacientes que pueden tolerar la cirugía y que tienen una masa que se sospeche sea un timoma. La resección completa siempre debe intentarse y en aquellos casos en que no es posible realizarla, la radioterapia complementaria logra tasas de curación equivalentes y sus resultados no se correlacionan con el estadio
- 5 Los factores pronósticos para recurrencia fueron el estadio IV y la clasificación de la OMS (histología de carcinoma tímico). Los factores pronósticos para supervivencia global fueron el estadio IV y la edad menor de 60 años
- 6 Las tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad son mejores a los reportados en la literatura lo que refleja lo heterogéneo del comportamiento de las NET
- 7 Aunque la clasificación OMS es pronóstica tiene el inconveniente de ser laboriosa, difícil de reproducir y con poca utilidad clínica
- 8 Los marcadores de proliferación celular PCNA y Ki-67 no tienen utilidad pronóstica, por ser una neoplasia con baja tasa de proliferación y en nuestra experiencia no tienen una correlación significativa con el tipo histológico

## Bibliografía:

- 1 Adkins RB, Maples MD, Hainsworth JD Primary malignant mediastinal tumors *Ann Thorac Surg* 1984;38(6):648-59
- 2 Akaogie E, Ohara K, Mitsui K, Onizuka M, Ishikawa S, Mitsui T. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels *J Surg Oncol* 1996;63:1722
- 3 Arakawa A, Yasunaga T, Saitoh Y, et al. Radiation therapy of invasive thymoma *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:529-534
- 4 Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, et al Primary mediastinal masses. a comparison of adult and pediatric populations *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;106:67
- 5 Baron R, Joseph K, Sagel S, Levitt R Computed tomography of the abnormal thymus *Radiology* 1982;142 127-134
- 6 Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, et al Tumors of the thymus and thymic region: III Clinopathological studies on teratomas and tumors of germ cell type *Ann Thorac Sur* 1978,25(2).107-11
- 7 Bernatz PE, Khonsari S, Harrison EG, et al Thymoma factors influencing prognosis *Surg Clin North Am* 1973;53:885-893
- 8 Berruti A, Borasio P, Roncari A, Gorzegno G, Mossetti C, Dogliotti L. Neoadjuvant chemotherapy with adriamycin, cisplatin, vincristin and cyclophosphamide in invasive thymomas: results in six patients *Ann Oncol* 1993;4:429-31
- 9 Blossom G, Steiger Z, Stephenson Neoplasms of the mediastinum in Devita T, Hellman S, Rosenberg S (edd): *Cancer Principles & Practice of Oncology*, Lippincott-Raven, 1997
- 10 Blumberg D, Port J, Weksler B, et al Thymoma a multivariate analysis of factors predicting survival *Ann Thorac Surg* 1995, 60 908-914
- 11 Bonomi PD, Finkelstein D, Aisner S, et al EST 2582 phase II trial of cisplatin in metastatic or recurrent thymoma *Am J Clin Oncol* 1993; 16:342-345
- 12 Brocheriou I, Carnot F, Briere J Immunohistochemical detection of bcl-2 protein in thymoma *Histopathology* 1995 Sep(3):251-5
- 13 Camera L, Brunetti A, Romano M et al Morphological imaging of thymic disorders *Ann Med* 1999;31 suppl 2:57-62
- 14 Caruso ES, Vasallo BC, Beveraggi EJ, Daturzo L. Quistes y tumores del mediastino Análisis de 100 observaciones *Rev Argen Ciruj.* 1996
- 15 Chan WC, Zaatari GS, Tabei S Thymoma: a immunohistochemical study *Am J Clin Pathol* 1984 aug;82(2):160-6
- 16 Charles R, Thomas Jr, Cameron D, Patrick J, Loehrer, Sr Thymoma State of the art *JCO* 1999,17 2280-2289
- 17 Chilosi M, Dogliotti C, Yan Z Differential expression of cyclin-dependent kinase 6 in cortical thymocytes and T-cell lymphoblastic lymphoma/leukemia *Am J Pathol* 1998;152:209-217
- 18 Cohen AJ, Ronnigen LD, Graeber GM, et al Management of patients with malignant thymoma *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:301-7
- 19 Cohen AJ, Thompson L, Edwards F, Bellamy R Primary cysts and tumors of the mediastinum *Ann Thorac Surgery* 1991;51 378
- 20 Cormack D *Timo en Histología de Ham* 9 edición p 299-303
- 21 Cotran R, Vinay K, Standley R. *Timo en: Robbins Patología Estructural y Funcional* 5ta edición Interamericana-McGraw-Hill p 1282-1285
- 22 Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al Invasive thymoma. the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *JCO* 1988, 6:1722-1727
- 23 Davis RD, Oldham HN, Sabiston DC Primary cyst and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation methods of diagnosis, management and results *Ann Thorac Surgery* 1987;44:229

- 24 Dorfman DM, Shahsafaeer A, Chan JK Thymic carcinomas, but not thymomas and carcinomas of other sites, show CD5 immunoreactivity *Am J Surg Pathol* 1997 Aug;21(8):936-40
- 25 Dorfman DM, Shahsafaeer A, Chan JK. Immunohistochemical staining for bcl-2 and mcl-1 in intrathyroidal epithelial thymoma (ITET)/carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) and cervical thymic carcinoma *Mod Pathol* 1998 Oct;11(10):989-94
- 26 Figueiras MC, García A, Lorenzo L Tumores mediastínicos. En: Baron G, eds *Oncología Clínica McGraw-Hill-Interamericana*. 2 edición 1999;91-101
- 27 Fomasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al Chemotherapy for invasive thymoma: A 13 year experience. *Cancer* 1991; 68:30-33
- 28 Fomasiero A, Daniele O, Sperandio P, Morandi P, Fosser VP, Cartei G, et al Chemotherapy of invasive or metastatic thymoma: repor of 11 cases *Cancer treat Rep* 1984,68(10):1205-10
- 29 Furuya A, Kobayashi T, Kameda N, Tsukagoshi H Human myasthenia gravis thymic myoid cells: de novo immunohistochemical and intracellular electrophysiological studies *J Neurol Sci* 1991 feb;101(2):208-20
- 30 Gamondes JP, Balawi A, Greenlad T, et al Seventeen year of surgical treatment of thymoma Factors inclucencing survival *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5 124-131
- 31 Gawrychowski J, Rokicki M, Gabriel A, et al Thymoma the usefulness of some prognostic factors for diagnosis and surgical treatment *Eur J of Surg Oncol* 2000;26:203-208
- 32 Geer G, Webb R, Gamsu G Normal thymus: assessment with MR and CT *Radiology* 1996,158:313-317
- 33 Gilhus NE, Jones M, Turley H, Gatter KC, Nagvekar N, et al Oncogene protein and proliferation antigens in thymomas increased expression of epidermal growth factor receptor and Ki-67 antigen *J Clin Pathol* 1995,48(5):447-55
- 34 Gordon MS, Battiatto LA, Gonin R, et al A phase II trial of subcutaneously administered recombinant human interleukin-2 in patients with relapsed/refractory thymoma *J Immunother* 1995, 18 179-184
- 35 Hainsworth J, Greco A. *Mediastinal tumors in Haskell M (edd) Cancer treatment Philadelphia, W B. Saunders Company, 2001*
- 36 Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamanda T, Iida F Adyuvant radiotherapy after complete resection of thymoma *Ann Thorac Surg* 1999, 254.311-5
- 37 Harper PG, Addis B, Inusual tumors of the mediastinum, in Williams C, Knokorian J, Green M et al (eds) *Textbook of uncommon cancer* New York, NY, John Wiley & Sons, 1988
- 38 Harris N, Muller-Hermenlink, HK Thymoma Classification A siren s song of simplicity *Am J Clin Pathol* 1999;112:299-303
- 39 Hattori H, Tateyama H, Tada T, et al PE-35 related antigen expression and CD1a-positive lymphocytes in thymoma subtypes based on Muller-Hermelink classification *Virchows Arch* 2000;436(1):20-7
- 40 Hejna M, Habert I, Raderer M Nonsurgical management of malignant thymoma *Cancer* 1999;88(9):1871-1884
- 41 Hino N, Kondo K, Miyoshi T, Uyama T, Monden Y High frequency of p53 protein expression in thymic carcinoma but no in thymoma *Br J Cancer* 1997,76(10):1361-6
- 42 Hishima T, Fukayama M, Fujii T, et al CD70 expression in thymic carcinoma *Am J Surg Pathol* 2000;24(5):742-6
- 43 Hishima T, Fukayama M, Fujii T, et al Neuroendocrine differentiation in thymic epithelial tumors with special reference to thymic carcinoma and atypical thymoma *Hum Pathol* 1998 Apr,29(4):330-8
- 44 Hohlfeld R, Wekerle H The thymus in myasthenia gravis *Neurol Clin* 1994,12(2) 331-42
- 45 Huang HY, Chen WJ Malignant thymoma: a review of 44 cases *Chang Keng* 1997;20(3):174-80
- 46 Kirschener PA *Myasthenia Gravis*. En: Childs T W editor *Mediastinal Surgery Philadelphia PA: Lea & Febiger, 1991:339-349*

- 47 Kirchner PA Reoperation for thymoma report of 23 cases *Ann Thorac Surg* 1990, 49:550-555
- 48 Kirchner T, Muller-Hermentink H New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors *Prog Surg Pathol* 1989;10:167-189
- 49 Kodama T, Watanabe S, Sato Y, et al An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors I Epithelial component. *Am J Surg Pathol* 1986 Jan,10(1):26-33
- 50 Koh WJ, Loehrer PJ, Thomas CR Thymoma, radiation and chemotherapy In Wood DE, Thomas CR editors. *Mediastinal tumors. update 1995* New York Springer-Verlag, 1995:19-26
- 51 Kohman LJ Controversies in the management of malignant thymoma *Chest* 1997;20(3):174-80
- 52 Kondo K, Mukai K, et al. An immunohistochemical study of thymic epithelial tumors III. The distribution of interdigitating reticulum cells and S-100 beta-positive small lymphocytes *Am J Surg Pathol* 1990 Dec,14(12):1139-47
- 53 Kornstein M. Thymoma classification: my opinion *Am J Clin Pathol* 1999;111 826-833
- 54 Kuo TT, Chan JK. Thymic carcinoma arising in thymoma is associated with alterations in immunohistochemical profile. *Am J Surg Pathol* 1998 Dec;22(12):1474-81
- 55 Kuo T, Lo SK. Immunohistochemical metallothionein expression in thymoma. correlation with histological types and cellular origin *Histopathology* 1997 Mar;30(3):243-8
- 56 Lanfenfeld J, Graeber GM Current management of thymoma *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(2):327-39
- 57 Launola L, Erlandson RA, Rosai J. Neuroendocrine differentiation is a common feature of thymic carcinoma *Am J Surg Pathol* 1998 Sep;22(9) 1059-66
- 58 LeBlanc J, Wood DE Diagnosis of mediastinal tumors, en Woods DE, Thomas CR Jr (eds) *Mediastinal tumors. update 1995, Medical Radiology-Diagnostic Imaging and Radiation Oncology Volumen Heidelberg, Germany, Springer-Verlag, 1995, pp 1-10*
- 59 Lee D, Wright DH Immunohistochemical study of 22 cases of thymoma *J Clin Pathol* 1988 Dec,41(12):1297-304
- 60 Leslie J Controversies in the management of malignant thymoma *Chest* 1997;112:296S-300S
- 61 Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia. a review of current concepts *Hum Pathol* 1978,9:495-515
- 62 Lewis RJ, Wick MR, Scheithaur BW, Taylor WF Thymoma A clinicopathologic review *Cancer* 1987;60:2727-2743
- 63 Loehrer P Current approaches to the treatment of thymoma *Ann Med* 1999;31 suppl 2 73-9
- 64 Loehrer P Thymomas: current experience and future direction in therapy *Drugs* 1993,45(4):477-487
- 65 Loehrer PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma *JCO* 1997;15(9):3093-9
- 66 Loehrer P, Kim K, Aisner S, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, et al cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma final results of an intergroup trial *JCO* 1994;12:1164-8
- 67 Loehrer P, Perez CA, Roth LM, Greco A Livingston RB, Einhorn LH Chemotherapy for advanced thymoma Preliminary results of an intergroup study *Ann Intern Med* 1990;113:520
- 68 Macchianni P, Chella A, Ducci F, Rossi B, et al Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and postoperative radiation therapy for invasive thymoma *Cancer* 1991;68 706-13
- 69 Manno M, Müller-Hermentink HK Thymoma and thymic carcinoma relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus *Virchows Arch* 1985,407 119-149
- 70 Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al Thymoma Results of 241 operated cases *Ann Thorac Surg* 1991; 51:152 - 156
- 71 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study fo thymomas with special reference to their clinic stage *Cancer* 1981,48 2485-2492

- 72 Milsten K, Levior M, Kuten A, Stein M, Dale J Ben-Shahar M, et al. Postoperative chemoradiotherapy for invasive thymic epithelial tumors. *ESMO Vienna* 1986;420
- 73 Molina P; Siegel MJ; Glazer HS Thymic masses on MRI. *AJR* 1990;155:495-500
- 74 Monden Y, Nakahara K, Iio S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:165-169
- 75 Moran CA, Suster S. Spindle-cell neuroendocrine carcinomas of the thymus (spindle-cell thymoma): a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases. *Mod Pathol* 1999 Jun;12(6):587-91
- 76 Morgenthaler TI, Brow LR, Colby TV, Harper CM, Coles DT. Thymomas. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1110-1123
- 77 Mornex F, Resbeut M, Richard P, et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:651-59
- 78 Müller-Hemelinck HK, Marino M, Palestro G. Pathology of thymic epithelial tumors. *Curr Topics Pathol* 1986;75:207-268
- 79 Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:1041-1047
- 80 Nicolaou S, Muller N, Osger J. Thymus in myasthenia gravis: comparison of CT and pathologic and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996;201:471-474
- 81 Okumura M, Miyoshi S, Yoshitaka F, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors.
- 82 Pan CC, Ho DM, et al. Expression of E-cadherin and alpha- and beta-catenins in thymoma. *J Pathol* 1998 Feb;184(2):207-11
- 83 Pan CC; Ho DM; Chen WY, Huang CW; Chiang H. Ki-67 labeling index correlates with stage and histology but not significantly with prognosis in thymoma. *Histopathology* 1998 Nov;33(5):453-8
- 84 Pich A, Chiarle R, Chiusa L, et al. Argyrophilic nucleolar organizer region counts predict survival in thymoma. *Cancer* 1994;74:1568-1574
- 85 Pich A, Chiarle R, Chiusa L, et al. Long-term survival of thymoma patients by histologic pattern and proliferative activity. *Am Surg Pathol* 1995;19:918-926
- 86 Ochsner A, Burch A. Tumors of the thymus. *Surg Clin North Am* 1966;46(6):1437-46
- 87 Park HS, Shin DM, Lee LS, et al. Thymoma: a retrospective study of 87 cases. *Cancer* 1994; 73:2491-98
- 88 Patterson GA. Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 4:39
- 89 Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F, et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990, 50:534-538
- 90 Pich A, Chiarle R, Chiusa L, Ponti R, Geuna M, Casadio C, Maggi G, Palestro G. Long term survival of thymoma patients by histologic pattern and proliferative activity. *The Am J of Surg Pathol* 1995,19(8):918-926
- 91 Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Choi N, et al. Thymoma: histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74:606-617
- 92 Ring NP, Addis BJ. Thymoma: an integrated clinicopathological and immunohistochemical study. *J Pathol.* 1986 Aug;149(4):327-37
- 93 Rosado C, Galobardes J, Moran C. Thymoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 1992;12:151-168
- 94 Rosemberg JC. Neoplasm of the mediastinum. In de Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA. Eds. *Cancer: principles and practices of oncology*, edic 5. Philadelphia. JB Lippincott 1997
- 95 Sakai F; Sone S, Kiyono K, Kawai T, Maruyama A, Ueda H. MR imaging of thymoma: radiologic-pathologic correlation. *AJR* 1992;158:751-756
- 96 Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, et al. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. *Ann Surg Oncol* 1997;4:46-56
- 97 Sherman MS, Black-Schaffer S. Diagnosis of thymoma by needle biopsy. *Acta Cytologica* 1990;34:63-68

- 98 Shimizu J, Hayashi Y, et al. Primary thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study *J Surg Oncol* 1994 Jul;56(3):159-64
- 99 Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the thymus and related lesions In: Shimosato Y, Mukai K, eds. Atlas of tumors pathology: tumors of the mediastinum Fascicle 21 ser 3 Washington, D.C ; Armed Forces Institute of Pathology 1997;33-247
- 100 Shin DM, Kornaki R, Putnam JB, wals G, Nesbitt J, Ro JY, Schea RA, et al. Induction chemotherapy followed by surgical resection, radiotherapy and consolidative chemotherapy may cure the advanced stages of unresectable invasive thymoma *Proc Am Soc Oncol* 1997;16.1639
- 101 Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM The spectrum of diseases associated with thymoma Coincidence or syndrome? *Arch Inter Med* 1974;134-379
- 102 Stefanaki K, Rontogianni D, et al. Expression of p53, mdm2/waf1 and bcl-2 proteins in thymomas. *Histopathology* 1997 Jun;30(6):549-55
- 103 Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML Primary mediastinal tumors Part I. tumors of the anterior mediastinum *Chest* 1997,112(2):511-22
- 104 Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML Tumors of the thymus *J Thorac Imaging* 1999;14(3):152-71
- 105 Suster S, Rosai J Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases *Cancer* 1991;67:1025-1032
- 106 Suster S, Moran CA Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma: a novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms *Am J Clin Pathol* 1999;111 826-833
- 107 Suster S, Moran C thymoma classification: the ride of the valkyres? *Am J Clin Pathol* 1999;112:308-310
- 108 Tecce PM, Fishman E, Kuhlman JE CT evaluation of the anterior mediastinum. spectrum of disease *Radiographics* 1994;14(5).973-90
- 109 Thomas C Jr; Wright C Loehrer P Thymoma: State of the art *JCO* 1999,17:2280-2289
- 110 Tseng-Tong K, Sing-Kai L DNA flow cytometric study of thymic epithelial tumors with evaluation of its usefulness in the pathologic classification *Hum Pathol* 1993,24.746-749
- 111 Tomiak EM, Evans WK The role of chemotherapy a review of the literature and considerations for future clinical trials *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:113-24
- 112 Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma *Radiother Oncol* 1990; 19:273-280
- 113 Vásquez J, Bezaury P, Brunner N Tumores del mediastino anterior en Taveras J, Cardoso J (eds). Tórax, pleura y mediastino Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999
- 114 Verley JM, Hallman KH Thymoma a comparative study of clinical features, histologic features and survival in 200 cases. *Cancer* 1985, 55 1074-1086
- 115 Von Gaudecker B Functional histology of the human thymus *Anat Embriol* 1991;198:3.1
- 116 Weinch G, Schneider P, et al p53 alterations in thymic epithelial tumours *Virchows Arch* 1997 Jul,431(1):17-23
- 117 Weide L, Ulbricht T, Loehrer P, Williams S Thymic carcinoma: a distinct clinical entity responsive to chemotherapy *Cancer* 1993;71(4).1219-1223.
- 118 Wick M, Scorr R, Li C, Carney J Carcinoid tumor of the thymus a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature *Mayo Clin Proc* 1980,55.246-254
- 119 Wilkins EW Jr Thymoma: surgical management, in Wood DE, Thomas CR (eds): Mediastinal tumors: Update 1995, Medical Radiology-diagnostic imaging and radiation oncology volume Heidelberg, Germany, Spnnger-Verlag, 1995, pp 19-25
- 120 Yagi K, Hirata T, Gukuse T, et al Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded *Ann Thorac Surg* 1996,61 521-524

121. Yang W, Efid J, Quintanilla L, Harris N. Cell kinetic study of thymic epithelial tumors using PCNA (PC10) and Ki-67 (MIB-1) antibodies Human Pathol 1996, 27(1):70-76.
- 122 Yoshitake T, Masunaga A, et al A comparative histological and immunohistochemical study of thymomas with and without myasthenia gravis Surg today 1994,24(12),1044-9
- 123 Yu-Chin L, Jia-Haur C, Chin-Chen P, Shi Chuan C, Reury-Perng P Argyrophilic nucleolar organizer regions in cell of thymoma and thymic carcinoma Chest 1999; 115 1115-1119