



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“CARCINOMA TIMICO EN NIÑOS
INFORME DE DOS CASOS”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. YAMILE KARINA CHAUCANEZ BASTIDAS

TUTOR:

DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

FEBRERO, 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“CARCINOMA TIMICO EN NIÑOS INFORME DE DOS CASOS.”

**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

**DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
TUTOR DE TESIS**

DEDICATORIA

A Dios, por guiar mi camino, bendecir cada paso y cuidar de mi familia mientras fui en búsqueda de mis sueños.

A mis padres, por su inmenso amor y sacrificio, siempre serán mi ejemplo de vida y mi fuerza para seguir adelante a pesar de las dificultades, los amare por siempre.

A mi hermana, cómplice y compañera de vida, gratitud y cariño eterno, por su paciencia y apoyo incondicional desde la distancia.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, por compartir sus experiencias y guiar mi formación en Pediatría que me permitirá ejercerla con amor y compromiso hacia mis pacientes.

A mis pacientes, por su confianza y valentía.

Dr. Armando Martínez Avalos, por guiar y apoyar la realización de esta tesis.

Al Instituto Nacional de Pediatría, por la oportunidad de crecer como profesional y ser humano.

INDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCION	8
3. DESCRIPCION DEL CASO.....	14
4. ANALISIS.	16
5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	17
6. ANEXO 1	23

RESUMEN

El carcinoma tímico (CT) es una neoplasia poco frecuente en la población pediátrica. El diagnóstico diferencial se realiza con tumores mediastinales. Generalmente las manifestaciones clínicas se deben a obstrucción de la vía aérea. El tratamiento incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia. Los esquemas de tratamiento, especialmente la quimioterapia es motivo de controversia en niños, y la mayoría de los protocolos se basan en la experiencia obtenida de los adultos. El pronóstico es malo, con pocas posibilidades de curación, y depende del estadio según la clasificación de Masaoka et. al.²³ y la posibilidad de resección quirúrgica²³.

En este informe se describen dos casos de carcinoma tímico en niños: uno de 12 años cuya afección se inició con cianosis e hipercalcemia, y en una paciente de 14 años en quien empezó con tos y dolor torácico.

Palabras clave: carcinoma tímico, quimioterapia, clasificación, pronóstico, oncología pediátrica.

ABSTRACT

Thymic carcinoma is a rare tumor in pediatric population. Differential diagnoses include mediastinal tumors. Most clinical manifestations are due to obstruction. Treatment includes surgery, chemotherapy and radiotherapy. The treatment schemes, especially chemotherapy, are controversial in children, and most of them are based on the experience with adult patients. In general, thymic carcinoma has a poor prognosis, with low chances for cure, and it is based on Masaoka et. al. classification²³ and the possibility of surgical resection.

We report two cases of thymic carcinoma in children: a 12-year-old boy who presented with cyanosis and hypercalcemia, and a 14-year-old girl whose initial symptoms were cough and chest pain.

Key words: thymic carcinoma, chemotherapy, classification, prognosis, pediatric oncology.

INTRODUCCION

El timo es un órgano complejo conformado por elemento epiteliales y linfoides; es el sitio de maduración de los linfocitos T.¹ Las neoplasias epiteliales del timo incluyen los timomas, carcinoides y carcinoma tímico (CT). Los tumores tímicos son los más comunes de los tumores mediastinales en el adulto; constituyen el 40% de los tumores mediastinales anteriores²⁻⁴. En niños, representan el 1.5% de los tumores mediastinales³.

En niños las neoplasias tímicas son raras. Los CT representan el 1.5% de los tumores mediastinales^{3,5}. La edad media de presentación es 13 años; predominan en los varones en la proporción de 9:5⁶⁻⁸. Stachowicz et. al describieron pacientes polacos con edad entre 4.5 y 19 años (media de 16 años)⁹. En el grupo italiano de tumores raros (Proyecto TREP) de nueve pacientes estudiados en 10 años, la edad media fue de 12.4 años¹⁰.

En los CT, las células epiteliales pierden sus características fenotípicas y funcionales; muestran anaplasia celular, con núcleos prominentes, cromatina vesicular, abundante actividad mitótica, aumento del índice núcleo-citoplasma y necrosis; infiltración extensa a los tejidos circundantes y metástasis extratorácica¹¹. La mayoría expresan CD5^{1,12}. El CT fue descrito por primera vez como neoplasia del epitelio tímico en 1977 por Shimosato¹³.

Histopatológicamente hay varios subtipos de carcinoma: de células escamosas, que se clasifican dependiendo del grado de diferenciación, en bien diferenciado o queratinizado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado (antes carcinoma semejante a linfopitelioma), asociado a infección por VEB¹³; otros subtipos son el carcinoma de células claras mucoepidermoide, carcinosarcoma, anaplásico, entre otras^{4,13,14}. El tipo histológico más común es el de células

escamosas cuya variedad poco diferenciada es la más común en la población occidental¹³.

El cuadro clínico inicial del tumor mediastinal anterior, es el causante de dolor torácico¹⁰, tos crónica, disnea, fiebre, pérdida de peso, dificultad respiratoria y síndrome de vena cava superior^{3,9}. Éstos suelen presentarse de tres semanas a seis meses. Hasta 30% son asintomáticos^{3,10,15}.

La diferencia de la miastenia gravis con el timoma, es que se presenta entre 15 a 59% de los casos (8% en CT¹⁶). En niños, se han descrito casos relacionados con esclerodermia, lupus eritematoso, osteoartropatía hipertrófica, polimiositis, eritrodermia, síndrome de Sjögren y síndrome nefrótico^{9, 10, 17-19}.

Radiológicamente puede haber derrame pleural e invasión a la pleura y al pericardio³. La tomografía axial computada contrastada es el estudio de elección para los tumores tímicos. Se ha utilizado el 18-FDG PET para detectar metástasis pleurales no identificadas por tomografía²⁰.

El 46% de los pacientes con CT tienen metástasis linfáticas. La diseminación hematológica a pulmón, hígado, hueso, riñón y cerebro ocurre en el 43%, 46%, 29%, 18% y 11% respectivamente^{7, 21}.

La primera clasificación de tumores tímicos fue propuesta por Bernatz; solo fue descriptiva, dependiendo del contenido de células linfocíticas. Levine y Rosai proponen una clasificación clinicopatológica¹. En 1999, la OMS propuso una clasificación histopatológica (Cuadro 1) designado con letras que representan la morfología de las células epiteliales neoplásicas, y dependiendo de la relación entre células epiteliales y linfocitos, y la atipia celular. En esta clasificación los CT corresponden a B3 y C, con supervivencia a 10 años de 35 y 30%, respectivamente²². El tipo C tiene una prevalencia de 10 a 25%¹. (Cuadro 1)

Actualmente se utiliza el sistema de estadificación quirúrgico de Masaoka et. al. (Cuadro 2)²³. Hay una relación muy estrecha entre ambos sistemas de clasificación, los pacientes clasificados como tipo B2, B3 y C corresponden a

estadios III y IV de Masaoka^{8,13}. Otras clasificaciones son las de Müller-Hermelink y la de Suster y Morán, pero actualmente no se usan^{24,25}. (Cuadro 2)

El tratamiento del CT en niños se basa en la experiencia obtenida en adultos, y en tratamientos heterogéneos de series de casos. El tratamiento debe ser multimodal incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia. La cirugía es la piedra angular del tratamiento, aunque puede ser difícil por la infiltración local del tumor y la presencia de metástasis²⁶. La resección tumoral completa ofrece las mejores oportunidades de curación^{3,25-29}. Los pacientes con tumores en estadio I tratados con resección completa solamente, tienen supervivencia a 5 años de 100%, con recurrencia del 1%^{26,30-32}. La resección subtotal es insuficiente; solo un tercio de los pacientes a quienes se les realizó biopsia inicialmente, viven 10 años³³. La resección completa es posible en 10 a 60% de los pacientes; según Stachowicz-Stencel, se logró la resección total en 1 de 9 pacientes⁹. En caso de recurrencia, la cirugía total sigue siendo la principal arma para obtener supervivencias a largo plazo⁸.

El tratamiento quirúrgico requiere una abordaje utilizado es la esternotomía media³⁴, aunque también se puede realizar toracotomía anterolateral^{27,30, 35}.

La radioterapia ayuda al control local de la enfermedad³⁰. Su uso en pacientes con CT Masaoka II es motivo de controversia, ya que los tumores con infiltración transcapsular pueden tratarse solamente con cirugía. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN), sugiere el uso de radioterapia tridimensional o de intensidad modulada postquirúrgica en los pacientes con CT para disminuir recaídas locales³⁶; aunque en algunas series no se ha visto beneficio³⁷. Los efectos secundarios por la radioterapia en mediastino incluyen morbilidad cardíaca, neumonitis, fibrosis pulmonar, estenosis esofágica y segundas neoplasias.

Aunque la resección completa para tumores en estadio III, es aproximadamente 45 a 55%, se recomienda la radioterapia adyuvante. Estos pacientes tratados con

altas dosis de radiación tienen supervivencia a 5 años de 30 a 50%; cuando se realiza una resección total y radioterapia, la supervivencia es de 60%. Si la resección es subtotal, aún con el uso de radioterapia la supervivencia es de 30%. Onuki et. al.³⁸ observaron que dosis bajas de radioterapia prequirúrgica más resección y radioterapia adyuvante en pacientes con estadios III tienen una supervivencia a 10 años de 75%^{38,39}.

El uso de radioterapia en los CT depende del estadio y de la extensión de la resección quirúrgica⁴⁰. La radioterapia en pacientes con CT estadio IVA está bien establecida. Wright et. al. Señalaron, que la radioterapia preoperatoria concomitante con quimioterapia empleando cisplatino y etopósido, obtiene 40 a 99% de necrosis de los tumores obtenidos por cirugía⁴¹. Nonaka et. al mostraron que una dosis de 60Gy mejora el pronóstico de pacientes con CT en estadios III y IV⁴². La radioterapia disminuye la recurrencia local y prolonga las tasas de supervivencia⁴²⁻⁴⁴. La dosis total de radioterapia utilizada oscila entre 40 y 70 Gy⁴².

La NCCN³⁶ propone dosis de 60 a 70 Gy para pacientes con tumores irresecables como tratamiento adyuvante, 45 a 50Gy para tumores con márgenes negativos y 54 Gy cuando hay márgenes positivos microscópicos. Para enfermedad residual microscópica, la dosis debe ser de 60 Gy en fracciones convencionales de 1.8 a 2.0 Gy diarios^{42, 45}.

Los pacientes con estadios I y los estadios II completamente resecados no se benefician con radioterapia para el control local, recurrencia o supervivencia, después de una resección quirúrgica⁴⁰.

La quimioterapia neoadyuvante esta indicada cuando la resección completa no es posible, y se quiere reducir el tamaño tumoral y la extensión de la infiltración^{39,41,46,47}. Venuta et. al.²⁸ observaron 90% de supervivencia en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, comparado con 71% en pacientes con escisión primaria.

La respuesta a esquemas combinados de quimioterapia son mejores que cuando se utiliza una sola droga⁴⁸. Carlson et. al describieron en 1990 el primer caso de quimioterapia exitoso en un paciente con CT indiferenciado metastásico utilizando el esquema PVB (cisplatino, vinblastina y bleomicina)⁴⁹. Los protocolos basados en el uso de cisplatino han demostrado ser efectivos en el tratamiento⁵⁰, aunque hay muy pocos protocolos prospectivos y se han utilizados en adultos. En los años 90, algunos estudios mostraban que el uso de ifosfamida como monoterapia tenía actividad en 50% de los casos³³. El uso de antraciclinas es controvertido por el efecto tóxico incrementado cuando se utilizan junto con radioterapia mediastinal. Algunos autores han utilizado la combinación de cisplatino, doxorubicina y metilprednisolona⁵¹. El esquema ADOC (cisplatino, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida) ha obtenido respuestas parciales^{44,47,52}. Los mejores resultados en estudios fase II se obtienen con esquema PAC (cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida), y ADOC⁵².

El carboplatino con paclitaxel ha mostrado eficacia, inclusive como primera línea de tratamiento en tumores irresecables⁵³⁻⁵⁶. Iwaga et. al establecieron supervivencia global de 22.7 meses y tasa de supervivencia a un año de 62% con este esquema en primera línea en estadios avanzados no resecables⁵⁵. Morio y Fukuda describieron respuestas parciales y resecciones completas en pacientes con cisplatino y paclitaxel neoadyuvante⁵⁷⁻⁵⁹. Lucchi et. al utilizaron un protocolo con cisplatino, doxorubicina y etopósido, con cirugía y radioterapia postquirúrgica, con supervivencia a 10 años de 48% y 45% para estadios Masaoka III y IV⁴⁸. Yoh et. al utilizaron quimioterapia semanal con cisplatino, vincristina, doxorubicina y etopósido con supervivencia a 2 años del 58%⁵⁰.

Recientemente se han estudiado algunas alternativas para los tumores que expresan receptores de somatostatina^{59,60}. Hasta 86% de los carcinomas expresan c-kit. Algunos estudios aislados valoran la respuesta del CT al imatinib, sin éxito^{61, 62}.

La estadificación Masaoka y la resección tumoral completa son los factores pronósticos más importantes en CT⁶³. También se considera el subtipo histológico^{44,64}, la resección quirúrgica³⁰ y en adultos el estado de Karnofsky⁴⁴. La supervivencia promedio en adultos es 2.5 años^{3,7,65}. Con supervivencias a 5 y 10 años de 40 y 33%, respectivamente⁶⁶. El subtipo poco diferenciado tiene el peor pronóstico entre los demás subtipos histológicos⁶⁵, con un promedio de supervivencia de 20±18 meses²¹. La mayoría de los casos pediátricos son fatales por progresión³. El grupo polaco informó 7 defunciones de 9 pacientes, uno de los cuales por toxicidad de la quimioterapia⁹

DESCRIPCION DE CASOS CLINICOS

CASO CLÍNICO 1

Adolescente de 15 años con historia de seis meses que se inició con vómito, anorexia, fatiga, pérdida de peso de 10 Kg, dolor torácico, cianosis peribucal y ungueal. Clínicamente se le ausculta un soplo sistólico; un examen de sangre revelo hipercalcemia de 16.2 mg/dl, que se trató con alendronato. Se sospechó una cardiopatía congénita. Un ecocardiograma mostro disminución de las calibre de ramas pulmonares. Una tomografía axial computada de tórax y una angioresonancia revelaron un tumor mediastinal anterior que desplazaba la silueta cardiaca y en estrecha relación con los grandes vasos, infiltraba el pericardio y la pleura; los ganglios se veían aumentados de tamaño (Figura 1). Con una toracoscopia diagnóstica y la toma de una biopsia, se pudo diagnosticar carcinoma. Se realizó una esternotomía media y se hizo una resección parcial del tumor y una pericardiotomía. Con el examen histológico del tumor se confirmó el diagnostico de carcinoma timico (Figura 2). Se inició tratamiento con quimioterapia a base de CDDP, (90mg/m²SC); Doxorubicina (60mg/m²SC); Ciclofosfamida (1500mg/m²SC) y Prednisona (100mg/día 5 días), recibiendo tres ciclos. Después del primer ciclo, el paciente cayó en choque séptico y paro cardiorrespiratorio. Se había reducido en 50% el volumen del tumor visualizado por imagen. Después del tercer ciclo, se produjo bradicardia sinusal, por lo que se suspendió la quimioterapia. Recibió radioterapia 50.4Gy. Una tomografía de tórax no mostro evidencia de actividad tumoral. Solamente se vigiló al paciente, quien 30 meses después falleció a causa de una neumonía por acinetobacter iwoffi. No había evidencia clínica, radiológica ni por patología de actividad tumoral. (Figura 1)

CASO CLÍNICO 2

Niña de 14 años con historia de 3 meses de disnea progresiva y dolor torácico, fiebre y pérdida de peso de 3 Kg. Fue tratada como neumonía sin mejoría. Una tomografía de tórax mostro un tumor mediastinal anterior con calcificaciones, un derrame pleural y adenomegalias infradiafragmáticas. Se le dio tratamiento con Prednisona 40mg/kg/do por la sintomatología respiratoria, con lo cual disminuyo 30% el tamaño del tumor. Se realizó la resección parcial del 50% del tumor. El tumor fue un carcinoma linfoepitelial con invasión pleural y pulmonar. Se inició quimioterapia con CDDP (100mg/m²SC por 5días) y 5-Fluorouracilo (100mg/m²SC por 5días) por 6 ciclos. Posteriormente radioterapia 50.4Gy en el cuello y EN EL mediastino, con lo que hubo una respuesta favorable según mostro una tomografía. Ocho meses después apareció una metástasis pulmonar, y hubo que realizar resección. Actualmente con enfermedad pulmonar.

ANALISIS

Los CT en niños son poco frecuentes, en este escrito se presentan los dos casos diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años. Ambos casos se presentan en adolescentes; en el primer caso el cuadro clínico correspondió a obstrucción al flujo de salida de los grandes vasos e hipocalcemia, mientras que en el segundo caso corresponde con obstrucción de la vía aérea. Según la clasificación de Masaoka, ambos casos avanzados (IV A y IV B respectivamente), con resección incompleta inicial, por lo que está indicado tratamiento adyuvante. El esquema de quimioterapia utilizado en el caso 1, con CDDP / Doxorubicina / Ciclofosfamida, ya ha sido demostrado como útil en el tratamiento de CT con residual macroscópico, aunque resultó ser muy tóxico. El uso de radioterapia, indicado en pacientes con residual macroscópico, como se corrobora en este paciente donde, a pesar de haber fallecido, no se encontraron datos de actividad tumoral. El esquema utilizado en el caso 2, es un esquema poco utilizado y que no ha demostrado ser efectivo en este paciente que actualmente se encuentra con progresión de la enfermedad.

El CT debe de ser considerado entre los diagnósticos diferenciales de los tumores mediastinales, como una causa rara y potencialmente fatal. El diagnóstico temprano que favorece la resección quirúrgica total, ayudará a disminuir la mortalidad de este tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hasserjian RP, Strobel P, Marx A. Pathology of thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;17:2–11.
2. de Jong WK, Blauwgeers JL, Schaapveld M, *et al.* Thymic epithelial tumours: a population-based study of the incidence, diagnostic procedures and therapy. *Eur J Cancer.* 2008; 441: 123–130.
3. Yaris N, Nas Y, Cobanoglu U, Yavuz MN. Thymic carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47:224-227.
4. Smit EF. Thymic malignancies. *Ann Oncol.* 2008;19:309–12.
5. Ramon Cajal S, Suster S. Primary thymic epithelial neoplasms in children. *Am J Surg Pathol.* 1991; 15:466-474
6. Okomura M, Schinichiro M, Fujii Y, *et al.* Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasm: A study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:103 – 110.
7. Rios A, Torres J, Galindo PJ, *et al.* Prognostic factors in thymic epithelial neoplasms. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:307–313.
8. Chen G, Marx A, Wen-Hu C, *et al.* New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer.* 2002;95:420–429.
9. Stachowicz-Stencel T, Bien E, Balcerska A, Godzinski J, Synakiewicz A, Madziara W, *et al.* Thymic carcinoma in children: a report from the Polish Paediatric Rare Tumours Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010, 54:916-920.
10. Carretto E, Inserra A, Ferrari A, *et al.* Epithelial thymic tumours in paediatric age: a report from the TREP Project. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6: 28 – 35.
11. Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin. Pathol.* 2006; 125; 542–554.
12. Hishima T, Fukayama M, Fujisawa M, *et al.* CD5 expression in thymic carcinoma. *Am J Pathol.* 1994 145: 268-275.

13. Suster S. Thymic carcinoma: update of current diagnostic criteria and histologic types. *Semin Diagn Pathol.* 2005; 22: 198–212.
14. Rosai J, Sobin LH. Histological typing of tumours of the thymus. International histological classification of tumours, 2nd edition. New York: Springer, 1999
15. Schmidt-Wolf IG, Rockstroh JK, Schuller H, *et al.* Malignant thymoma: Current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol.* 2003;82:69–76.
16. Liu, H, Hsu W, Chen Y, *et al.* Primary thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002; 15 : 1076–81.
17. Niehues T, Harms D, Jurgens H, *et al.* Treatment of pediatric malignant thymoma: Long-term remission in a 14-year-old boy with EBV-associated thymic carcinoma by aggressive, combined modality treatment. *Med Pediatr Oncol.* 1996;26:419–424.
18. Ihan I, Kutluk T, Gogus S, *et al.* Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in child with carcinoma: An unusual presentation in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23:140–143..
19. Di-Cataldo A, Villari L, Milone P, *et al.* Thymic carcinoma, systemic lupus erythematosus, and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in an 11-year-old boy: A novel association. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17:701–706.
20. Sung YM, Lee KS, Kim BT *et al.* 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *J Nucl Med.* 2006; 47: 1628–34.
21. Hartmann CA, Roth C, Mink C, *et al.* Thymic carcinoma: Report of five cases and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116:69 – 82.
22. Okumura M, Ohta M, Tateyama H, *et al.* The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer.* 2002; 94: 624–632.
23. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, *et al.* Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1994; 8: 251.

24. Suster S, Moran CA. Thymic carcinoma: Spectrum of differentiation and histologic types. *Pathology*. 1998;30:111–122.
25. Muller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G, *et al*. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;408: 143–161.
26. Kondo K, Yasumasa M. Therapy for thymic epithelial tumors: A clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:878-885.
27. Okereke IC, Kesler KA, Freeman RK, *et al*. Thymic carcinoma: outcomes after surgical resection. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:1668-72.
28. Venuta F, Rendina EA, Longo F, *et al*. Long-term outcome after multimodality treatment for stage III thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1866–1872..
29. Rajan A, Giaccone G. Treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2008;9:277–287.
30. Yasuda M, Hanagiri T, Oka S, Uramoto H, Takenoyama M, yasumoto K. Results of a surgical resection for patients with thymic carcinoma. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2011; 100: 159-163
31. Dhall G, Ginsburg HB, Bodenstein L, Fefferman NR, Greco MA, Chang MW, Gardner S. Thymoma in children: report of two cases and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26:681-685.
32. Liang X, Lovell MA, Capocelli KE, Albano EA, Birch S, Keating AK, Graham DK. Thymoma in children: report of 2 cases and review of the literature. *Pediatr Develop Pathol*. 2010; 13:202-208.
33. Giaccone G. Treatment of malignant thymoma. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17: 140–146.
34. Papadopoulos K, Thomas CR. Current chemotherapy options for thymic epithelial neoplasms. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6:1169–1177.
35. Wright, C. D. Extended resections for thymic malignancies. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010, 5.10 Suppl 4 : S344-7.
36. Ettinger D, Wallace A, Bepler G, Blum M, Chang A, Cheney R, Chirieac L, *et*

- al.* Thymic Malignancies. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010; 8: 1302-1315.
37. Rena O, Papalia E, Oliaro A, *et al.* Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma? Eur J Cardiothoracic Surg. 2007; 31: 109–113.
38. Onuki T, Ishikawa S, Yamamoto T, *et al.* Pathologic radioresponse of preoperatively irradiated invasive thymomas. J Thorac Oncol. 2008; 3: 270–276.
39. Odriozola JM, Muguruza-Trueba I, Muñoz-Molina G, Cabañero-Sánchez A, Saldaña-Garrido D, Lago-Viguera J. Carcinoma tímico. Tratamiento quirúrgico tras quimioterapia neoadyuvante. Neumología y cirugía de tórax. 2006; 65 (4): 170-173.
40. Fuller CD, Ramahi E, Aherne N, Eng T, Thomas Jr C. Radiotherapy for thymic neoplasms. Journal of thoracic oncology. Official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2010 5, No. 1004: S327.
41. Wright CD, Choi NC, Wain JC, *et al.* Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. Ann Thorac Surg. 2008; 85: 385–389.
42. Nonaka T, Tamami Y, Higuchi K, *et al.* The role of radiotherapy for thymic carcinoma. Jpn J Clin Oncol. 2004;34:722–726.
43. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, *et al.* Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: Final report. Lung Cancer. 2004;44:369–379.
44. Ogawa K, Toita T, Uno T, Fuwa N, Kakinohana Y, Kamata M, Koja K, Kinjo T, Adachi G, Murayama S. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. Cancer. 2002; 94(12): 3115-9.
45. Eng TY, Thomas Jr C. Radiation therapy in the management of thymic tumors. En Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, No 1, WB Saunders, 2005; 17: 32-40

46. Yano M, Sasaki H, Yokomyama T, *et al.* Thymic carcinoma: 30 Cases at a single institution. *J Thorac Oncol.* 2008;3:265-269.
47. Evans T, Lynch T. Role of chemotherapy in the management of advanced thymic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;17:41–50.
48. Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, Basolo F, Fontanini G, Angeletti CA, Mussi A. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatment. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1840-1844.
49. Carlson RW, Dorfman RF, Sikic BI. Successful treatment of metastatic thymic carcinoma with cisplatin, vinblastine, bleomycin and etoposide chemotherapy. *Cancer.* 1990;66:2092–4
50. Yoh, K, Goto, K, Ishii, G, *et al.* Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer.* 2003;98,926-931.
51. Yokoi K, Matsuguma H, Nakahara R, *et al.* Multidisciplinary treatment for advanced invasive thymoma with cisplatin, doxorubicin, and methylprednisolone. *J Thorac Oncol.* 2007;2:73–78.
52. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, Piazza M, Fiore-Donati L, Calabro F, *et al.* Chemotherapy for invasive thymoma. A 13-year experience. *Cancer.* 1991;68:30–3.
53. Furugen M, Sekine I, Tsuta K, *et al.* Combination chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for advanced thymic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:1013-1016.
54. Maruyama R, Suemitsu R, Okamoto T, Kojo M, Aoki Y, Wataya H, *et al.* Persistent and aggressive treatment for thymic carcinoma. Results of a single-institute experience with 25 patients. *Oncology.* 2006;70:325–9.
55. Igawa S, Murakami H, Takahashi T, Nakamura Y, Tsuya A, Naito T, *et al.* Efficacy of chemotherapy with carboplatin and paclitaxel for unresectable thymic carcinoma. *Lung Cancer.* 2010;67:194–7.
56. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, Langer CJ, Tester WJ, Johnson DH, *et al.* Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:2060–5.

57. Morio A, Nakahara K, Ohse Y, *et al*: Efficacy of induction chemoradiotherapy in thymic cancer: report of a successful case and review of the literature. *Int J Clin Oncol*. 2002; 7: 201-204.
58. Shintani Y, Ohta M, Hazama K, *et al*. Thymic carcinoma successfully resected with superior vena cava after chemoradiotherapy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49: 712- 721.
59. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontani G, Angeletti CA. The multimodality treatment of thymic carcinoma. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2001; 19: 566-569.
60. Kurup A, Loehrer PJ Sr. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer*. 2004; 6(1):28-32.
61. Strobel P, Hartmann M, Jakob A, *et al*. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2625–2626.
62. Pan CC, Chen PC, Chiang H *et al*. KIT (CD117) is frequently overexpressed in thymic carcinomas but is absent in thymomas. *J Pathol*. 2004; 202: 375–381.
63. Wright CD, Wain JC, Wong DR, Donhaue DM, Gaissert HA, Grillo HC, Mathisen DJ. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion, World Health Organization histology and size. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:1413-1421.
64. Eng YH, Chong JW, Li MS, Hui CC. Post-operative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognosis factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2002; 52(3): 801-805.
65. Chung DA. Thymic carcinoma: Analysis of nineteen clinicopathological studies. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;48:114–119.
66. Detterbeck F, Parsons A. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2004; 77(5): 1860-69.

ANEXO 1

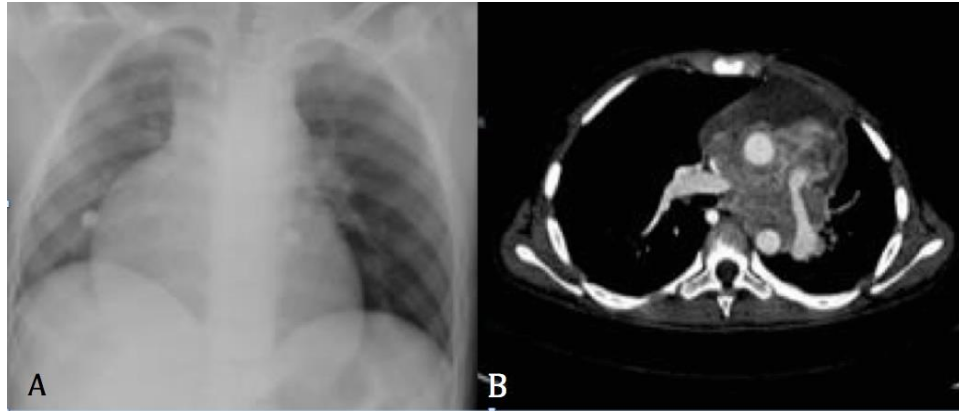


Figura 1. Estudios de imagen que muestran el tumor mediastinal. A. Radiografía de tórax que muestra ensanchamiento mediastinal. B. Resonancia magnética de tórax que muestra tumor mediastinal que desplaza los grandes vasos. Cortesía Servicio de Radiología Instituto Nacional de Pediatría.

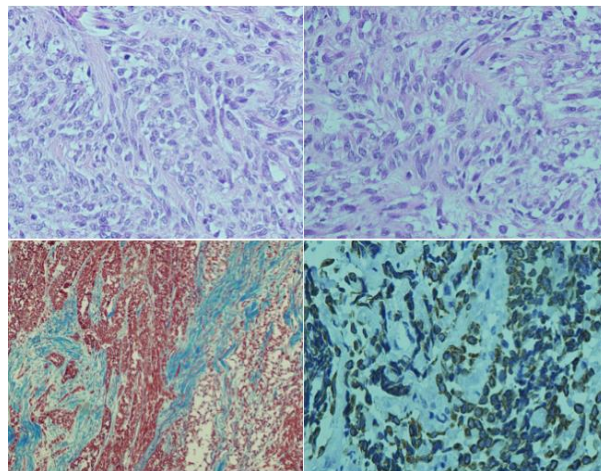


Figura2. Microfotografías que muestra neoplasia epitelial de células fusiformes con moderado pleomorfismo (H-E). Las células neoplásicas muestran inmunoreactividad positiva para citoqueratina en el citoplasma. Cortesía Servicio de Patología Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 1. Clasificación patológica de los timomas según la OMS.

Tipo	Descripción histológica	Tasa de supervivencia a 10 años
A	Timoma medular	100%
AB	Timoma mixto	100%
B1	Timoma predominantemente cortical	80%
B2	Timoma cortical	80%
B3	Carcinoma tímico bien diferenciado	35%
C	Carcinoma tímico	30%

Cuadro 2. Clasificación de Masaoka et. al ²³ de los tumores tímicos, y su correlación con la clasificación de Suster y Morán ¹¹.

Masaoka	Descripción	Suster & Moran
I	Completamente encapsulado macroscópicamente; microscópicamente sin invasión capsular	I
II A	Invasión macroscópica al tejido adiposo circundante o pleura mediastinal	I
II B	Invasión microscópica al tejido adiposo circundante o pleura mediastinal	I
III	Invasión macroscópica a los órganos vecinos: pericardio, pulmón y grandes vasos.	II
IV A	Diseminación pericárdica o pleural	II
IV B	Metástasis linfáticas o hematógenas	III