



## Timoma y Miastenia Gravis

J. P. VERGNAUD, MD; S. PENAGOS, MD; C. LOPERA, MD; J. VÁSQUEZ, MD.

**Palabras clave:** Timoma, Miastenia gravis, Tumor mediastinal, Mediastino anterosuperior.

*Los timomas son las neoplasias más frecuentes del mediastino anterosuperior. La miastenia gravis ocurre hasta en el 50% de estos pacientes y este porcentaje es menor en la enfermedad benigna. Se presenta un caso de un paciente en la sexta década de la vida con un timoma benigno, con obstrucción de la vía aérea. Se había diagnosticado miastenia gravis hacía 18 años. Se realizó timectomía y resección del tejido graso del mediastino anterior. Se revisa la literatura, haciendo énfasis en la clasificación y tratamiento de los pacientes con timoma y su asociación con la miastenia gravis.*

### INTRODUCCION

Los timomas son las segundas neoplasias en frecuencia en el mediastino con un 20% del total y las primeras en el mediastino anterosuperior (1). Raramente se presentan en la niñez (2,3) y su pico de incidencia está entre la tercera y quinta décadas. Son usualmente sintomáticos y los síntomas se deben al efecto de masa sobre estructuras mediastinales causando tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis y síndrome de vena cava superior. También se asocian a varios síndromes sistémicos o paratímicos, mediados posiblemente por mecanismos inmunológicos. El más frecuente es la miastenia gravis (MG) y le siguen la anemia aplásica y el lupus eritematoso sistémico. Otros menos comunes son el Síndrome de Cushing, el Síndrome de Good (hipogamaglobulinemia y timoma), hipergamaglobulinemia, dermatomiositis, artritis reumatoide, megaesófago, miocarditis granulomatosa, leucemia linfoblástica aguda de células T, hiperparatiroidismo ectópico puro, encefalitis límbica, linfomas y trastornos de la coagulación, entre otros (4-10).

La MG ocurre entre el 10 y el 50% de los pacientes con timoma y su frecuencia es más baja para aquellos con enfermedad benigna (11,12). La incidencia de la MG en estos pacientes se aumenta con la edad, para los hombres por encima de los 50 años y para las mujeres mayores de 60 años puede alcanzar más del 80%. Esta condición se caracteriza por debilidad muscular que varía desde síntomas menores oculares, faciales o faringopalatinos, hasta severa debilidad generalizada con falla respiratoria. La prueba de Tensilon es diagnóstica, aunque no siempre es positiva. La electromiografía de fibra única es sensible y específica para MG y debe realizarse siempre para documentar el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes con MG no tienen timoma. La incidencia varía entre el 10 y el 42%, y los hombres tienen el doble de posibilidades que la mujer de tener timoma. Por esta asociación, a los pacientes con MG se les recomienda TC o MRI de mediastino para determinar la presencia de timoma.

En los pacientes con MG el desarrollo de neoplasias malignas extratímicas es marcadamente mayor en aquellos con timoma y es posible que la timectomía disminuya la aparición de éstas (13), pero la presencia de MG en los pacientes con timoma y dichas malignidades no altera el pronóstico (14).

Los tímicos de los pacientes con MG contienen linfocitos B con capacidad para producir anticuerpos específicos anti-receptor de acetilcolina (AChR). El origen del auto-antígeno miasteniogénico en los pacientes con timoma es complejo. Es posible que el epitelio tímico exprese una proteína que comparta ciertos epítetos peptídicos con la cadena alfa del receptor de acetilcolina (AChR). Esta «auto-imitación molecular» puede ser el disparador de la MG asociada al timoma (15). El AChR bloquea el receptor de la placa motora del músculo estriado esquelético e interfiere con la transmisión neuromuscular. Con el tiempo los receptores se atrofian y disminuyen en número. El objetivo de la timectomía es disminuir los niveles de AChR (16).

*Doctores: Jean Pierre Vergnaud, Simón Penagos y Carlos Lopera, Residentes de Cirugía General; Jesús Vásquez, Profesor de Cirugía General; «Hospital Pablo Tobón Uribe»; Inst. de Ciencias de la Salud, C.E.S., Medellín, Colombia.*

Estos pacientes también expresan anticuerpos contra otras proteínas del músculo estriado, particularmente contra la titina. Las células epiteliales neoplásicas expresan neurofilamentos de bajo y mediano peso molecular que comparten algunos epítopes con la titina. Esta respuesta aberrante contra epítopes similares a la titina de la célula epitelial tímica sugiere que linfocitos T maduros pueden auto-sensibilizarse y así iniciar la respuesta autoinmune anti-titina en los pacientes con MG y timoma (17). Por otro lado, el evento de auto-sensibilización en la MG puede ser primario con linfocitos contra los AChR de las células mioideas tímicas, o secundario con linfocitos sensibilizados contra los AChR de otros tejidos y atrapados por las células mioideas tímicas. En pacientes con timoma es posible que la auto-sensibilización ocurra de manera diferente. El proceso autoinmune puede ser iniciado por las células epiteliales tumorales las cuales expresan una proteína similar al AChR (18).

Pero no en todos los pacientes con timoma y MG la timectomía mejora los síntomas miasténicos. En experimentos con ratones, el trasplante de tejido de timoma o extratímico sin hiperplasia linfocitular no induce la producción de AChRab, a diferencia del trasplante de tejido tímico con hiperplasia, que sí la induce (19). Además, el «timoma microscópico» es una entidad patológica que se encuentra en timos de pacientes con MG sin evidencia de timoma, en forma de islas epiteliales similares histopatológicamente al timoma (20).

Algunos oncogenes se correlacionan con el crecimiento del timoma y su asociación con la MG. En el estudio de Gilhus, la expresión del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF-R) se encontró en las células epiteliales neoplásicas en todos los timomas y se expresaba más fuertemente en las metástasis y en los pacientes con MG. El antígeno Ki67 también se expresaba especialmente en timomas de mayor tamaño. No demostró la expresión de los oncogenes bcl-2 y p-53 (21).

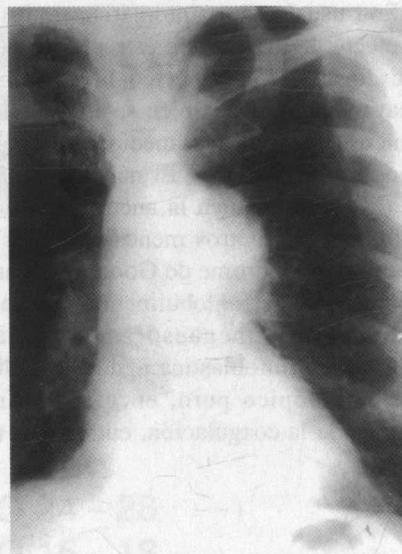
El tumor puede surgir de elementos epiteliales en el 40% de los casos, de tejido linfoide en el 40% y el 20% restante es de origen mixto o linfoepitelial (22). Del 15 al 65% de los timomas son benignos. La diferenciación entre benigno y maligno la determina la presencia de invasión a estructuras adyacentes, metástasis o evidencia de invasión capsular. Si la terapia se hace temprano en el curso de la MG, se encuentra un mayor porcentaje de timomas benignos (1,16). Marino y Muller-Hermelink y Kirchner *et al* propusieron una subclasificación morfológica de los timomas basados en la similitud de las células neoplásicas a los subtipos de las células tímicas normales. Definieron 4 categorías de timoma: medular, mixto, organoide y cortical, y dos subgrupos de carcinoma tímico: bien diferenciado y carcinoma de alto grado. Esta clasificación histológica tiene valor pronóstico independiente del estado del tumor. En el

estudio de Quintanilla *et al*, los timomas mixtos y medulares fueron tumores benignos sin riesgo de recurrencia. Los timomas corticales y organoides mostraron riesgos de invasión intermedio y bajo, pero con significativo riesgo de recidiva. Los carcinomas bien diferenciados del timo fueron siempre invasores con un riesgo alto de recidiva y mortalidad (23).

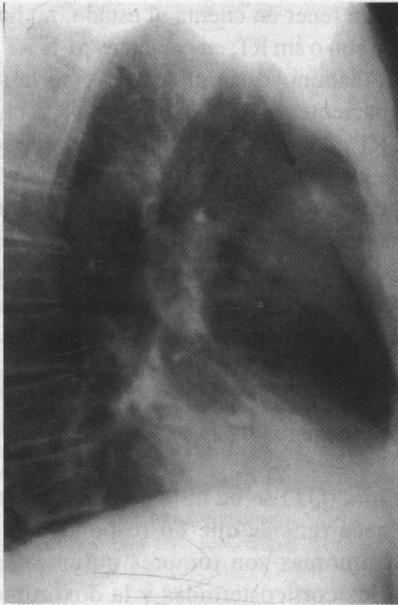
El lipotimoma es una variante histológica del timoma, donde se encuentra tejido tímico mezclado con tejido graso. Este se comporta tanto clínica como patológicamente similar al timoma puro y tiene características radiológicas particulares que permiten el diagnóstico preoperatorio (24,25).

Los carcinomas tímicos son neoplasias raras, de extremado mal pronóstico. Se distingue del timoma invasor por la presencia de una citología maligna, una mayor incidencia de invasión local y émbolos metastásicos (26). Los subtipos histopatológicos incluyen: carcinoma de células escamosas, linfopitelioma, indiferenciado, de células claras, mucopidermoide y carcinoide (27). Estos pueden ser de difícil diferenciación histológica de otras neoplasias malignas del mediastino. Los anticuerpos monoclonales contra las citoqueratinas 7 y 13 son positivos en la mayoría de los escamocelulares tímicos y son negativos en su contraparte pulmonar (28). Los carcinomas tímicos y los carcinomas tiroideos con diferenciación similar al timo son positivos para el antígeno CD5, a diferencia de los timomas y otras neoplasias mediastinales (29).

## CASO CLINICO



**Figura 1.** Radiografía del tórax (AP) que muestra una masa supracardiaca bien definida que ensancha el mediastino y que no desplaza la tráquea.



**Figura 2.** Radiografía del tórax (lateral) donde se aprecia la masa en el mediastino anterior, que no desplaza la tráquea.

Paciente de sexo masculino de 58 años, quien consultó por tos seca de 2 meses de duración. El examen físico era normal. Con antecedente de miastenia gravis diagnosticado a los 40 años, sin tratamiento hacía 4 años. (Restinon 80 mg *qid*). Los Rx del tórax mostraron una masa en el mediastino anterior (Figuras 1 y 2).

Se realizó biopsia con aguja Fransen guiada por tomografía computarizada (Figura 3). El resultado de inmunohistoquímica reportó positividad para citoquinas de bajo y alto peso molecular, y linfocitos T positivos para el CD3, lo que confirmó el diagnóstico de timoma.

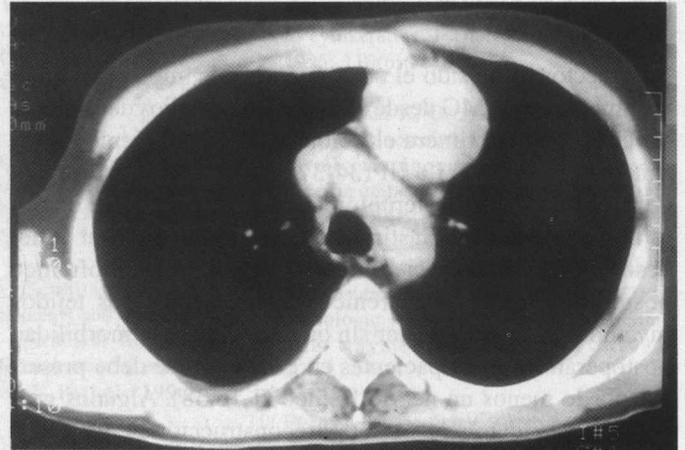
Se llevó a timectomía y resección del tejido linfograso del mediastino anterior, vía esternotomía media, como tratamiento curativo. Se resecó una masa encapsulada que no comprometía tejidos adyacentes. El estudio histopatológico corrobora el diagnóstico de timoma de patrón mixto, sin compromiso macro ni microscópico de la cápsula, de la pleura ni del pericardio.

El paciente fue egresado del hospital al 4º día postoperatorio sin complicación ninguna. A los 16 meses no ha presentado síntomas de miastenia gravis. El pronóstico es excelente por cuanto presentaba un tumor de timo de características muy benignas, con un riesgo de recidiva mínimo y con una supervivencia a 5 años mayor del 90%.

## DISCUSION

Es evidente que el timo es clave en la fisiopatología de la MG. La presencia de anomalías tímicas como hiperplasia

con aumento de linfocitos B en pacientes jóvenes, timoma en pacientes de más edad y trastornos funcionales, principalmente activación de linfocitos B, T y células epiteliales, además de la mejoría clínica después de la timectomía, corroboran esta asociación.



**Figura 3.** Tomografía computarizada del tórax, que muestra una masa retroesternal bien definida, que no compromete la pared torácica ni el cayado de la aorta.

En las radiografías del tórax las masas del mediastino anterior usualmente son de origen tímico. Como se mencionó previamente, todo paciente con MG requiere una TC de mediastino para descartar timoma. La presencia de un timo aumentado de tamaño o una masa focal en pacientes con MG indican hiperplasia linfoidea o timoma, pero la TC tiene un valor limitado para distinguir entre dicha hiperplasia, un timo normal o un timoma (30). La citología percutánea con aguja fina puede diferenciar entre timoma, tumor de células germinales, linfoma o enfermedad de Hodgkin. Los dos últimos requieren una biopsia para el diagnóstico definitivo. En un estudio reciente con 33 pacientes, esta técnica tuvo una especificidad de 94% y una sensibilidad de 87% para masas mediastinales anteriores (31).

Masaoka *et al*, ha clasificado el timoma basándose en el grado de invasión y lo ha relacionado con el pronóstico. El estado I está completamente encapsulado microscópicamente con una supervivencia a 5 años de 92.6%; el estado II invade macroscópicamente el tejido graso vecino, la pleura mediastinal o invade microscópicamente la cápsula, con una supervivencia a 5 años del 85.7%; en el estado III hay invasión macroscópica a órganos adyacentes con una supervivencia a 5 años de 69.6%; el estado IV-A tiene compromiso pleural o pericárdico difuso con una supervivencia a 5 años de 50% y el estado IV-B tiene metástasis linfática o hematogena con una supervivencia a 5 años menor del 50% (11).

Haniuda *et al*, proponen una clasificación adicional por factor pleural (p) y factor pericárdico (c) para protocolizar un trata-

miento. Se determina con examen histológico después de la cirugía, así: p0/c0 = no adherencia del timoma a la pleura mediastinal/pericardio; p1/c1 = adherencias fibrosas a la pleura mediastinal/pericardio sin invasión microscópica; p2/c2 = invasión microscópica a la pleura mediastinal/pericardio (32,33).

## TRATAMIENTO

La timectomía ha sido el componente más importante en el tratamiento de la MG desde 1939 con los trabajos de Blalock. La cirugía es la primera elección para el tratamiento de los timomas en estados I a III (34-37). La resección quirúrgica debe realizarse por esternotomía media, resecaando todo el tejido graso del mediastino anterior, incluyendo el timo, desde el opérculo torácico hasta el receso pericardiofrénico posterior y los nervios frénicos lateralmente. Los tejidos invadidos se deben resecaar sin que esto adicione morbilidad postoperatoria. Para pacientes en estadio III se debe preservar por lo menos un nervio frénico (1,16,38). Algunos grupos recomiendan la resección y reconstrucción de los vasos comprometidos, obteniendo una sobrevida a 5 años que varía entre el 77% y el 100% (39-41).

El porcentaje de remisión completa aumenta con el tiempo de seguimiento (42). Los títulos de AChRab pueden no disminuir en el postoperatorio a pesar de una mejoría total de los síntomas del paciente. Además, algunos pacientes permanecen sintomáticos aun con la remoción total del timo y tejido peritímico.

Para pacientes en estado I la timectomía extensa sin tratamiento adyuvante es suficiente como tratamiento definitivo, sin ninguna o muy pocas recidivas posquirúrgicas (32,33,43,44). Para pacientes en estados II y III la timectomía extensa y resección completa es un factor de buen pronóstico. Regnard *et al*, sugieren incluir la extensión de la resección (completa o incompleta) en la clasificación de los pacientes con timoma (45).

La recidiva local intratorácica o la diseminación pleural, son las causas más importantes de falla del tratamiento inicial. El 21% de los pacientes en estado II y el 25% en estado III recidivan localmente y el efecto de la irradiación mediastinal en estos pacientes no es evidente cuando se investiga por estado clínico (33). El timoma es un tumor radiosensible, y la irradiación puede acelerar la tasa de apoptosis de las células neoplásicas (46). Urgosi *et al*, demostraron que la radioterapia (RT) adyuvante puede ser útil en algunos pacientes en estadio III (47). La RT adyuvante mediastinal parece ser la terapia más efectiva para reducir el riesgo de recidiva local y prolongar la sobrevida en los pacientes con enfermedad localmente avanzada (40,48).

Una mejor selección de los pacientes para RT adyuvante puede basarse en el factor pleural. En el estudio de Haniuda *et al*, se

demonstró que sin tener en cuenta el estado, no hubo recidiva en pacientes p0 con o sin RT; en pacientes p1 la RT mediastinal postoperatoria disminuyó significativamente la recidiva; sin embargo, los pacientes p2 presentaron una alta tasa de recidiva con o sin RT. También se demostró que la recidiva local para pacientes en estados II y III con RT adyuvante fue de 3.6%; en pacientes no irradiados fue de 17.2% aun con resección completa, aunque el número de pacientes era pequeño (33). La dosis recomendada en RT adyuvante es de 3.500 a 5.000 rads. Como terapia neoadyuvante se ha utilizado en pacientes con compromiso de vena cava superior o cuando el TC muestra una invasión extensa. Para pacientes con una resección incompleta o después de una biopsia en un timoma invasor, la RT mediastinal está indicada (43,49,50).

La quimioterapia (QT) se ha utilizado en pacientes en estadio IV o en recurrencias que no responden a otros tratamientos. Los timomas son tumores quimiosensibles (51). El cisplatino, los corticosteroides y la doxorubicina producen las mejores respuestas cuando se utilizan como agente único en pacientes con timoma metastásico (16).

Hu y Levine clasificaron la QT para el tratamiento del timoma en regímenes que contienen y que no contienen platino (52); en las que no lo contienen, la combinación de ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), prednisona y procarbazona (COPP); ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) o ciclofosfamida, doxorubicina, oncovin y prednisona (CHOP), alcanzan una respuesta positiva en el 60% de los pacientes aproximadamente (53,54). Los regímenes que contienen platino parece que mejoran estos resultados; la combinación de cisplatino, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida alcanza una respuesta clínica positiva en el 92% de los pacientes, siendo completa en el 43% (55). Loehrer *et al* usando el régimen PAC, cisplatino (platinol), doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida, alcanzó una respuesta positiva del 70% y una sobrevida de 69 meses (56). Además, los timomas que responden a la terapia con cisplatino tienen un mejor pronóstico (57). Park *et al* recomiendan el uso de QT, un régimen que contenga platino como multiterapia en pacientes en estadio II o mayor.

## ABSTRACT

*Thymomas represent the most common neoplasm of the anterior and superior mediastinum. Myasthenia gravis occurs in 50% of patients with thymomas, although this figure is lower with benign disease. We report one patient in his sixties, who presented with obstruction of the airway, and who had had the diagnosis of myasthenia gravis made 18 years previously. Thymectomy concomitant with resection of the fatty tissue of the anterior mediastinum was performed.*

*We review the literature, with emphasis on the classification and current management of patients with thymoma and associated myasthenia gravis.*

## REFERENCIAS

1. Davis RD Jr, Oldham HN Jr, Sabiston DC Jr: The Mediastinum. In: Sabiston DC Jr, Spencer FC (eds). *Surgery of the Chest*. 6<sup>th</sup> ed. WB Saunders Company; 1990. p. 498-535
2. Groisman GM, Ben-Izhak O, Best LA: Thymoma with foci of medullary differentiation in a 11-year-old-boy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118(6): 653-5.
3. 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(6):419-24
4. Mevorach D, Perrot S, Buchanam NM, et al: Appearance of systemic lupus erithematosus after thymectomy : for case reports and review of the literature. *Lupus* 1995; 4(1):33-7
5. Nishioka R, Nakajima S, Morimoto Y, et al: T-cell acute lymphoblastic leukemia with transient pure red cell aplasia with myasthenia gravis and invasive thymoma. *Intern Med* 1995; 34(2):127-30
6. Yamazaki K, Watanabe N, Hasegawa A, et al: Good's syndrome with a block in the early stage of B cell differentiation and complicated by *Campylobacter fetus* sepsis. *Intern Med* 1994; 33(8):496-500
7. Enders GC, Sodums MT: Local thrombolytic therapy in superior vena cava syndrom secondary to malignant thymoma: a case report and literature review. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31(3):215-8 Medline abstract.
8. Rizzoli R, Pache JC, Didierjean L, et al: A thymoma as a cause of true ectopic hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(3):912-5
9. Cunninham JD, Burt ME: Limbic encephalitis secondary to malignant thymoma. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(1):250-1
10. Friedman HD, Inman DA, Hutchinson RE, et al: Concurrent invasive thymoma and T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. A case report with necropsy findings and literature review of thymoma and associated hematologic neoplasm. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(4):432-7
11. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to the clinical stages. *Cancer* 1981; 48:2485-99
12. Wilkins EW, Grillo HC, Scannell JG, et al: Rolé of staging in prognosis and management of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1990; 55:534-8
13. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al: Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8(5):251-3
14. Moreno A, Aguayo JL, Parrilla P, et al: Prognostic factors in thymoma. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(5):482-5
15. Holdfeld R, Wekerle H: The thymus in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12 (2):131-42
16. Goldberg M, Burkes RL: Tumors of the mediastinum. In: Harvey JC, Beattie EJ, editors. *Cancer Surgery*. WB Saunders Company; 1996. p. 258-72
17. Marx A, Wilisch A, Schultz A, et al: Expression of neurofilaments and of a titin epitope in thymic epithelial tumors: implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. *Am J Pathol* 1996; 148(6):1839-50
18. Eymard B, Berrih-Aknin S: Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia. *Rev Neurol Paris* 1995; 151:6-15
19. Spuler S, Sarropoulos A, Marx A, et al: Thymoma associated myasthenia gravis. Transplantation of thymoma and extrathymomal thymic tissue into SCID mice. *Am J Pathol* 1996; 148(5):1359-65
20. Puglisi F, Finato N, Mariuzzi L, et al: Microscopic thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Pathol* 1995; 48(7):682-3
21. Gilhus EN, Jones M, Turley, et al: Oncogene proteins and proliferation antigens in thymomas: increased expression of epidermal growth factor receptor and Ki67 antigen. *J Clin Pathol* 1995; 48(5):447-55
22. De la Hoz J: Tumores y quistes mediastinales. *Rev Col CIRUGIA* 1986; 1(1):45-54
23. Quintanilla-Martínez L, Wilkins EW Jr, Choi N, et al: Thymoma: histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74(2):606-17
24. Rosado de Christenson ML, Pugatch RD, Moran CA, et al: Thymolipoma: analysis of 27 cases. *Radiology* 1994; 193(1):121-6
25. McManus KG, Allen MS, Trastek UF, et al: Lipothymoma with red cel aplasia, hypogammaglobulinemia and lichen planus. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(5):1534-6
26. Quagliano PV: Thymic carcinoma: case reports and review. *J Thorac Imaging* 1996; 11(1):66-74
27. Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al: Thymic carcinoma. Ten years experience in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(2):615,20
28. Fukai I, Masaoka A, Hashimoto T, et al: Differential diagnosis of thymic carcinoma and lung carcinoma with use of antibodies to cytokeratins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110(6):1670-5
29. Berenowski K, Grimes MM, Gal A, et al: CD5 immunoreactivity of epithelial cells in thymic carcinoma and CASTLE using paraffin embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 1996; 106(4):483-6
30. Nicolaou S, Muller NL, Li DK, et al: Thymus in myasthenia gravis: comparision of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996; 201(2):471-4
31. Herman SS, Houb RV, Weisbrod GL, et al: Anterior mediastinal masses: utility of transthoracic needle biopsy. *Radiology* 1991; 180:167-70
32. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, et al: Aduvant radiotherapy after complete resection of thymoma. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:311-5
33. Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al: Is postoperative radiotherapy for thymoma effective?. *Ann Surg* 1996 224(2):219-24
34. Blalock A, Mason MF, Morgon HS, et al: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110:554
35. Wilkins EW Jr., Castleman B: Thymoma: a continuing survey at the Massachusets General Hospital. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:252-6
36. Maggi G, Giaccone G, Donadio M, et al: Thymoma: a review of 169 cases with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986; 56:765-76
37. Fujumura S, Kondo T, Handa M, et al: Results of surgical treatment for thymoma based on 66 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:708-14
38. Mulder DG: Extended transsternal thymectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1996; 6(1):95-105
39. Yagi K, Hirata T, Focuse T, et al: Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996; 61(2):521-4
40. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J, et al: Thymoma: results with complete resection

- and adyuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:1041-7
41. Masuda H, Ogata T, Kikuchi K, et al: Total replacement of superior vena cava because of invasive thymoma: seven year's survival. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 95:1083-5
42. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al: Extended thymectomy for myastenia gravis patients : a 20 year review. An Thorac Surg 1996; 62(3):893-9
43. Curran WD Jr., Kornstein MJ, Brooks JJ, et al: Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988; 6:1722-7
44. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, et al: Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 1991; 51:152-6
45. Regnard JF, Magdaleinat P, Promer C, et al: Prognostic factor and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112(2):376-84
46. Yamada T, Ohyama H: Radiation and apoptosis. Gan To Kagaku Ryoho 1994; 21(5):602-5 Medline Abstract.
47. Urgosi A, Monetti U, Rossi G, et al: Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. Radiother Oncol 1990; 19: 273- 80
48. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al: Recurrence of thymoma : clinicopathological features, therapy, and prognosis. Ann Thorac Surg 1985; 39:165-9
49. Krueger JB, Sagerman RH, King GA. Stage III thymoma: results of postoperative radiation therapy. Radiology 1988; 168:855-8
50. Jackson MA, Ball DL: Postoperative radiotherapy in invasive thymoma. Radiother Oncol 1991; 19:273-80
51. Chang AY: Neoplasms of the mediastinum, chest wall and pleura. Curr Opin Oncol 1994; 6(2):171-6
52. Hu E, Levine J: Chemotherapy of malignant thymoma. Case report and review of the literature. Cancer 1986; 57:1101-4
53. Evans WK, Thompson DM, Simpson WJ, et al: Combination chemotherapy in invasive thymoma: role of COPP. Cancer 1980; 46: 1523-7
54. Goldel N, Boning L, Fredrik A, et al: Chemotherapy of invasive thymoma: a retrospective study of 22 cases. Cancer 1989; 63:1493-500
55. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al: Chemotherapy for invasive thymoma: a thirteen year experience. Cancer 1991; 68:30-3
56. Loehrer PJ, Pérez CA, Roth MI, et al: Chemotherapy for advanced thymoma: preliminary results of an intergroup study. Ann Inter Med 1990; 113:520-4
57. Park HS, Shin DM, Lee JS, et al: Thymoma: a retrospective study of 87 cases. Cancer 1994; 73(10):2491-8
58. De la Hoz J, Casallas A, Brieva J: Miastenia gravis (Primera Parte). Rev Col CIRUGIA 1998; 13(1): 42-52
59. De la Hoz J, Casallas A, Brieva J: Miastenia gravis (Segunda Parte). Rev Col CIRUGIA 1998; 13(2): 65-74.

*Correspondencia:*

*Doctor J. P. Vergnaud, e-mail: iverg @epm.net.co - Instituto de Ciencias de la Salud, C.E.S. Calle 10A No. 22-04 Medellín, Colombia.*

**Adpostal**



*¡Llegamos a todo el mundo!*

**CAMBIAMOS PARA SERVIRLE MEJOR  
A COLOMBIA Y AL MUNDO**

**ESTOS SON NUESTROS SERVICIOS**

VENTA DE PRODUCTOS POR CORREO

SERVICIO DE CORREO NORMAL

CORREO INTERNACIONAL

CORREO PROMOCIONAL

CORREO CERTIFICADO

RESPUESTA PAGADA

POST EXPRESS

ENCOMIENDAS

FILATELIA

CORRA

FAX

LE ATENDEMOS EN LOS TELEFONOS:

2438851 - 341 0304 - 3415534

980015503

FAX: 2833345