

Timomas. Estudio retrospectivo

M.A. Cañizares, A. Arnau, A. Alberola, A. Pérez^a, F. Hostalet^a, E. Montalvá, E. Martín y A. Cantó

Servicios de Cirugía Torácica y ^aAnatomía Patológica. Hospital General Universitario. Valencia.

Revisamos los tumores de la celda tímica tratados desde enero de 1991 hasta marzo de 1998. Diecinueve de los 23 pacientes estudiados presentaban timomas.

Clínicamente ocho (42%) de los timomas fueron asintomáticos, cuatro (21%) se asociaron a miastenia gravis y siete (37%) se presentaron de forma sintomática. El síntoma más frecuente fue el dolor torácico inespecífico, hallándose en cuatro (57%) de los casos sintomáticos.

Siguiendo la clasificación de Masaoka, hubo 12 timomas (63,2%) en estadio I, cuatro (21,1%) en estadio II y tres (15,8%) en estadio III. No se presentaron enfermos en estadio IV.

El tratamiento consistió en exéresis completa del tumor en 17 casos (89,5%), resección incompleta en un caso (5,2%) y biopsia tumoral en otro caso por ser irreseccable. Se asoció radioterapia adyuvante en 7 ocasiones. No se utilizó quimioterapia en ninguno de los pacientes estudiados.

El 50% de los pacientes superaron los 21 meses tras la intervención, con un rango en el seguimiento entre 9 y 96 meses. La mortalidad al finalizar el estudio era nula. La supervivencia a los 3, 5 y 7 años fue del 100%.

Los criterios microscópicos, citológicos y biológicos tuvieron escasa importancia para determinar la benignidad y/o malignidad de estos tumores. En los últimos años, la positividad para antígeno p53 y bcl2 se ha relacionado con un peor pronóstico, junto con la estadificación clínica.

Palabras clave: *Timoma. Tumores mediastínicos. Tratamiento quirúrgico.*

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 324-328)

Introducción

La dificultad que tradicionalmente han presentado los tumores del timo para su clasificación es debida a sus múltiples variaciones morfológicas, así como al hecho de que existan tumores de distintas estirpes que crecen fuera de la celda tímica para invadirla después por contigüidad. De todos los tumores tímicos, los

Thymoma. A retrospective study

We review cases of thymic cell tumor treated between January 1991 and March 1998. Nineteen of the 23 cases studied involved thymoma.

Eight (42%) were asymptomatic, 4 (21%) were associated with myasthenia gravis and 7 (37%) were symptomatic. The most common symptom was non-specific chest pain, reported by 4 (47%) patients with symptoms.

Classifying the cases of thymoma by Masaoka's system, we found that 12 were cases of thymoma in stage I (63.2%), 4 in stage II (21.1%) and 3 in stage III (15.8%). No stage IV patients were treated.

Treatment consisted of full exeresis of the tumor in 17 (89.5%) cases, partial resection in one case (5.2%) and biopsy of the tumor in one non-resectable, case. Adjuvant radiotherapy was applied in seven cases. Chemotherapy was not prescribed.

With follow-up ranging from 9 to 96 months, half the patients survived 21 months after surgery. Among the surviving patients, mortality was nil at the end of the study.

The results of microscopic, cytologic and blood analyses were of scarce value in differentiating between benign and malignant tumors, even though p53 and bcl2 antigen positivity and clinical stage have been related to poor prognosis in recent years.

Key words: *Thymoma. Mediastinal tumors. Surgical treatment.*

más frecuentes y los de mayor importancia son los timomas¹.

El término de timoma se reserva en la actualidad a los tumores que se desarrollan a expensas de la trama epitelial del timo². Los timomas son los tumores del mediastino anterior más frecuentes, representando entre el 10 y 12% de éstos³, aunque han sido descritos en otras localizaciones como en el pulmón⁴.

En el presente trabajo realizamos un estudio retrospectivo de los timomas diagnosticados y tratados entre enero de 1991 y marzo de 1998, analizando los aspectos clínicos, pronósticos y terapéuticos más importantes.

Correspondencia: Dr. A. Arnau Obrer.
Secretaría de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario.
Avda. Tres Creus, s/n. 46014 Valencia.

Recibido: 14-7-98; aceptado para su publicación: 13-4-99.

Material y métodos

Entre los meses de enero de 1991 y marzo de 1998 se han intervenido en nuestro servicio 72 tumores del mediastino anterior. Veintitrés casos fueron tumores de la celda tímica, de los cuales 19 (82,6%) eran timomas (tabla I).

En el estudio de la enfermedad practicamos radiografía posteroanterior y lateral de tórax, y tomografía axial computarizada (TAC) de forma sistemática. La resonancia magnética (RM) se indicó en casos con sospecha de infiltración vascular según los hallazgos de la TAC (contacto del tumor con el vaso sin plano de clivaje). En los pacientes afectados de miastenia gravis, se asoció la práctica de electromiografía, test de

TABLA I
Clasificación de los tumores de mediastino anterior

Tumores	N.º de casos
Derivados del timo	
Timoma	19
Carcinoma tímico	0
Carcinoma tímico	1
Tumores tímicos de células germinales (teratoma, coriocarcinoma, seminoma)	6
Otros	
Linfoma no hodgkiniano	8
Enfermedad de Hodgkin	13
Bocios endotorácicos	24

TABLA II
Clasificación de Masaoka para los timomas

Estadio	Características	N.º de casos
I	Encapsulación macroscópica completa sin invasión microscópica	12
II	Invasión macroscópica de la grasa mediastínica o pleura o invasión microscópica de la cápsula	4
III	Invasión macroscópica de pericardio, grandes vasos o pulmón	3
IVa	Diseminación pleural o pericárdica	0
IVb	Metástasis a distancia (linfáticas o hematogénas)	0

TABLA III
Relación entre cirugía-radioterapia y estadios tumorales

	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Exéresis completa	12	4*	1*	0
Exéresis incompleta	0	0	1*	0
Irreseccable-biopsia	0	0	1*	0

*Radioterapia adyuvante.

TABLA IV
Clínica asociada a los timomas

Clínica	N.º de casos (acumulados)
Hallazgo casual (n = 8)	
Sintomáticos (carácter compresivo) (n = 14)	
Dolor torácico	4
Tos	2
Opresión torácica	2
Síncope vagal	1
Disnea	1
Taponamiento cardíaco	1
Asociados (n = 7)	
Miastenia gravis	4
Hipogammaglobulinemia	1
Hipergammaglobulinemia	1
Carcinoma broncogénico	1

tensilón, anticuerpos antinucleares, antimúsculo estriado, etc., para confirmar el diagnóstico. La filiación anatomopatológica de estos tumores se llevó a cabo mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia por mediastinotomía en caso de ineficacia o imposibilidad de practicar la punción, o tras la exéresis de la tumoración.

Las vías de abordaje quirúrgico utilizadas fueron la toractomía y la esternotomía media según existiese predominio unilateral o bilateral del tumor. En casos de miastenia gravis practicamos esternotomía media. Para la estadificación quirúrgica se utilizó la clasificación de Masaoka (1891) (tabla II).

Histológicamente, los timomas se clasificaron en epiteliales, linfocíticos o mixtos, según el tipo de celularidad predominante. La cirugía se consideró como completa, incompleta o biopsia. En los pacientes en estadios II, III y IV aplicamos radioterapia adyuvante, en ningún caso neoadyuvante, a dosis de 35 Gy (tabla III). El tratamiento con quimioterapia se reservó para estadios IV con metástasis a distancia.

El estudio inmunohistoquímico se realizó con material fijado en parafina, mediante la técnica de Avidina-Biotina-Peroxidasa, empleando anticuerpos comerciales para citoqueratina (CK) AE1/AE3 (Bio Genex), antígeno leucocitario común (ALC; Dako), UCHL-1 (CD45 RO; Dako) y L-26 (CD20; Dako).

Las variables clínicas estudiadas fueron edad, sexo, tipo histológico, tipo de intervención realizada, estadio clínico, tamaño tumoral morbilidad y supervivencia. Se aplicaron métodos estadísticos como la prueba de la χ^2 y de la t de Student y de supervivencia por curvas de Kaplan-Meier, según necesidades.

Resultados

De los 23 tumores del timo estudiados, 19 fueron timomas, hallándose 15 de ellos (79%) entre la quinta y la séptima décadas de la vida. La edad media de la serie fue de 55 años y la distribución por sexos homogénea (el 47% varones, el 53% mujeres). En 7 de los pacientes (37%) se presentaron de forma sintomática, siendo el síntoma más frecuente el dolor torácico en cuatro (57%) de los pacientes sintomáticos. En 8 casos (42%) el diagnóstico se obtuvo tras un hallazgo radiológico casual. Hubo 4 casos asociados con miastenia gravis, una hipogammaglobulinemia, una hipergammaglobulinemia y un carcinoma broncogénico (tabla IV).

La forma de presentación radiológica fue muy variable en morfología y tamaño (fig. 1), siendo éste de 2,2 cm de media (desviación típica de 1,3 cm). Dos (10%) presentaron calcificaciones en la radiografía de tórax o en la TAC. En cuatro pacientes se realizó angiorresonancia (AR), que demostró infiltración vascular en dos de ellos, produciéndose además un falso negativo.

El diagnóstico se realizó mediante estudio histopatológico a través de punción-aspiración (en 2 casos diagnóstica y en 3 no concluyente), biopsia por mediastinotomía (1 caso), confirmándose mediante análisis anatomopato-

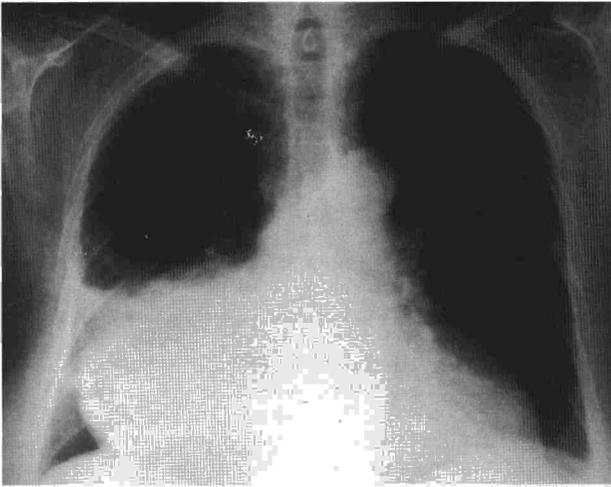


Fig. 1. Radiología de masa de mediastino anterior correspondiente a un timoma.

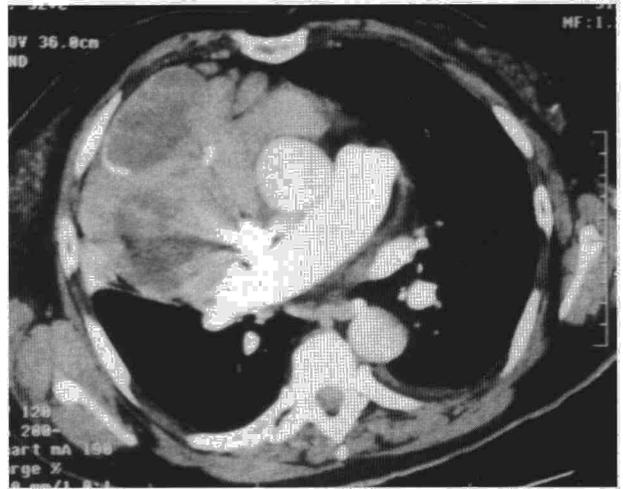


Fig. 2. TAC en la que se aprecia un timoma que afecta a la pared torácica y a los grandes vasos.

lógico de la pieza quirúrgica o de muestras obtenidas durante el acto operatorio en todos los casos.

Doce casos (63%) se clasificaron como estadio I, cuatro (21%) en estadio II y tres (15%) en estadio III. No se halló ningún tumor en estadio IV.

El tiempo medio de evolución del cuadro en el momento de la intervención quirúrgica era de 2,2 meses (desde 0 hasta 12 meses). El tratamiento aplicado fue cirugía completa en 17 pacientes (89%) e incompleta en uno (5%). En un paciente el tumor se consideró irreseccable, por lo que sólo se practicó biopsia tumoral. En cuanto a la vía de abordaje, practicamos toracotomía en 5 ocasiones (26%) y esternotomía media en el resto. Asociamos radioterapia adyuvante en 7 pacientes, en ningún caso neoadyuvante. No se utilizó quimioterapia al no haber enfermos en estadio IV.

La morbilidad postoperatoria consistió en un absceso de herida quirúrgica sin mediastinitis y una traqueotomía por intubación prolongada. En 2 pacientes se produjo fibrosis retrosternal relacionada con tratamiento radioterápico adyuvante, comprobada tras cirugía, y en un tercero un derrame pleural recidivante.

Macroscópicamente, el diámetro máximo tumoral osciló entre 0,8 y 5 cm. Dos casos presentaron invasión vascular directa del tronco braquiocefálico. Según la histología, cinco (26%) de los timomas fueron epiteliales, seis (31%) linfocíticos y ocho (42%) mixtos. Se realizó estudio inmunohistoquímico en todos los casos, resultando positivos para CK de forma constante. Del mismo modo, se detectó positividad focal para los marcadores CD45-RO y CD20 en todos ellos.

No hubo mortalidad. El 50% de los pacientes sobrevivieron al menos 21 meses a la intervención quirúrgica, con un intervalo de confianza para la mediana de supervivencia del 95% entre 14 y 37 meses. Cuatro pacientes han superado los 5 años desde la intervención. El período de seguimiento oscila entre los 9 y los 96 meses, con una media de seguimiento de 31 meses y una mediana de 21. Ninguna de las variables estudiadas presentó significación estadística ($p > 0,05$).

Discusión

Los timomas representan en nuestra serie el 82,6% (19/23) de los tumores del timo y el 26% (19/71) de los del mediastino, porcentaje similar al encontrado por otros autores³. La edad y el sexo coinciden también con la mayoría de las reseñadas en la bibliografía⁵. La clínica es poco específica, sin relación con el tamaño del tumor³, al igual que en nuestra serie. En cuanto a la patología asociada, 4 casos (21%) se asociaron a miastenia gravis, porcentaje inferior al descrito por otros autores^{6,7} y más próximo al de Ribet³, que lo sitúa en torno al 17%.

Entre los métodos de diagnóstico, la TAC (convencional o helicoidal) permitió el estudio de la localización, morfología y extensión de estos tumores (fig. 2). Creemos que la resolución de la TAC helicoidal es superior a la de la TAC convencional en procesos mediastínicos, si bien en nuestro estudio no es comparable al realizarse ambas técnicas indistintamente. La RM se utilizó en casos con sospecha de infiltración vascular, pericárdica o miocárdica por el tumor, siguiendo la línea de otros grupos⁸. Éste fue considerado un criterio informativo para el abordaje quirúrgico, pero no en cuanto a exclusión de la cirugía como tratamiento del paciente.

No existen criterios citológicos ni biológicos que definan o determinen la benignidad o malignidad de estos tumores. La mayor parte de los tumores invasivos tienen un aspecto histológico similar a los encapsulados, de pronóstico mucho más favorable^{9,10}. El aspecto macroscópico, la invasión de la cápsula y de los tejidos vecinos determinará el pronóstico¹¹. Masaoka⁶ valora la invasión de la cápsula del tumor a la hora de clasificar los timomas (tabla II). Todas las clasificaciones ponen de manifiesto una disminución de la supervivencia a medida que avanza el estadio^{11,12}.

La clasificación histológica tradicional divide los timomas en epiteliales, linfocíticos, mixtos (epiteliales y linfocíticos) y fusiformes (predominio epitelial con células fusiformes prominentes)¹³. Kirchner y Müller-

Herlmelink⁹ los dividen en corticales, organoides (predominantemente corticales), mixtos y medulares. Ambas parecen tener alguna relación con el pronóstico^{10,14}, aunque la mayoría de los autores encuentran que ninguna clasificación histológica es tan importante para el pronóstico como la estadificación, y en particular la presencia o ausencia de invasión¹⁵⁻¹⁷.

El gran número de lesiones que pueden crecer en el mediastino anterior (linfomas, timomas, tumores de células germinales), junto con el solapamiento a menudo frecuente de las características citomorfológicas de estos tumores, hace necesario un adecuado diagnóstico diferencial¹⁸. En casos de timomas de predominio linfoide debe considerarse la posibilidad de linfoma, mientras que en los de predominio epitelial debe tenerse en cuenta la diferenciación con un carcinoma papilar de tiroides¹⁹. En este sentido, el tamaño de la biopsia es importante; de ahí el elevado número de errores diagnósticos de la PAAF en estos pacientes.

Los estudios inmunohistoquímicos han sido reconocidos de utilidad en el diagnóstico diferencial²⁰. La inmunorreactividad para CK constituye un rasgo diferencial de los timomas frente a los linfomas. Así mismo, la positividad focal simultánea de marcadores T y B (CD45-RO y CD20) descarta proliferación monoclonal y por tanto el diagnóstico de linfoma²⁰. En nuestra serie, todos los casos fueron CK, CD45-RO y CD20 positivos. Por otra parte, existen marcadores altamente indicativos de carcinoma tímico, como CK18, antígeno epitelial de membrana (EMA) o CD5, sin que su ausencia pueda excluir el diagnóstico²¹⁻²³. Además, los timomas invasivos suelen ser EMA+ con mayor frecuencia que los no invasivos; por tanto, esta inmunotinción puede servir tanto para diagnóstico diferencial como para determinar el grado de malignidad dentro de los tumores epiteliales tímicos²². En cuanto a la implicación pronóstica, la detección de antígeno p53 o de bcl2 parece relacionarse con peores supervivencias en las series publicadas^{24,25}.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, salvo contraindicaciones por mal estado general del paciente, metástasis a distancia o invasión de órganos de vecindad²⁴. La cirugía ha de ser lo más completa posible²⁶. La toracotomía lateral se empleó con mayor frecuencia en los tumores de amplio predominio hacia un hemitórax y la esternotomía media en bilaterales y con miastenia gravis. Algunos autores han usado la cirugía videotoracoscópica en el tratamiento del timoma, con resultados comparables a los de la cirugía abierta^{27,28}.

En cuanto a forzar una resección incompleta o hacer una biopsia simple en los casos en los que no se pueda practicar una cirugía radical, existe controversia. Kaiser y Martini²⁹, en un grupo de enfermos irreseccables tratados sólo con radioterapia, observaron una supervivencia a los 5 años del 85%, significativamente mayor que otro grupo al que se le había realizado una resección parcial y radiación, en el que sólo consiguieron el 60%. Ciernik³⁰ corrobora que la resección parcial no ofrece ventajas respecto a simple biopsia seguida de radioterapia. Sin embargo, Nakahara¹⁴ obtuvo resultados diferentes y preconizó la resección incompleta, excepto para

los de estirpe epitelial, en los que el pronóstico no es tan favorable. No hemos practicado exéresis posradioterapia en aquellos tumores considerados irreseccables al no haber tenido en cuenta *a priori* este criterio.

Estos tumores son muy radiosensibles, por lo que la mayoría de los autores^{3,6,14} proponen radioterapia postoperatoria como tratamiento complementario a la cirugía³¹. Otros autores dudan de su eficacia⁵. En nuestra serie se aplicó radioterapia postoperatoria en los estadios II y III. En cambio, la eficacia de la quimioterapia en los casos de timomas invasivos es controvertida. Resulta escasa, según Kohman¹¹; sin embargo, Loehrer³² consiguió resoluciones totales tras quimioterapia. Por otra parte, Rea⁸ realiza resecciones residuales tras quimioterapia neoadyuvante. No se aplicó quimioterapia adyuvante en ningún caso, al no hallar estadios IV.

La recurrencia del timoma ha sido cifrada en la bibliografía en el 11% de los timomas tratados³³. La resección en los casos de recidiva local es el tratamiento de elección^{33,34}. Sin embargo, otras escuelas defienden el tratamiento quimioterápico en estos casos³. Por otra parte, diversas complicaciones como neumonitis, pericarditis o fibrosis retrosternal se asocian a la radioterapia postoperatoria, lo que en ocasiones complica el diagnóstico de recurrencia local^{35,36}. En nuestra serie, se reintervino a 2 pacientes ante la sospecha por TAC de recidiva local, hallándose tan sólo fibrosis, por lo que puede considerarse como índice de recurrencia nulo. Este error no ha sido descrito en la bibliografía analizada^{33,34}. Se han descrito en la literatura intervalos libres de enfermedad después de cirugía resectora de 7 años hasta la aparición de la recurrencia³³.

La supervivencia estará determinada por la estadificación clínica en función del grado de invasión. Kaiser²⁹ presentó una supervivencia a los 10 años del 85% en los encapsulados y del 52% en los invasivos. Fujimura³⁷, del 7,4% en los encapsulados y del 49% en los invasivos. La supervivencia en nuestra serie es del 100% durante el tiempo de seguimiento. En cuanto a la patología asociada, según la mayoría de los investigadores la asociación con miastenia gravis no influye en el pronóstico²⁹ (para algunos incluso la mejoraría³⁸). En cambio, otros obtienen peores resultados cuando se presenta esta enfermedad³⁹. Sin embargo, Masaoka⁶ encuentra diferencias significativas a partir de los 10 años, ya que la muerte es pocas veces debida al tumor en las miastenias gravis. El resto de enfermedades autoinmunes (pénfigo, aplasia eritrocitaria, lupus, etc.) influyen negativamente en el pronóstico^{11,40,41}.

Como conclusión, podemos afirmar que los timomas son tumores que se pueden considerar de pronóstico favorable si se encuentran en estadios I, II o III y son tratados con cirugía completa y radioterapia asociada en los estadios II y III. La miastenia gravis puede añadir morbilidad al proceso, al igual que el resto de enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kornstein MJ. Tumors of the thymic epithelial cell. En: Li Volsi VA, editor. Major problems in pathology. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 67-113.

2. Wilkins EW. Thymoma. En: Pearson FG, editor. Thoracic surgery. Nueva York: Churchill Livingstone Inc., 1995; 1.419-1.425.
3. Ribet M, Visin C, Gosselin B. Les thymomes lymphoépithéliaux. Etude anatomo-clinique et thérapeutique de 113 cas. Rev Mal Resp 1988; 5: 53-60.
4. Veynovich B, Masetti P, Kaplan PD, Jasnosh KM, Yousem SA, Landreneau RJ. Primary pulmonary thymoma. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1.471-1.473.
5. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, Montpreville V, Levi JF et al. Prognostic factors and long term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 376-384.
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanloka T. Follow up study of thymoma with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48: 2.485-2.492.
7. Luis J, Molins L, Rodríguez-Méndez F, Galofre M. Timoma: estudio clínico-patológico y factores pronósticos en 20 pacientes. Arch Bronconeumol 1989; 25: 184-186.
8. Rea F, Sartori F, Loy M, Calabro F, Fornasiero A, Daniele O et al. Chemotherapy and operation for invasive thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106: 543-549.
9. Kirchner T, Müller-Herlmelink H. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. Prog Surg Pathol 1989; 10: 167-189.
10. Quintanilla-Martínez L, Wilkins EW, Choi N, Efid J, Hug E, Harris NL. Thymoma: histologic subclassification is an independent prognostic factor. Cancer 1994; 74: 606-617.
11. Kohman LJ. Controversies in the management of malignant thymoma. Chest 1997; 112: 296-300.
12. Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Prauer HM. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. Ann Surg Oncol 1997; 4: 46-56.
13. Lewis JE, Wick MR, Scgeitaver BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma: a clinicopathologic review. Cancer 1987; 60: 2.727-2.743.
14. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, Maeda H, Miyoshi S, Sakurai M et al. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95: 1.041-1.047.
15. Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. Pathol Int 1994; 44: 359-367.
16. Park HS, Shin DM, Lee JS, Komaki R, Pollack A, Putnam JB et al. Thymoma: a retrospective study of 87 cases. Cancer 1994; 73: 2.491-2.498.
17. Arnau A, Sánchez J, Llamas J, Bravo A, Alvarado A, Ginel A et al. Timomas: estudio retrospectivo. Neumosurg 1991; 3: 27-31.
18. Yu GH, Salhany KE, Gokaslan ST, Cajulis RS, De Frias DV. Thymic epithelial cells as a diagnostic pitfall in the fine-needle aspiration diagnosis of primary mediastinal lymphoma. Diagn Cytopathol 1997; 16: 460-465.
19. Oertel YC. Thymoma mimicking thyroid papillary carcinoma: another pitfall in fine-needle aspiration. Diagn Cytopathol 1997; 17: 61-63.
20. Fukai I, Masaoka A, Hashimoto T, Yamakawa Y, Mizuno T, Tanamuro O. Cytokeratins in normal thymus and thymic epithelial tumors. Cancer 1993; 79: 99-105.
21. Fukai I, Masaoka A, Hashimoto T, Yamakawa Y, Mizuno T, Tanamuro O. The distribution of epithelial membrane antigen in thymic epithelial neoplasms. Cancer 1992; 70: 2.077-2.081.
22. Dorfman DM, Shahsafi A, Chan JK. Thymic carcinomas but not thymomas and carcinomas of other sites show CD5 immunoreactivity. Am J Surg Pathol 1997; 21: 936-940.
23. Hishima T, Fukuyama M, Fujisawa M, Hayashi Y, Arai K, Funata N et al. CD5 expression in thymic carcinoma. Am J Pathol 1994; 145: 268-275.
24. Weirich G, Schneider P, Fellbaum C, Brauch H, Nathrath W, Scholz M et al. P53 alterations in thymic epithelial tumours. Virchows Arch 1997; 431: 17-23.
25. Chen FF, Yan JJ, Jin YT, Su JJ. Detection of bcl-2 and p53 in thymoma: expression of bcl-2 as a reliable marker of tumor aggressiveness. Hum Pathol 1996; 27: 1.089-1.092.
26. Gleeson RE, Price R, Nicholson AG, Pastorino U. Invasive thymoma extending to the right atrium: excision without cardiopulmonary bypass. J Cardiovasc Surg Torino 1997; 38: 429-431.
27. Noda M, Matsumura Y, Handa H, Tanita T, Fujimura S. Video-assisted thoracoscopic surgery of bilateral dissemination of invasive thymoma: report of a case. Kyobu Geka 1997; 50: 886-889.
28. Yim AP. Video-assisted thoracoscopic resection of anterior mediastinal masses. Int Surg 1996; 81: 350-353.
29. Kaiser LR, Martini N. Clinical management of thymoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Nueva York: Strands Cap 15: 176-181.
30. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. J Clin Oncol 1994; 12: 1.484-1.490.
31. Schmidt R, Monig SP, Seltzner M, Kurg B. Surgical therapy of malignant thymoma. J Cardiovasc Surg Torino 1997; 38: 317-322.
32. Loehrer PJ Sr, 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: an intergroup trial. J Clin Oncol 1997; 15: 3.093-3.099.
33. Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A, Casadio C, Cavallo A, Cianci et al. Recurrence of thymoma: analysis of clinicopathologic features, treatment and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 55-63.
34. Regnard JF, Zinzindohoue F, Magdeleinat P, Guibert L, Spaggiari L, Lévassus P. Results of resection for recurrent thymomas. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1.593-1.598.
35. Andreo F, Garro P, Torradadella P, Ojanguren I, Esquirol X, Mesalles E. Neumonitis bilateral tras irradiación localizada en un timoma. Descripción de un caso. Arch Bronconeumol 1996; 32: 544-546.
36. Loire R, Farih S, Goineau P, Pincde L, Bizollon MH. Post-radiation pericarditis: a clinical and pathological study of 75 cases. Arch Mal Coeur Vaiss 1996; 89: 1.357-1.362.
37. Fujimura S. Results of surgical treatment for thymoma based on 66 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93: 7-8.
38. Sassa K, Mizushima Y, Kusajima Y, Sugiyama S, Noto H, Kobayashi M. Clinical study on thymoma: assesment of prognostic factors. Anticancer Res 1996; 16: 3.895-3.900.
39. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. Cancer 1976; 37: 229-249.
40. Tamaoki J, Chiyotani A, Nagai A, Konno K. Invasive thymoma with CD4+CD8+ double-positive T cell lymphocytosis. Respiration 1997; 64: 176-178.
41. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991; 51: 152-156.