

Neoplasias primarias del timo de estirpe no linfoide. Estudio de 58 casos



Antonio Ríos Zambudio^a, Juan Torres Lanzas^a, Pedro José Galindo Fernández^a, María José Roca Calvo^a, José Luis Alonso Romero^b, Joaquín Sola Pérez^c y Pascual Parrilla Paricio^a

^aDepartamento de Cirugía. Servicio de Cirugía Torácica.

^bServicio de Oncología.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Los tumores primarios del timo de estirpe no linfoide son infrecuentes, aunque presentan una gran variedad. El objetivo de este trabajo es identificar las variables clínicas, terapéuticas e histológicas que tienen valor pronóstico.

PACIENTES Y MÉTODO: Se estudiaron 58 tumores primarios del timo de estirpe no linfoide que correspondieron a 52 neoplasias epiteliales (NEPT) (90%), 4 timolipomas (7%) y 2 tumores neuroendocrinos (3%). La clínica más frecuente fue la miastenia grave (41%) y la disnea (21%). Cabe destacar la presencia de 13 pacientes asintomáticos (24%). Para el análisis estadístico se utilizaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el modelo de regresión de Cox.

RESULTADOS: Se intervino a todos los pacientes con timentomía, excepto en 4 casos en que se efectuó una biopsia. La mortalidad perioperatoria fue del 3% (n = 2) y la morbilidad, del 31% (n = 18), principalmente por afecciones respiratorias y de la herida. Se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia en las 24 NEPT grados de Masaoka III y IV, y en el carcinoma linfopitelial. Con un seguimiento medio (DE) de 13 (5) años, fallecieron 12 pacientes con NEPT y 1 con un tumor neuroendocrino, debido a evolución de la enfermedad. La supervivencia acumulada fue del 80% a los 5 años, del 71% a los 7 años y del 63% a los 10 años. Actualmente existen 2 recidivas locales en 2 NEPT, tras 9 y 8 años de seguimiento, respectivamente. Los principales factores pronósticos son el tipo y subtipo histológicos, así como el estadio clínico (p < 0,001).

CONCLUSIONES: El diagnóstico precoz en los tumores primarios del timo de estirpe no linfoide es fundamental para instaurar un tratamiento correcto antes de que presenten un estadio clínico más avanzado. Los principales factores pronósticos son el tipo y subtipo histológicos, así como el estadio clínico.

Palabras clave: Neoplasias epiteliales. Tumor neuroendocrino. Timolipoma. Timo. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia. Miastenia grave.

Primary non-lymphoid thymic neoplasms. A study of 58 cases

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Primary non-lymphoid thymus tumors (PNLTT) are an uncommon though quite varied pathology. Our objective was to identify the clinical, therapeutic and histologic variables with a prognostic value in these neoplasms.

PATIENTS AND METHOD: We studied 58 PNLTT cases, corresponding to 52 epithelial neoplasms (PTEN), 4 thymolipomas (7%) and 2 neuroendocrine tumors (3%). Commonest clinical manifestations were myasthenia gravis (41%) and dyspnea (21%). Three patients were symptom-free (24%). We used Kaplan-Meier survival curves and Cox regression model.

RESULTS: All patients underwent surgery which consisted of thymectomy. Four patients underwent a biopsy procedure alone. Perioperative mortality was 3% (n = 2) and morbidity was 31% (n = 18), mainly because of respiratory and wound problems. 24 patients with PTEN, Masaoka degrees III and IV, and a patient with a lymphoepithelial carcinoma received adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy. With a follow-up of 13 + 5 years, 12 PTEN patients and one patient with a neuroendocrine tumor died as a consequence of the evolution of the disease. Cumulative survival was 80% at 5 years, 71% at 7 years and 63% at 10 years. There are currently two local relapses in two PTEN cases after 9 and 8 years of follow-up, respectively. Main prognostic factors are the histologic type and subtype and the clinical stage (p < 0.001).

CONCLUSIONS: In PNLTT early diagnosis is crucial in order to administer a correct treatment before the clinical stage is more advanced. Main prognostic factors are the histologic type and subtype and the clinical stage.

Key words: Epithelial neoplasms. Neuroendocrine tumors. Thymolipoma. Thymus. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy. Myasthenia gravis.

Correspondencia: Dr. A. Ríos Zambudio.
Avda. de la Libertad, 208. 30007 Casillas. Murcia. España.
Correo electrónico: ARZRIOS@teleline.es

Recibido el 14-11-2003; aceptado para su publicación el 2-3-2004.

Los tumores primarios del timo de estirpe no linfoide (TPTNL) son infrecuentes, aunque presentan una gran variedad¹. El grupo más frecuente corresponde a las neoplasias epiteliales primarias del timo (NEPT), que forman un grupo heterogéneo, con un amplio espectro de características, tanto biológicas como morfológicas, lo cual ha favorecido la aparición de múltiples subclasificaciones, sin que hoy día exista consenso sobre su nomenclatura^{2,3}. Además, su evolución es muy variable y hay discrepancias sobre los factores pronósticos, por lo que se han realizado diversas clasificaciones clínicas, histológicas y sistemas de estadificación en busca de la mejor correlación pronóstica de estas neoplasias^{2,4-6}. La utilidad de estas clasificaciones no ha sido confirmada por todos los autores e incluso algunos afirman que la subdivisión de los timomas desde el punto de vista histológico carece de importancia para su pronóstico⁷.

Un hecho característico de estas neoplasias es la alta frecuencia con que se asocian a enfermedades autoinmunitarias, conocidas como «síndromes paratímicos», entre los que destacan la miastenia grave (MG), las citopenias y las hipogammaglobulinemias⁸⁻¹¹.

Dadas la rareza y la heterogeneidad de los TPTNL, realizamos una revisión de estas enfermedades en nuestro hospital con el objetivo de identificar las variables clínicas, terapéuticas e histológicas que tienen valor pronóstico.

Pacientes y método

Entre enero de 1975 y diciembre de 2002, se trató en nuestro servicio a 76 pacientes con tumores primarios del timo. Tras excluir a los 14 casos correspondientes a linfomas y 4 NEPT por falta de datos en su seguimiento, se realizó el estudio sobre los 58 restantes, que corresponden a 52 NEPT (90%), 4 timolipomas (7%) y 2 tumores neuroendocrinos (3%) (tabla 1). La mayoría eran mujeres (n = 45; 65%) y la edad media (DE) era de 46 (18) años.

En cuanto a la presentación clínica, los síntomas más frecuentes fueron la MG (41%; n = 24) y la disnea (21%; n = 12). Asimismo cabe destacar la presencia de 14 pacientes (24%) asintomáticos (tabla 2). En los 24 pacientes con MG, la gravedad de ésta se evaluó mediante la clasificación de Osserman y Genkins¹¹, de modo que 4 casos (17%) presentaron un grado I,

3 (12%) un grado IIa, 16 (67%) un grado IIb, y 1 (4%) un grado III; no hubo ningún caso de grado IV.

El estudio preoperatorio incluyó una historia clínica completa, una analítica básica (hemograma, coagulación y bioquímica), una radiología simple de tórax y una tomografía computarizada torácica. En la MG se determinaron los anticuerpos antirreceptor de la acetilcolina y antimusculo estriado, que fueron positivos, y se confirmó con el test del edrofonio y el estudio electromiográfico. La radiología simple de tórax mostró una masa localizada en el mediastino anterosuperior—excepto en 3 timomas (5%) en que fue normal—, que se asociaba a derrame pleural 4 casos (7%). La tomografía computarizada objetivó en todos una tumoración en el timo y determinó la extensión local del tumor. En los últimos años se llevó a cabo una resonancia magnética en las 7 (7%) lesiones con afectación extratímica, para delimitar su relación con estructuras vecinas. La punción aspiración con aguja fina se realizó en 12 pacientes (21%); en 7 casos era indicativa de timoma y en el resto, de negatividad para malignidad.

La MG se trató con anticolinesterásicos (60 mg/8-6 h de piridostigmina), y en caso necesario con glucocorticoides (prednisona) en dosis variables según el control de los síntomas. En 2 pacientes fue preciso realizar una plasmaféresis para controlar los síntomas de la miastenia.

Se intervino a los pacientes con la sospecha diagnóstica inicial de timoma, excepto en 4 casos (7%) en que existían dudas diagnósticas con un linfoma. Para el estudio histológico de la pieza resecada todas las secciones se fijaron y tiñeron con hematoxilina-eosina, y fueron revisadas por el mismo patólogo. Para la tipificación histológica de las NEPT se utilizó la clasificación de Marino y Müller-Hermelink¹² (tabla 1). La estadificación clínica se realizó en las NEPT siguiendo la clasificación de Masaoka et al¹³. El estadio más frecuente fue el III con 18 casos, seguido del II con 16 casos, del I con 13 y por último el IV con 6 pacientes.

Se ha seguido a todos los pacientes en consultas externas de cirugía torácica y, en los casos de MG, también en las consultas externas de neurología. Las variables analizadas son: edad, sexo, tiempo de evolución, inicio clínico, síntomas, MG, técnica quirúrgica (biopsia, timectomía parcial o timectomía total), complicaciones de la cirugía, tipo histológico, estadificación clínica, tratamiento médico (radioterapia y/o quimioterapia) y morbilidad asociada, respuesta al tratamiento y evolución (curación, recidiva y/o fallecimiento).

Para el análisis estadístico se ha utilizado el método de Kaplan-Meier (curvas de supervivencia) y el modelo de regresión de Cox (análisis multivariante). Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de *p* era inferior a 0,05.

Resultados

En todos los pacientes se realizó un procedimiento quirúrgico terapéutico, excepto en 4 (7%) que fue con intención diagnóstica. La vía de abordaje fue en 42 casos (72%) una esternotomía vertical total, en 12 (21%) una toracotomía posterolateral y en los 4 (7%) procedimientos diagnósticos una mediastinotomía anterior. Se realizó biopsia de la lesión en los 4 abordajes diagnósticos (2 timomas y 2 carcinomas), y en uno inicialmente terapéutico (tumor neuroendocrino) por sospecha intraoperatoria de linfoma. En este paciente, intervenido inicialmente con intención terapéutica, la biopsia intraoperatoria evidenció malignidad y se procedió a la extirpación del tumor. El paciente falleció durante la intervención por rotura espontánea de la aorta ascendente. En los restantes 53 (91%), se practicó una timectomía total ampliada a la grasa mediastínica en 40 casos y una resección tímica parcial en 13, dada la extensión de la enfermedad.

TABLA 1

Clasificación etiológica de los tumores primarios del timo de estirpe no linfóide

Tipo de tumor	Variante histopatológica	N.º de casos
NEPT*	Timoma medular	52 (90%)
	Timoma mixto	9
	Timoma organoide o de predominio cortical	25
	Timoma cortical	2
	Carcinoma tímico bien diferenciado	13
	Carcinoma epidermoide	0
	Carcinoma epidermoide no queratinizado	2
	Carcinoma linfoepitelial <i>like</i>	0
	Carcinoma sarcomatoide	1
	Carcinoma basaloide	0
	Carcinoma mucoepidermoide	0
	Carcinoma indiferenciado	0
	Timolipomas	6 (10%)
	Tumor neuroendocrino carcinoide	4
Otros		2

NEPT: neoplasias epiteliales primarias del timo. *Según la clasificación histológica de Marino y Müller-Hermelink¹².

TABLA 2

Clínica de los tumores primarios del timo de estirpe no linfóide según su etiología

Síntoma	NEPT (n = 52)	TL (n = 4)	NE (n = 2)	Global (n = 58)
Asintomáticos	12	1	1	14 (24%)
Miastenia <i>gravis</i>	21	3	0	24 (41%)
Disnea	12	0	0	12 (21%)
Dolor torácico	9	0	0	9 (16%)
Síndrome constitucional	4	0	1	5 (9%)
Disfagia	4	0	0	4 (7%)
Tos	4	0	0	4 (7%)
Fiebre	1	0	1	2 (3%)
Síndrome de vena cava superior	1	0	0	1 (2%)

NEPT: neoplasias epiteliales primarias del timo; TL: timolipomas; NE: tumor neuroendocrino.

La mortalidad perioperatoria fue del 3% (n = 2), que corresponde a la rotura aórtica intraoperatoria y a una insuficiencia cardíaca secundaria a una fibrilación ventricular al tercer día del postoperatorio. La morbilidad fue del 31% (n = 18), y se debió a problemas respiratorios (neumonía o atelectasia), a infecciones de la herida quirúrgica en 3, a parálisis unilaterales del nervio frénico en 2, a insuficiencia cardíaca congestiva en 1 y a trombosis venosa profunda en 1.

Se administró tratamiento adyuvante en las 24 NEPT correspondientes a los grados de Masaoka III y IV (radioterapia, 50-100 Gy) y al carcinoma linfoepitelial (quimioterapia). En el resto de los tumores sólo se realizó la intervención quirúrgica. Excluidos los 2 fallecimientos perioperatorios, tras un seguimiento medio (DE) de 13 (5) años, fallecieron 12 pacientes con NEPT y 1 con un tumor neuroendocrino. La supervivencia acumulada ha sido del 80% a los 5 años, del 71% a los 7 años y del 63% a los 10 años. Actualmente existen 2 recidivas locales en 2 pacientes con NEPT, con un seguimiento de 9 y 8 años, respectivamente.

De los 24 pacientes con MG, en 8 (33%) se controlaron totalmente los síntomas—en su mayoría correspondían a los grados I y IIa—, 12 (50%) se encuentran controlados con anticolinesterásicos a bajas dosis

y esteroides ocasionalmente, y en los 4 restantes (17%) se han producido importantes recaídas en la miastenia, que han precisado incluso ingresos hospitalarios, y están controlados con 60 mg/8-6 h de piridostigmina y 20-40 mg/día de prednisona.

En cuanto al análisis de las curvas de supervivencia en las NEPT no se objetivan diferencias significativas al considerar individualmente la edad, el sexo o la presencia de MG. Por el contrario, la técnica quirúrgica empleada, el estadio clínico y el subtipo histológico según la clasificación de Marino y Müller-Hermelink sí han mostrado diferencias significativas (*p* < 0,05). El análisis multivariante mostró que los únicos parámetros que tienen significación pronóstica en las NEPT son la estadificación clínica de Masaoka et al y el tipo histológico de Marino y Müller-Hermelink (*p* < 0,001) (figs. 1 y 2).

Discusión

La edad de presentación de los TPTNL varía según la etiología. Así, las NEPT y los tumores neuroendocrinos se presentan a partir de la quinta década de la vida, mientras que los timolipomas afectan a adultos jóvenes^{1,2,14,15}, como se observa en nuestra serie. En cuanto al sexo, existe un ligero predominio femenino, excepto

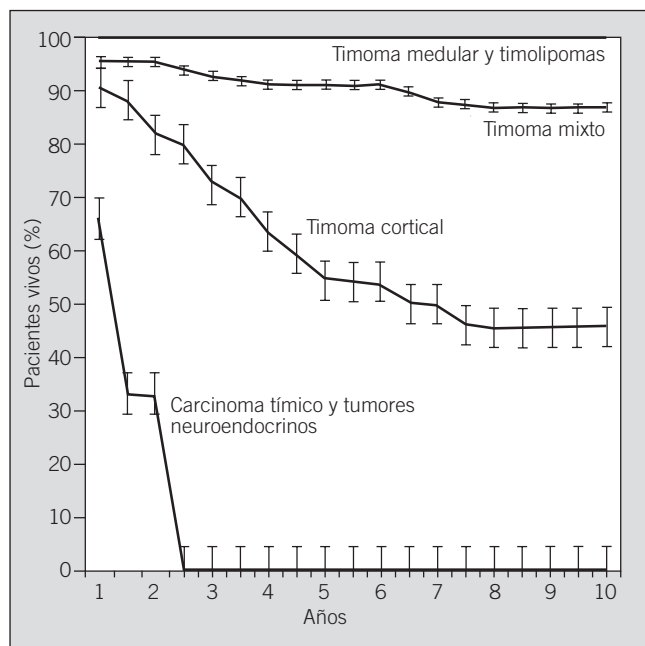


Fig. 1. Supervivencia de las distintas neoplasias primarias del timo de estirpe no linfoide ($p < 0,05$).

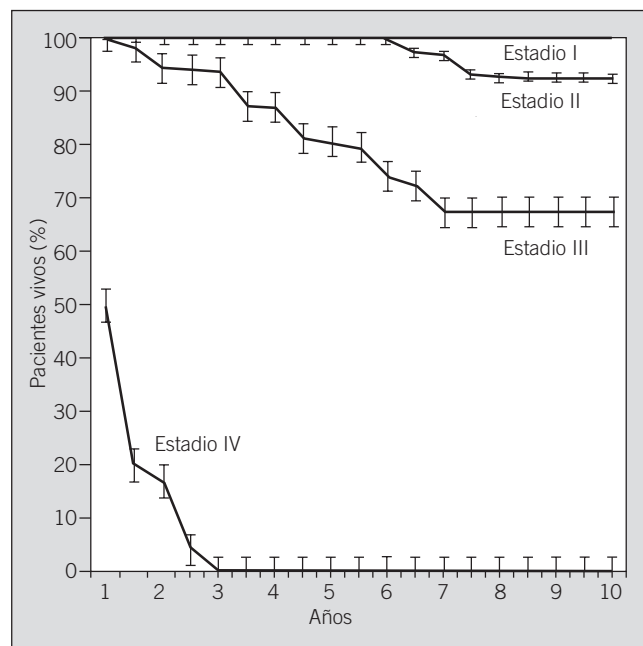


Fig. 2. Supervivencia de las neoplasias epiteliales del timo en función de la estadificación de Masaoka et al¹³ ($p < 0,05$).

en el carcinoma, que es masculino, y en los timolipomas, que afectan indistintamente a ambos sexos^{1,5,14,15}. En cuanto a la presentación clínica, las NEPT tienen un comportamiento muy dispar; así, un tercio son asintomáticas, otro tercio produce síntomas locales y el otro da lugar a síndromes paraneoplásicos, principalmente MG^{1,16}. Los timolipomas generalmente son asintomáticos, aunque pueden presentar cualquier síntoma asociado a la enfermedad tímica, incluida la MG, como en nuestros casos^{14,15}.

La radiografía simple de tórax es la primera técnica de imagen a realizar en estos pacientes y suele mostrar una masa en el mediastino anterosuperior, aunque puede pasar inadvertida en ocasiones^{1,14,15}. La tomografía computarizada con contraste es la técnica de imagen de elección, pues ofrece una mejor definición de la tumoración y su relación con estructuras vecinas¹⁶⁻¹⁸. En las NEPT suele mostrar una tumoración tímica sólida, lobulada y unilateral, ocasionalmente quística y sin adenopatías. Cuando se trata de un carcinoma, suele ser una tumoración voluminosa (*bulky*) homogénea o heterogénea, localmente invasiva, con adenopatías y ocasionalmente metástasis¹⁸. En los timolipomas la tomografía muestra una masa tímica de consistencia grasa, aunque si es pequeño puede pasar inadvertido, como en uno de nuestros pacientes¹⁹. Actualmente se está empezando a utilizar la resonancia magnética para valorar el timo, y los resultados iniciales descritos son superiores a los de la tomografía computarizada, aunque se precisan más estudios

para confirmarlos²⁰. Las técnicas de imagen de medicina nuclear no suelen aportar más información que la obtenida con las anteriores, pero pueden ser de valor en los tumores neuroendocrinos¹⁶. En ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial por técnicas de imagen entre el timoma, el linfoma y los tumores de células germinales, por lo que se ha utilizado la punción aspiración con aguja fina como una opción diagnóstica. Sin embargo, dado que el tamaño de la biopsia es importante para el diagnóstico histológico, su valor diagnóstico es limitado^{6,16,21}.

Por ello, a pesar de estas técnicas, ocasionalmente hay que recurrir al diagnóstico por biopsia quirúrgica, sobre todo cuando la sospecha más alta es de linfoma²². Sin embargo, el problema no surge en estos pacientes con duda diagnóstica e indicación de biopsia, sino en las lesiones tímicas potencialmente reseccables, que en el campo operatorio plantean dudas diagnósticas con un linfoma y por lo tanto, la duda de realizar o no una timectomía, ya que, aunque algunos autores han practicado la resección del linfoma tímico²³, la mayoría acepta que la biopsia es suficiente para confirmar el diagnóstico, pues su tratamiento es quimiorradioterápico. En estos casos se suele efectuar una biopsia intraoperatoria, pero la histología realizada para dicha biopsia (técnicas de congelación) presenta menor rendimiento diagnóstico que la histología definitiva, lo cual lleva con relativa frecuencia a falsos negativos para el linfoma y, por lo tanto, a la exéresis.

El diagnóstico definitivo lo da la histología, aunque a veces es difícil y precisa de

estudios inmunohistoquímicos²⁴. Además, es importante la subclasificación histológica del tumor. En las NEPT se han realizado múltiples clasificaciones histológicas^{1,25}. Actualmente la más aceptada es la propuesta en 1985 por Marino y Müller-Hermelink¹², que en nuestra serie muestra una predicción pronóstica muy buena. El hecho de que sigan saliendo nuevas clasificaciones se debe a la imposibilidad de predecir claramente el comportamiento biológico de estas lesiones por sus hallazgos morfológicos^{3,26}. Conceptualmente, las NEPT deberían considerarse un espectro continuo de lesiones sin un claro límite entre ellas. También existen diversos sistemas clínicos de estadificación, de los que el más aceptado es el de Masaoka et al¹³, que tiene claras implicaciones pronósticas, como confirman nuestros resultados, aunque su utilidad es menor cuando se trata de un carcinoma²⁶, hecho que en nuestra serie no se puede valorar, dado el escaso volumen de carcinomas.

La cirugía es el tratamiento de elección en las NEPT^{27,28}, mientras que el tratamiento adyuvante varía en función del estadio. Así, en el estadio I la exéresis sola produce una supervivencia superior al 90% a los 5 años¹⁶ (en nuestra serie fue del 100%). En los tumores invasivos (estadios II y III), además de la resección, debe aplicarse radioterapia para disminuir las recidivas^{6,16,29,30}. La radioterapia es el tratamiento de elección para el estadio IV^{16,29,30}. La quimioterapia presenta resultados dispares, aunque Shin et al³¹ presentaron una serie de timomas malignos

nos irresecables, que fueron tratados de forma agresiva con quimioterapia, cirugía y radioterapia, con un 73% de supervivencia libre de enfermedad a los 7 años, datos que, aunque son alentadores, aún deben confirmarse. Sobre los carcinomas, también se están publicando aumentos de la supervivencia con protocolos que incluyen esquemas quimioterápicos agresivos, aunque también se precisa confirmación^{32,33}. En tumores avanzados resistentes a todos estos tratamientos, se han buscado alternativas terapéuticas con somatostatina y prednisona, como han comunicado Palmieri et al³⁴, con resultados también esperanzadores.

En los casos con MG, el tratamiento inicial es médico, mediante anticolinesterásicos y corticoides y, ocasionalmente, plasmaféresis. Una vez controlados los síntomas, se debe realizar una timectomía extendida, que es el tratamiento recomendado actualmente para la MG^{1,8,10,14,15}.

En las NEPT hemos hallado que los principales factores pronósticos de supervivencia son la estadificación clínica de Masaoka et al y el subtipo histológico^{2,6,35,36}. Sin embargo, dado que estas neoplasias se comportan como un espectro único con malignidad progresiva conforme aumenta su estadio, es difícil delimitar un subtipo histológico o un estadio clínico del inmediatamente contiguo. Existe controversia en cuanto al efecto de la MG en la supervivencia de las NEPT² pues, aunque algunos autores indican un mejor pronóstico^{37,38}, esto posiblemente se debe a un diagnóstico más precoz al presentar dicho síntoma. Nuestros resultados indican que la MG no tiene influencia pronóstica.

El pronóstico en los tumores neuroendocrinos es malo^{39,40}, como se observa en nuestro paciente que presentó recidiva a los 2 años y falleció al poco tiempo a pesar de ser sometido a tratamiento paliativo con quimioterapia y radioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Strollo DC, Rosado de Christenson ML. Tumors of the thymus. *J Thorac Imaging* 1999;14:152-71.
- Müller-Hermelink HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999;31(Suppl 2):5-14.
- Rieker RJ, Hoegel J, Morresi Hauf A, Hofmann WJ, Blaeker H, Penzel R, et al. Histologic classification of thymic epithelial tumors: comparison of established classification schemes. *Int J Cancer* 2002;98:900-6.
- Nomori H, Ishihara T, Torikata C. Malignant grading of cortical and medullary differentiated thymoma by morphometric analysis. *Cancer* 1989;64:1694-9.
- Ruffie P, Gory-Delabaere G, Fervers B, Regnard JF, Resbeut M, French National Federation of Cancer (FNCLCC). Epithelial tumours of the thymus. *Br J Cancer* 2001;84(Suppl 2):51-4.
- Liu HC, Hsu WH, Chen YJ, Chan YJ, Wu YC, Huang BS, et al. Primary thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1076-81.
- Fukai I, Akira M, Takahiko H, Yosuke Y, Tsutomu M, Osamu T, et al. An immunohistologic study of the epithelial components of 81 cases of thymoma. *Cancer* 1992;69:2463-8.
- López M, Ponseti JM, Espin E, Sánchez J, Armengol M. Factores predictivos de supervivencia en pacientes con miastenia gravis y timoma. *Med Clin (Barc)* 2003;120:401-4.
- Lucas A. Trastornos tiroideos asociados a miastenia grave. *Med Clin (Barc)* 1987;89:684-8.
- Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A, Akal M, Yucemen N, et al. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:233-7.
- Osserman KE, Jenkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty years experience in over 1200 patients. *Mount Sinai J Med* 1971;38:497-537.
- Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymic epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:119-49.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.
- Moran CA, Rosado de Christenson M, Suster S. Thymolipoma: clinicopathologic review of 33 cases. *Mod Pathol* 1995;8:741-4.
- Rosado de Christenson ML, Pugatch RD, Moran CA, Galobardes J. Thymolipoma: analysis of 27 cases. *Radiology* 1994;193:121-6.
- Loehrer PJ Sr. Current approaches to the treatment of thymoma. *Ann Med* 1999;31(Suppl 2):73-9.
- Tomiyama N, Muller NL, Ellis SJ, Cleverley JR, Okumura M, Miyoshi S, et al. Invasive and non-invasive thymoma: distinctive CT features. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:388-93.
- Jung KJ, Lee KS, Han J, Kim J, Kim TS, Kim EA. Malignant thymic epithelial tumors: CT pathologic correlation. *AJR* 2001;176: 433-9.
- Faerber EN, Balsara RK, Schidlow DV, Marmon LM, Zaeri N. Thymolipoma: computed tomographic appearances. *Pediatr Radiol* 1990;20:196-7.
- Camera L, Brunetti A, Romano M, Larobina M, Marano I, Salvatore M. Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999;31(Suppl 2):57-62.
- Wakely PE Jr. Cytopathology histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:30-43.
- Metin M, Sayar A, Turna A, Gurses A. Extended cervical mediastinoscopy in the diagnosis of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 2002;73:250-2.
- Bacha EA, Chapelier AAR, Macchiarini P, Fadel E, Darteville PG. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66:234-9.
- Pomplun S, Wotherspoon AC, Shah G, Goldstraw P, Ladas G, Nicholson AG. Immunohistochemical markers in the differentiation of thymic and pulmonary neoplasms. *Histopathology* 2002;40: 152-8.
- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, Nakagawa K, Matsumura A, Maeda H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002;94:624-32.
- 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;111:826-3.
- Persico G, Martignetti A, Imbriani A, Montella L, Aprea G, Coto M, et al. Role of surgery in thymic disorders. *Ann Med* 1999;31(Suppl 2):70-2.
- Pujol R, Sabater L. El timo: vieja glándula, nuevas ideas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:216-8.
- Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohara Y, et al. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected thymoma: a multi-institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 2002;94:1405-13.
- Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Chen HC. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:801-5.
- Shin DM, Walsh GL, Komaki R, Putnam JB, Nesbitt J, Ro JY, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998;129:100-4.
- Koizumi T, Takabayashi Y, Yamagishi S, Tsushima K, Takamizawa A, Tsukadaira A, et al. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma: clinical response to cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy). *Am J Clin Oncol* 2002;25:266-8.
- Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontanini G, Angeletti CA. The multimodality treatment of thymic carcinoma. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001;19:566-9.
- Palmieri G, Montella L, Martignetti A, Muto P, Di Vizio D, De Chiara A, et al. Somatostatin analogs and prednisone in advanced refractory thymic tumors. *Cancer* 2002;94:1414-20.
- Quintanilla Martínez L, Wilkins EW, Choi N, Efid J, Hug W, Harris NL. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994;74:606-17.
- Truong LD, Mody DR, Cagle PT, Jackson-York GL, Schwartz MR, Wheeler TM. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:151-66.
- Moore KH, McKenzie PR, Kennedy CW, McCaughan BC. Thymoma: trends over time. *Ann Thorac Surg* 2001;72:203-7.
- Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-6.
- Suster S, Moran CA. Neuroendocrine neoplasms of the mediastinum. *Am J Clin Pathol* 2001;115 (Suppl 1):17-27.
- Sugiura H, Morikawa T, Itoh K, Ono K, Okushiba S, Kondo S, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study in four patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000;6:304-8.