



# TIMOMAS: ESTUDIO CLINICO-PATOLOGICO Y FACTORES PRONOSTICOS EN 20 PACIENTES

J. Lluís, L. Molins, F. Rodríguez-Méndez\* y M. Galofré

Servicios de Cirugía General y Anatomía Patológica\*. Hospital de la Creu Roja. Universitat Autònoma. Barcelona.

Se analizan retrospectivamente las características clínicas, tipo histológico, factores pronósticos y resultados de la cirugía correspondientes a 20 pacientes con timoma. Doce presentaban miastenia gravis y dos polimiositis asociadas. El timoma era encapsulado en 12 casos e invasivo en 8. El tipo histológico más frecuente fue el linfoepitelial (11 casos). Los doce timomas encapsulados pudieron ser resecaados, pero dos pacientes con miastenia fallecieron en el postoperatorio inmediato. Los restantes 10 están sanos entre 3 meses y 14 años tras la cirugía (media 8,7 años). En el grupo de 8 timomas invasivos, 5 fueron biopsiados y 3 resecaados. Los pacientes con tumor irresecaable recibieron radioterapia postoperatoria. Tres pacientes fallecieron de su timoma entre los 6 meses y 5 años postoperatorios, dos de ellos con metástasis intraabdominales. Los tres pacientes con timoma invasivo resecaado continúan viviendo al año, 3 y 19 años tras la cirugía, pero uno de ellos con resección paliativa ha precisado dos nuevas reintervenciones por recidivas locales y radioterapia adicional.

*Arch Bronconeumol 1989; 25:184-187*

## Introducción

El timoma es el tumor más común del mediastino anterosuperior<sup>1-3</sup> y el segundo en frecuencia tras los tumores neurogénicos<sup>4</sup>. Tanto su clasificación como los diversos factores pronósticos, han sido objeto de controversia. El timoma se define como un tumor compuesto de células epiteliales acompañadas de una proporción variable de células linfocíticas o fusiformes<sup>5</sup>, pudiendo hallarse bien encapsulado (benigno) o ser localmente infiltrante (maligno o invasivo). Son bien conocidas las asociaciones de timoma y miastenia gravis, anomalías hematológicas y enfermedades autoinmunitarias. Se ha descrito que el tipo histológico, la clínica y la imposibilidad de resecaar completamente el tumor son factores pronósticos que influyen en la supervivencia<sup>4-6</sup>.

Analizamos retrospectivamente la histopatología, clínica, factores pronósticos y supervivencia de 20 pacientes con timoma.

## Thymoma: a clinico-pathological study and prognostic factors in 20 patients

The clinical features, histological type, prognostic factors, and results of surgical treatment were retrospectively evaluated in 20 patients with thymoma. Twelve had myasthenia gravis and two had associated polymyositis. Thymoma was encapsulated in 12 cases and invasive in 8. The most common histological type was lymphoepithelial (11 cases). The 12 encapsulated thymomas could be resected, but two patients with myasthenia died in the immediate postoperative period. The remaining 10 patients are healthy 3 months-14 years after surgery (mean 8,7 years). In the group of 8 invasive thymomas, biopsy was carried out in 8 and resection in 3. The patients in whom the tumor could not be resected underwent postoperative radiotherapy. Three patients died of thymoma between 6 months and 5 years after surgery, two of them with intraabdominal metastases. The three patients in whom invasive thymoma was resected are still alive 1, 3 and 19 years after surgery. However, one of them, in whom resection was palliative, required two new operations due to local relapse and additional radiotherapy.

## Material y métodos

Desde agosto de 1969 hasta abril de 1988 se han intervenido 20 pacientes con timoma en el Servicio de Cirugía General del Hospital de la Creu Roja de Barcelona, habiéndose revisado las correspondientes preparaciones para actualizar la clasificación histológica. Desde el punto de vista macroscópico, los timomas se clasificaron en invasivos y no invasivos (encapsulados), e histológicamente de predominio linfocítico (> 66 % de linfocitos y < 33 % de células epiteliales), de predominio epitelial (> 66 % de células epiteliales y < 33 % de linfocitos), linfoepiteliales (entre un 33 % y 66 % de ambos tipos celulares), y de células fusiformes (tumores de células epiteliales que adoptan un aspecto fusiforme)<sup>5</sup>. Obtuvimos el seguimiento de todos los pacientes.

## Resultados

De los 20 pacientes, ocho eran varones y doce mujeres. Sus edades estaban comprendidas entre los 18 y los 71 años, con una edad media de 50 años.

Once pacientes presentaban manifestaciones clínicas relacionadas con el timoma, tales como astenia, anorexia o pérdida de peso (10 casos), disnea (3 casos), dolor torácico (3 casos) y tos (1 caso). Doce pacientes tenían una miastenia gravis y dos mujeres una

Recibido el 11-1-89 y aceptado el 1-3-89.



TABLA I  
Datos clínicos y resultados de la cirugía en 12 pacientes con timoma encapsulado

Caso	Edad/Sexo	Enfermedades asociadas	Tratamiento	Histología	Control (tras la cirugía)	
1	41/M	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	sano	14 años
2	42/M	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	sano	14 años
3	49/V	m. gravis	timectomía	epitelial	sano	14 años
4	48/V	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	sano	13 años
5	47/M	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	sano	9 años
6	58/M		timectomía	fusiforme	sano	9 años
7	46/M	m. gravis polimiositis	timectomía	linfoepitelial	sano	6 años
8	18/M		timectomía	linfoepitelial	sano	5 años
9	50/M	m. gravis	timectomía	epitelial	sano	3 años
10	55/M	m. gravis	timectomía	fusiforme	sano	3 meses
11	62/V	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	exitus	31 días
12	66/V	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	exitus	18 días

M: mujer; V: varón.

TABLA II  
Datos clínicos y resultados de la cirugía en ocho pacientes con timoma invasivo

Caso	Edad/Sexo	Enfermedades asociadas	Tratamiento	Histología	Control (tras la cirugía)	
1	66/V		biopsia + Rdt	epitelial	exitus	6 meses
2	56/M		biopsia + Rdt	epitelial	exitus	1,5 años
3	29/M		biopsia + Rdt	linfoepitelial	metástasis a distancia	a distancia
4	43/V		biopsia + Rdt	linfoepitelial	exitus	5 años
5	71/V		biopsia + Rdt	fusiforme	metástasis a distancia	a distancia
6	53/V	m. gravis	timectomía	linfoepitelial	sano	8 años
7	32/V	m. gravis	timectomía + Rdt	linfocítico	sano	2 años
			resección local + Rdt		sano	19 años
8	61/M	polimiositis	timectomía	fusiforme	sano	3 años
						1 año

V: varón; M: mujer; Rdt: radioterapia

polimiositis asociada, una de ellas, además, con miastenia.

Hubo sospecha radiológica de timoma en 16 pacientes. Dos pacientes miasténicos tenían estudios radiológicos preoperatorios negativos y su timoma se descubrió al practicar la timectomía. Un paciente se presentó con una masa cervical y el paciente restante como un tumor bronquiogénico.

Durante el acto operatorio, se hallaron timomas encapsulados en 12 pacientes e invasivos en 8. Los resultados del estudio histológico se detallan en las tablas I y II; el tipo más frecuente fue el linfoepitelial (11 casos), seguido del de predominio epitelial (4 casos), fusiforme (4 casos) y de predominio linfocítico (1 caso). El tamaño medio de los timomas resecados fue de 7,3 cm, oscilando entre 1,2 y 16 cm.

En el grupo de 12 timomas encapsulados, que fueron resecados, hubo dos muertes postoperatorias, a los 18 y 31 días de la timectomía, respectivamente. En ambos casos se trataba de pacientes miasténicos, que no respondieron ni a la operación ni a los tratamientos administrados. Los diez pacientes restantes están vivos y libres de enfermedad, entre 3 meses y 19 años tras la cirugía (media: 8-7 años).

En el grupo de ocho timomas invasivos, cinco fueron sólo biopsiados y tres resecados —dos resecciones curativas y una paliativa dejando tumor residual pul-

monar—. Los cinco pacientes biopsiados recibieron radioterapia postoperatoria (dosis 35-45 Gy; tiempo 4-5 semanas), falleciendo tres pacientes de su timoma —a los 6 meses, 1,5 y 5 años postoperatorios, respectivamente (los dos últimos a causa de metástasis intraabdominales)—. Dos pacientes viven en la actualidad a los 2 y 8 años postoperatorios. Los tres pacientes con timoma invasivo resecado viven al año, 3 y 19 años tras la cirugía. En el paciente con tumor residual se realizó tratamiento radioterápico, pero requirió dos reintervenciones por recidivas en la cavidad torácica a los 6 meses y 2 años de la primera operación.

## Discusión

El timoma es un tumor mediastínico que no muestra predilección por el sexo. Su aparición en la infancia es poco común<sup>7-9</sup>. El anatomopatólogo no puede diferenciar histológicamente si el tumor es de naturaleza benigna o maligna, y es el cirujano quien lo determina peroperatoriamente al comprobar la invasión, o no, de las estructuras adyacentes. En raras ocasiones, se han descrito metástasis extratorácicas<sup>5,10</sup>. La clasificación del timoma ha sido objeto de controversia, ya que el término *maligno* se ha usado indis-

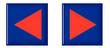


TABLA III  
Clasificación de las neoplasias tímicas\*

Compuestas de células epiteliales tímicas
Timoma (citológicamente benigno)
Extensión
Encapsulado
Invasivo
Metastazante
Histología
Predominantemente linfocítico
Linfoepitelial
Predominantemente epitelial
Fusiforme
Carcinoma tímico
Compuestas de otros elementos
Carcinoides tímicos y tumores neuroendocrinos
Tumores de células germinales
Linfomas de Hodgkin y no-hodgkinianos
Timolipoma y timoliposarcoma

\* Según Lewis et al.<sup>5</sup>.

tintamente para describir tumores invasivos o carcinomas tímicos. Recientemente se hace referencia a la extensión del tumor empleando los términos de timoma encapsulado y timoma invasivo (tabla III).

La incidencia de miastenia gravis en pacientes con timoma se sitúa entre un 7 % y un 54 %, con una media de un 35 %<sup>11</sup>. En este estudio la incidencia fue del 60 % (12 de 20 pacientes). En los 12 pacientes miasténicos, 10 tenían timomas encapsulados y dos invasivos. Aunque la presencia de miastenia gravis se había considerado como un factor que empeoraba el pronóstico<sup>12-18</sup>, estudios recientes no parecen confirmar este hecho<sup>5, 6, 19, 20</sup>. En la presente serie, no hemos observado que la miastenia gravis constituya un factor pronóstico relevante en la evolución a largo plazo del timoma (10 de los 12 pacientes viven en la actualidad), aunque sí tuvo influencia en el postoperatorio inmediato por las características inherentes de esta enfermedad (las dos muertes postoperatorias acontecieron en pacientes con miastenia).

Asimismo, la presencia de síntomas también ha sido considerada como un factor pronóstico adverso<sup>5</sup>. En nuestro estudio, los tres pacientes que fallecieron a causa de su timoma, habían tenido algún tipo de manifestación clínica relacionada con aquél.

Otros factores pronósticos negativos referidos en la literatura son la resección incompleta del tumor, la presencia de timoma invasivo y el tipo histológico<sup>5, 6</sup>. Algunos autores no están de acuerdo en este último punto<sup>17, 21-23</sup>, pero otros<sup>5, 15, 18</sup> mencionan que los timomas de predominio epitelial tienden a ser más invasivos. En este estudio, los tres pacientes fallecidos como consecuencia de su enfermedad, tenían tumores invasivos no reseçados completamente, siendo dos de ellos de predominio epitelial y el otro de tipo linfoepitelial.

La radioterapia se indicó como tratamiento coadyuvante en pacientes con tumores irresecables o reseçados incompletamente<sup>24-26</sup>. Aunque se ha propuesto la poliquimioterapia como tratamiento adyuvante en los timomas invasivos, nosotros no tenemos experiencia con esta modalidad terapéutica.

#### Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a Rosa Sesé, del Servicio de Anatomía Patológica, por su inestimable colaboración en la búsqueda de las preparaciones histológicas. A la Dra. Marta Pulido por la corrección editorial del texto.

#### BIBLIOGRAFIA

- Rosai J, Levine GD. Tumor of the thymus. En: Harlan I, Feringer MD (eds). Atlas of tumor pathology, series 2, fascicle 13. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1976:1-221.
- Roig Cutillas J, Maestre Alcacer J, Morera Prat J et al. Masas mediastínicas: estudio de 108 casos. Med Clin (Barc) 1983; 81:887-889.
- Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. Ann Thorac Surg 1986; 42:338-345.
- Wychulis Ar, Payne WS, Clagett OT, Woolner LB. Surgical treatment of mediastinal tumors. A 40 year experience. J Thorac Cardiovasc Surg 1971; 62:379-392.
- Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 1987; 60:2727-2743.
- Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. Cancer 1986; 58:765-776.
- Pokorny WJ, Sherman JO. Mediastinal masses in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1974; 68:869-875.
- King RM, Telander RL, Smithson WA, Banks PM, Han MT, et al. Primary mediastinal tumors in children. J Pediatr Surg 1982; 17:512-520.
- Dehner LP, Martin SA, Sumner HW. Thymus related tumors and tumor-like lesions in childhood with rapid clinical progression and death. Hum Pathol 1977; 8:53-66.
- Nickels J, Franssila K. Thymoma metastasizing to extrathoracic sites: a case report. Acta Path Microbiol Scand (A) 1976; 84:331-334.
- Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus: a review. Arch Intern Med 1984; 144:763-770.
- Legg MA, Brady WJ. Pathology and clinical behavior of thymomas: a survey of 51 cases. Cancer 1965; 18:1131-1144.
- Wilkins EW, Edmunds LH, Castleman B. Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital. J Thorac Cardiovasc Surg 1966; 52:322-328.
- Weissberg D, Goldberg M, Pearson FG. Thymoma. Ann Thorac Surg 1973; 16:141-147.
- Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RI, Beattie EJ. Thymomas: clinicopathologic features, therapy and prognosis. Cancer 1974; 34:389-396.
- Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathologic study of 65 cases. Cancer 1976; 37:229-249.
- LeGolvan DP, Abell MR. Thymomas. Cancer 1977; 39:2142-2157.
- Gray GF, Gutowski WT. Thymoma: a clinicopathologic study of 54 cases. Am J Surg Pathol 1979; 3: 235-249.
- Wilkins EW, Castleman B. Thymoma: a continuing survey at the Massachusetts General Hospital. Ann Thorac Surg 1979; 28:252-256.
- Shamji F, Pearson FG, Todd TRJ, Ginsberg RJ, Ilves R, Cooper JD. Results of surgical treatment for thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:43-47.
- Sellers TH, Thackray AC, Thomson AD. Tumours of the thymus: a review of 88 operation cases. Thorax 1967; 22:193-220.
- Bernatz PE, Harrison EG, Clagett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. J Thorac Cardiovasc Surg 1961; 42:424-444.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 1981; 48:2485-2492.
- Gerein AN, Srivastava SP, Burgess J. Thymoma: a ten year review. Am J Surg 1978; 136:49-53.
- Uematsu M, Kondo M. A proposal for treatment of invasive thymoma. Cancer 1986; 58:1979-1984.
- Zapatero Gaviria J, Lago Viguera J, Madrigal Royo L et al. Timomas invasivos: presentación de cinco casos y revisión de la literatura. Arch Bronconeumol 1987; 23:306-309.