

TIMOMAS INVASIVOS: PRESENTACION DE CINCO CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

J. ZAPATERO GAVIRIA, J. LAGO VIGUERA, L. MADRIGAL ROYO, B. BASCHWITZ GOMEZ, A. MOYANO JATO, E. PEREZ RODRIGUEZ y J. CANDELAS BARRIOS

Servicio Cirugía Torácica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Los autores presentan cinco casos de timomas invasivos, haciendo énfasis en la importancia de un diagnóstico lo más precoz posible, basado en toda la batería habitual de exploraciones incluido la TAC. El carácter de malignidad de los timomas viene conferida por la invasión macroscópica de órganos de vecindad y/o presencia de metástasis intratorácicas. La esternotomía media representa la vía de abordaje de elección, planteándose las indicaciones de la telecobaltoterapia y de la quimioterapia complementarias, con las cuales dos de nuestros casos han alcanzado ya respectivamente los seis y los siete años de supervivencia.

Arch Bronconeumol 1987; 23:306-309

Invasive thymomas: report of five cases and literature review

We present five cases of invasive thymomas. The need for an early diagnosis based on the available laboratory examinations including CT scan is emphasized. The malignant behaviour of thymomas related to the macroscopic invasion of surrounding organic structures and/or to the presence of intrathoracic metastasis. Middle sternotomy is the surgical approach of choice, with supplementary, telecobaltotherapy and chemotherapy according to their indications. By using this approach two of our cases have already survived for six and seven years, respectively.

Introducción

El pronóstico y tratamiento de los timomas invasivos ha sido objeto de controversia en recientes publicaciones¹⁻³, planteándose el papel que pueden desarrollar la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento complementario tanto pre como postquirúrgico.

Atendiendo a Bergh⁴, los timomas en estadio I mantienen la cápsula intacta, mientras que en el estadio II ya existe crecimiento pericapsular en la grasa mediastínica y en el estadio III, tiene lugar la aparición de metástasis intratorácicas y/o una proliferación en los órganos de vecindad. El estudio y tratamiento de cinco timomas, pertenecientes al estadio III, nos ha animado a la realización de la presente publicación, en la que se revisa la situación actual del problema.

Material y métodos

Sobre un total de 119 tumores de mediastino intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Ra-

món y Cajal, existían 26 timomas (21,84 %), y de ellos cinco fueron calificados como pertenecientes al estadio III.

La edad media de nuestros casos fue de 32,6 años con un rango comprendido entre los 26 y los 40 años. Cuatro eran mujeres (80 %), mientras que existía un solo hombre (20 %).

El síntoma habitual de presentación fue el dolor torácico, a nivel de uno o ambos hemitórax, asociado en ocasiones a disnea, tos y síndrome constitucional (pérdida de peso, astenia, anorexia, etc.). No obstante, uno de nuestros pacientes (caso 2), cursó de un modo asintomático, descubriéndose con ocasión de un reconocimiento rutinario, y otro se presentó en la clínica como un síndrome de vena cava superior (tabla I).

En la radiología aparecen como tumores de mediastino anterior, con mayor o menor ocupación del mediastino medio (fig. 1), siendo importante la práctica de la TAC o de la cavografía, esta última en los casos de síndrome de vena cava superior (figs. 2, 3 y 4).

A todos los pacientes se les realizó un estudio prequirúrgico standard en orden a valorar su condición operatoria, así como para detectar posibles metástasis a distancia de su tumor primario.

Resultados

La vía de abordaje preferida por nosotros fue la esternotomía media. En un paciente tuvimos que asociar una resección parcial de la vena braquiocefálica izquierda (caso 1), y en dos ocasiones, a su vez, una segmentectomía anterior pulmonar, bien a nivel del lóbulo superior izquierdo (caso 1), o del lóbulo superior derecho (caso 3).

Recibido el 1-9-1986 y aceptado el 1-12-1986.

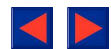


TABLA I
Casuística

Caso	Edad	Sexo	Sintomatología	Radiología	Cirugía	Anatomía patológica	Tratamiento complementario	Evolución
1	26	M	Dolor torácico Disnea Tos	Masa en mediastino anterior y medio	Resección tumor, vena braquiocefálica izquierda y seg. ant. LSI	Timoma predominio epitelial	Radioterapia (5000 rads) Quimioterapia	Vive 6 años
2	28	M	Asintomática	Masa en mediastino anterior	1. Irreseccable 2. Biopsia negativa	Timoma linfopitelial	Quimioterapia antes de la 2.ª cirugía	Vive 2 años
3	40	M	Dolor torácico Fiebre Síndrome constitucional	Masa en mediastino anterior	Resección tumor y seg. ant. LSD	Timoma predominio epitelial	Radioterapia (5000 rads)	Vive 3 años
4	29	V	Síndrome vena cava superior	Masa en mediastino anterior	Resección tumor	Timoma linfocítico	Radioterapia (5000 rads)	Vive 7 años
5	40	M	Dolor torácico Síndrome constitucional	Masa en mediastino anterior y medio	1. Irreseccable 2. Resección restos tumorales	Timoma linfopitelial	Quimioterapia antes de la 2.ª cirugía Radioterapia (5000 rads)	Vive 2 años

En dos ocasiones (casos 2 y 5), la primera intervención llevada a cabo mostró la irreseccabilidad del tumor, si bien tras seis ciclos de quimioterapia (ciclofosfamida: 600 mg/m²; adriamicina: 40 mg/m² y cisplatino: 60 mg/m² en el día primero del ciclo y repitiendo cada 21-28 días), pudo comprobarse espectacularmente la desaparición del timoma tras la segunda intervención en el caso 2 y la exéresis únicamente de restos tumorales en el caso 5.

En el cuarto caso no pudimos llevar a cabo una exéresis total de la tumoración, dejando una pastilla a nivel de la vena braquiocefálica derecha y de la cava superior, siendo tratado el paciente con telecobaltoterapia complementaria a la dosis de 5.000 rads, estando vivo a los siete años de la cirugía. En los restantes casos se asoció también telecobaltoterapia complementaria tras la extirpación del timoma.

Dos pacientes (casos 1 y 4) han alcanzado ya respectivamente los 6 y 7 años de supervivencia, mientras que los restantes están en perfecto estado en la actualidad, dos de ellos a los dos años de la cirugía y el otro a los tres años (casos 2, 3 y 5).

Discusión

Wychulis⁵, tras revisar 40 años de experiencia en la Clínica Mayo, encuentra un total de 206 timomas sobre 1.064 tumores de mediastino (19,4 %), con un total de 51 timomas malignos (21 %) sobre el total de tumores malignos del mediastino). En la experiencia de este centro representan los segundos tumores en orden de frecuencia tras las neo-

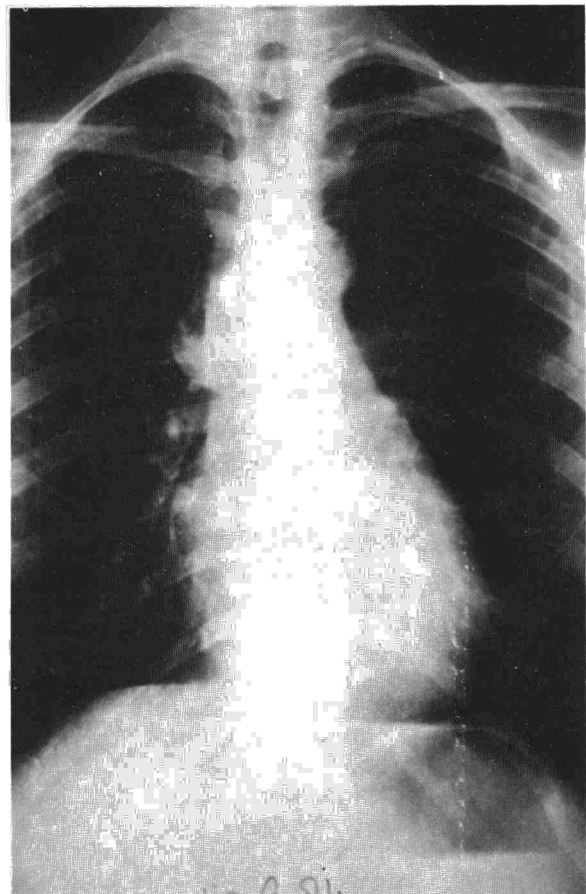


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax donde se aprecia una opacidad de bordes bien definidos en hemitórax derecho (caso 3).

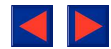


Fig. 2. TAC del mismo paciente de la figura 1, donde se comprueba el mediastino anterior ocupado por una masa (caso 3).

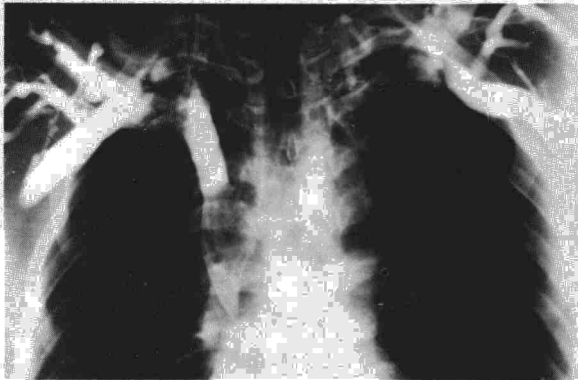


Fig. 3. Cavografía que evidencia una obstrucción a nivel de la vena cava superior (caso 4).

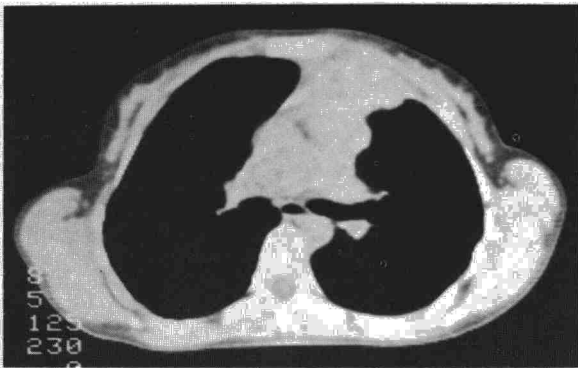


Fig. 4. TAC que pone de manifiesto una tumoración en mediastino anterior sin solución de continuidad con el esternón (caso 5).

plasias de origen neurogénico. Para Luosto⁶, ocupan, en cambio, el tercer lugar tras los tumores neurogénicos y los linfomas.

En la clínica, el síntoma más habitual suele ser el dolor torácico, acompañado o no de disnea, produciendo incluso en ocasiones, como en uno de nuestros casos, un síndrome de cava superior, si bien otras veces cursan de un modo asintomático^{7,8}. En la serie de Monden⁹, el 35 % de los pacientes con miastenia gravis tenían timomas invasivos, llegando en la revisión de Slatter¹⁰ a ser

esta asociación de un 43 %, si bien nosotros no hemos encontrado miastenia en ninguno de nuestros casos.

En cuanto al diagnóstico y junto a las proyecciones radiotomográficas convencionales, la TAC ha contribuido en los últimos años a precisar más el diagnóstico, delimitando perfectamente la ubicación del tumor, así como su relación con estructuras vitales¹¹. Dado que el carácter maligno de estos tumores se correlaciona con la visión macroscópica invasiva dentro del mediastino¹², la punción-aspiración con aguja fina no consigue aquí los mismos resultados que en otros tumores del mediastino¹³, y por ello, la mayor parte de estos pacientes van al quirófano con un diagnóstico de presunción¹⁴.

La cirugía representa el tratamiento de elección en los timomas en estadio I, debiéndose asociar telecobaltoterapia en el estadio II y radioterapia y quimioterapia en el estadio III, según la mayoría de los trabajos revisados¹⁵⁻¹⁷.

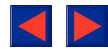
La vía de abordaje preferida por la mayoría de los autores^{18,19} es la esternotomía media, ya que otorga un campo amplio, con las ventajas y seguridad que ello confiere en este tipo de cirugía, a la vez que permite una mayor radicalidad en la exéresis.

Batata²⁰ y Wilkins²¹ aconsejan la radioterapia postoperatoria sistemática en los timomas invasivos, dado que el 25 % aproximadamente de estos tumores desarrollan metástasis a distancia (hígado, hueso, pared, etc.), no debiéndose olvidar la posibilidad de recurrencias muy tardías, hasta varios años incluso después de la cirugía²². Para Lattes²³ los timomas invasivos suelen recurrir a nivel de la pleura, siendo el tratamiento de las recidivas difícil, no sólo por la localización y extensión del tumor, sino porque la radioterapia practicada tras la primera intervención, dificulta ulteriores cirugías²⁴.

Shamji²⁵ revisa la experiencia del Toronto General Hospital, encontrando 27 timomas correspondientes a estadios II-III, sobre un total de 52 tumores, aconsejando la utilización de radioterapia preoperatoria, al sospechar la presencia de un timoma invasivo tras la práctica del estudio radiológico, TAC o mediastinotomía. La supervivencia en esta serie guardaba relación directa con el estadio del tumor y no así con la presencia o no de miastenia gravis, estando el 63 % de los timomas estadio III vivos a los tres años y el 42 % a los cinco años.

A pesar de que la cirugía y la radioterapia han sido tradicionalmente las modalidades terapéuticas utilizadas en el tratamiento de los timomas invasivos²⁶⁻²⁸, la quimioterapia ha cobrado gran énfasis en recientes publicaciones merced a los buenos resultados obtenidos con el cisplatino²⁹ o con la combinación de distintas drogas^{30,31}.

Tras la revisión de nuestra serie, defendemos el criterio de la radioterapia complementaria cuando ha habido resección total o subtotal de la tumora-



ción^{32,33}. En aquellos casos irreseccables, cuando la masa tumoral resulta demasiado grande para beneficiarse de un tratamiento radioterápico correcto, preferimos la poli-quimioterapia, seguido del tratamiento quirúrgico ulterior, como hemos realizado en dos pacientes, habiendo extirpado en uno de ellos restos tumorales tras la quimioterapia y en el otro únicamente restos fibroadiposos^{34,35}. En aquellas otras situaciones de irreseccabilidad quirúrgica y en las cuales el tamaño tumoral es de menores dimensiones, planteamos la radioterapia y la cirugía posterior, reservando la poli-quimioterapia para cualquier posible recidiva, combinada o no con una nueva actitud quirúrgica^{36,37}.

El pronóstico de estos tumores es variable según las diferentes series revisadas³⁸⁻⁴⁰, consiguiéndose aproximadamente un 25-35 % de supervivencias a los cinco años, que, en algunos grupos, resulta incluso superior al asociarse a la cirugía, telecobalto-terapia y quimioterapia multidisciplinaria^{41,42}.

BIBLIOGRAFIA

1. Loehrer PJ, Bonomi P, Goldman S et al. Remission of invasive thymoma due to chemotherapy. Two patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine. *Chest* 1985; 87:377-380.
2. Daugaard G, Hansen HH, Rorth M. Combination chemotherapy for malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1983; 99:189-190.
3. Cohen DJ, Ronnigen LD, Graber GM et al. Management of patients with malignant thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:301-307.
4. Bergh NP, Gatzinsky P, Larsson S, Lundin P, Ridell B. Tumors of the thymus and thymic region: I. Clinicopathological studies on thymomas. *Ann Thorac Surg* 1978; 25:91-98.
5. Wychulis AR, Spencer Payne W, Theron Clagett O, Woolner LB. Surgical treatment of mediastinal tumors. A 40 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 62:379-382.
6. Luosto R, Koikkalainen K, Jyrälä A, Franssila K. Mediastinal tumors. A follow-up study of 208 patients. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 12:253-259.
7. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma: a clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976; 37:229-249.
8. Gerein AN, Srivastana SP, Burgess J. Thymoma: a ten year review. *Am J Surg* 1978; 136:49-53.
9. Monden Y, Nakahara K, Kagotani K, Fujii Y, Masoka K, Kawashima Y. Myasthenia gravis with thymoma: analysis of and postoperative prognosis for 65 patients with thymomatous myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:46-52.
10. Slater G, Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz SH, Bender A. Thymoma in patients with myasthenia gravis. *Ann Surg* 1978; 188:171-174.
11. Baron RL, Lee JKT, Sagel SS, Levitt RG. Computed tomography of the abnormal thymus. *Radiology* 1982; 142:127-134.
12. Jain U, Frable WJ. Thymoma: analysis of benign and malignant criteria. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 67:310-321.
13. Adler OB, Rosenberger A, Peleg H. Fine-needle aspiration biopsy of mediastinal masses: evaluation of 136 experiences. *AJR* 1983; 140:893-896.
14. Holmes-Sellors T, Thackray AC, Thomson AD. Tumours of the thymus. A review of 88 operation cases. *Thorax* 1967; 22:193-220.
15. Sawyers JL, Foster JH. Surgical treatment of thymomas. *Arch Surg* 1968; 96:814-817.
16. Austin EH, Olanow WM, Wechsler AS. Thymoma following transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1983; 35:548-550.

17. McCafferty MH, Bahnson HT. Thymic cyst extending into the pericardium. A case report and review of thymic cysts. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:503-506.
18. Graeber GM, Thompson LD, Cohen DJ, Ronnigen LD, Jeffin J, Zajtchuk R. Cystic lesion of the thymus. An occasionally malignant cervical and/or anterior mediastinal mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:295-300.
19. Sicard C, Favre JP, Camus P, Viard H. Les tumeurs du thymus. Analyse d'une serie de 34 cas. *Lyon Chir* 1983; 79:346-351.
20. Batata MA, Martini N, Huvos AG, Aguilar RI, Beattie EJ. Thymomas: clinicopathologic features, therapy and prognosis. *Cancer* 1974; 34:389-396.
21. Wilkins EW, Castleman B. Thymoma. A continuing survey at the Massachusetts General Hospital. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:252-256.
22. Fechner RE. Recurrence of noninvasive thymomas: report of four cases and review of literature. *Cancer* 1969; 23:1.423-1.427.
23. Lattes R. Thymoma and other tumours of the thymus. *Cancer* 1962; 15:1.224-1.260.
24. Lava NS, Rodichok L, Martínez LB. Recurrence of thymoma and myasthenia gravis after 19 years. A case report. *Neurology* 1976; 26:696-698.
25. Shamji F, Pearson FG, Todd TR, Ginsberg RJ, Ilves R, Cooper JD. Results of surgical treatment for thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:43-47.
26. Ariaratnam LS, Kalnicki S, Mincer F, Botstein C. The management of malignant thymoma with radiation therapy. *Int J Rad Onc Biol Phys* 1979; 5:77-80.
27. Gray GF, Gutowski WT. Thymoma, a clinic-pathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1979; 3:235-249.
28. Friedman NB. Tumors of the thymus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 53:163-182.
29. Cocconi G, Boni C, Cuomo A. Long lasting response to cisplatinium in recurrent malignant thymoma. Case report. *Cancer* 1982; 49:1.985-1.987.
30. Butler WM, Diehl LF, Taylor HG, Weltz MD. Metastatic thymoma with myasthenia gravis: complete remission with combination chemotherapy. *Cancer* 1982; 50:419-422.
31. Campbell MG, Pollard R, Al-Sarraf MA. A complete response in metastatic malignant thymoma to cisplatinium, doxorubicin and cyclophosphamide. A case report. *Cancer* 1981; 48:1.315-1.317.
32. Marks RD, Wallace KM, Pettit HS. Radiation therapy control of nine patients with malignant thymoma. *Cancer* 1978; 41:117-119.
33. Arriagada R, Gerard-Marchant R, Tubiana M, Amiel JL, Hajj L. Radiation therapy in the management of malignant thymic tumors. *Acta Radiol* 1981; 20:167-172.
34. Evans WK, Thompson DM, Simpson WJ, Feld R, Phillips MJ. Combination chemotherapy in invasive thymoma. *Cancer* 1980; 46:1.523-1.527.
35. Green JD, Forman WH. Response of thymoma to steroids. *Chest* 1974; 65: 114-116.
36. Baron RL, Sagel SS, Baglan RJ. Thymic cysts following radiation therapy for Hodgkin's disease. *Radiology* 1981; 141:593-597.
37. Penn CRH, Hope-Stone HF. The role of radiotherapy in the management of malignant thymoma. *Br J Surg* 1972; 59:533-538.
38. Bernatz PE, Harrison EG, Theron-Clagett O. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42:424-444.
39. Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma. A clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 1976; 37:229-249.
40. LeGolvan DP, Abell MR. Thymomas. *Cancer* 1977; 39:2.142-2.157.
41. Chahinian AP, Bhardwaj S, Meyer RJ, Jaffrey IS, Kirchsner PA, Holland JF. Treatment of invasive or metastatic thymoma: report of eleven cases. *Cancer* 1981; 47:1.752-1.761.
42. Voigt R, Krumhaar D, Molinedo J. Clinical features, diagnosis and treatment of mediastinal thymoma. *Prax Pneumol* 1981; 35:948-951.