

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

# Carcinoma tímico: a propósito de um caso clínico

## Thymic carcinoma: a case report

IOLANDA MOTA\*, ANTÓNIO MORAIS\*, PEDRO SILVEIRA\*\*, ISABEL GOMES\*\*\*

Serviço de Pneumologia. Hospital de S. João. Porto  
Director: Prof. Doutor A. Marques

### RESUMO

Os autores apresentam um caso clínico de carcinoma tímico, num homem de 57 anos, previamente saudável, que foi enviado à consulta externa de Pneumologia do Hospital de S. João. O doente foi referenciado para estudo de imagem hipotransparente pulmonar, parahilar esquerda, detectada em telerradiografia de tórax efectuada por rotina.

A propósito do caso clínico fazem-se algumas considerações sobre neoplasias tímicas, nomeadamente o carcinoma tímico, no que diz respeito à sua raridade, diagnóstico, evolução, terapêutica e prognóstico.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 145-153

**Palavras-chave:** Carcinoma tímico; Caso clínico; Neoplasias tímicas.

### ABSTRACT

The authors present a case report of thymic carcinoma in a previously healthy 57 years old man, who after the detection of a left parahilar lung opacity on a routine chest X-Ray, was referred to the Pneumology Department of Hospital S. João.

The article focuses on several aspects of thymic neoplasms, particularly on those related to thymic carcinoma concerning, its rarity, diagnose, clinical course, therapeutics and prognosis.

REV PORT PNEUMOL 2000; VI (2): 145-153

**Key-words:** Thymic carcinoma; Case report; Thymic neoplasms.

\* Interno Complementar de Pneumologia do Hospital de S. João

\*\* Especialista em Pneumologia

\*\*\* Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de S. João

Recebido para publicação: 99.12.09

Aceite para publicação: 00.02.02

## INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias do timo, são tumores pouco frequentes do mediastino anterior (1,2,3,4), correspondendo a cerca de 15-20% (5,6,7,8) de todos os tumores do mediastino e a cerca de 30-40% (3,9) dos tumores do mediastino anterior. Existem quatro grupos de tumores: timomas, carcinomas tímicos, carcinóides tímicos e timolipomas (6,10). As neoplasias de células germinativas e os linfomas também podem surgir no timo, mas não são derivadas do seu epitélio (10).

Até à década de 70, todas as neoplasias tímicas eram designadas como timomas, tendo nesta altura Rosai e Levine estabelecido uma classificação (11,12) (Quadro I), que actualmente é a mais aceite.

ciados a doenças autoimunes, denominadas "síndromas paratímicas" (miastenia *gravis*, citopenias e hipogamaglobulinemia) (17,19,21,22), que são os principais responsáveis pela sintomatologia destes doentes.

Os timomas malignos, segundo a classificação de Rosai e Levine (11,12) são divididos em tipo I ou timoma invasivo e tipo II ou carcinoma tímico (características citológicas de malignidade).

Em relação aos outros tumores epiteliais anteriormente mencionados, é de referir apenas que o carcinóide tímico é derivado de células do epitélio tímico que têm capacidade de diferenciação neuroendócrina, sendo extremamente raro (23,24,25,26). O timolipoma é formado por uma mistura de tecido adiposo e tecido tímico hiperplásico, podendo adquirir grandes di-

### QUADRO I

#### Classificação de Levine e Rosai:

I – Tumores benignos capsulados

II – Tumores malignos invasivos (tipo I)

- localmente invasivos ou com metástases à distância
- sem atipias celulares

III – Carcinoma tímico (tipo II) – citologia com características de malignidade

Timoma foi definido como uma neoplasia de células epiteliais tímicas (11,12), englobando os timomas benignos capsulados e os timomas malignos (com invasão da cápsula e dos tecidos envolventes). Uma minoria de casos de timomas malignos podem ser largamente invasivos e inclusivamente metastizar (12,14,15). Estes tumores são habitualmente de crescimento lento, indolente (7,16) com o pico de incidência por volta dos 50 anos (6,7,17), tendo nas várias séries revistas uma predominância ligeira de ambos os sexos alternadamente (17,18,19). São caracterizados por uma alta variabilidade clínica e morfológica (20). Em cerca de 50% dos casos, estão asso-

ciados, não havendo no entanto qualquer registo de invasão, metastização, recidiva ou patologia associada (6,27,28).

## CASO CLÍNICO

Um indivíduo do sexo masculino, raça caucasiana, 59 anos, casado, natural e residente no Porto, reformado da P.S.P., que foi orientado para a consulta externa de Pneumologia em Janeiro de 1997, após ter realizado telerradiografia de tórax de rotina, na qual se observava uma imagem hipotransparente, arredon-

dada, homogénea, bem delimitada, localizada no mediastino anterior.

Tratava-se de um homem saudável, sem história prévia de doença pulmonar ou outras e sem hábitos tabágicos. No momento inicial da sua observação estava assintomático e o exame objectivo encontrava-se dentro dos parâmetros normais. Os estudos analítico e funcional respiratório não revelaram alterações. A telerradiografia de tórax (em incidência posteroanterior e perfil esquerdo) (Fig. 1A e Fig. 1B), revelavam a existência de uma opacidade arredondada, bem delimitada, homogénea, localizada no mediastino anterior. Para melhor definição desta imagem e caracterização da sua relação com as estruturas mediastínicas, o doente efectuou TAC torácica (Fig.2), que revelou a presença de "... volumosa massa no pulmão esquerdo, que se insinua no mediastino anterior, ovóide, com aproximadamente 10 cm de diâmetro máximo, contactando com a parede torácica anterior, crossa da aorta e tronco da artéria pulmonar, não se identificando no entanto sinais de invasão destas estruturas; não foram visualizados gânglios mediastínicos com significado patológico..."

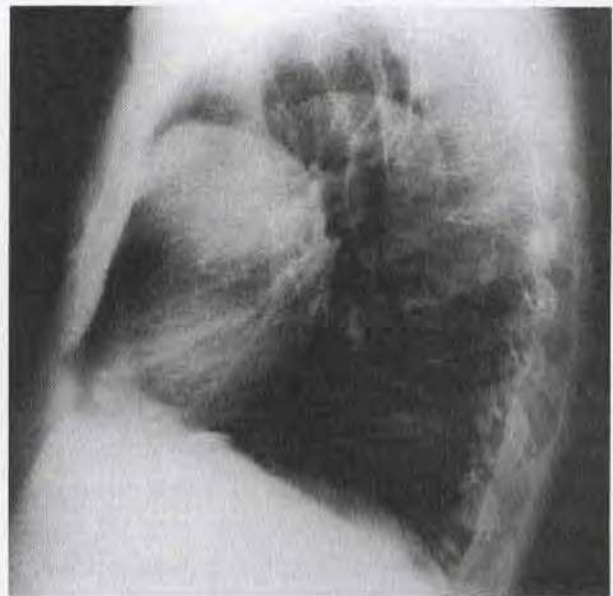
O doente realizou broncofibroscopia não tendo o exame efectuado revelado alterações morfológicas ou topográficas na árvore traqueobrônquica. No lavado brônquico, não foram encontradas células malignas. Foi efectuada biópsia aspirativa transtorácica, cujo exame citológico revelou: "...numerosos grupos de células com discreto pleomorfismo, aumento da relação núcleo-citoplasmática, núcleos esferóides/irregulares com nucléolo evidente e citoplasma pouco denso; conclusão: carcinoma".

Prosseguindo o estadiamento da neoplasia, o doente realizou TAC abdominopélvico que foi normal.

O caso foi apresentado em Reunião de Grupo de Oncologia, tendo sido decidido efectuar exérese cirúrgica. Foi efectuada toracotomia anterolateral esquerda ao nível do quarto espaço intercostal, com ressecção de tumor localizado no mediastino anterior e médio com lateralização esquerda. A massa tinha cerca de 15 cm de diâmetro, contornos bem definidos, regulares, moderadamente vascularizada, dura ao toque, capsulada e com origem na região tímica; foi feita exérese da massa bem como da gordura mediastínica envolvente e 5 gânglios. O exame



A



B

Fig. 1

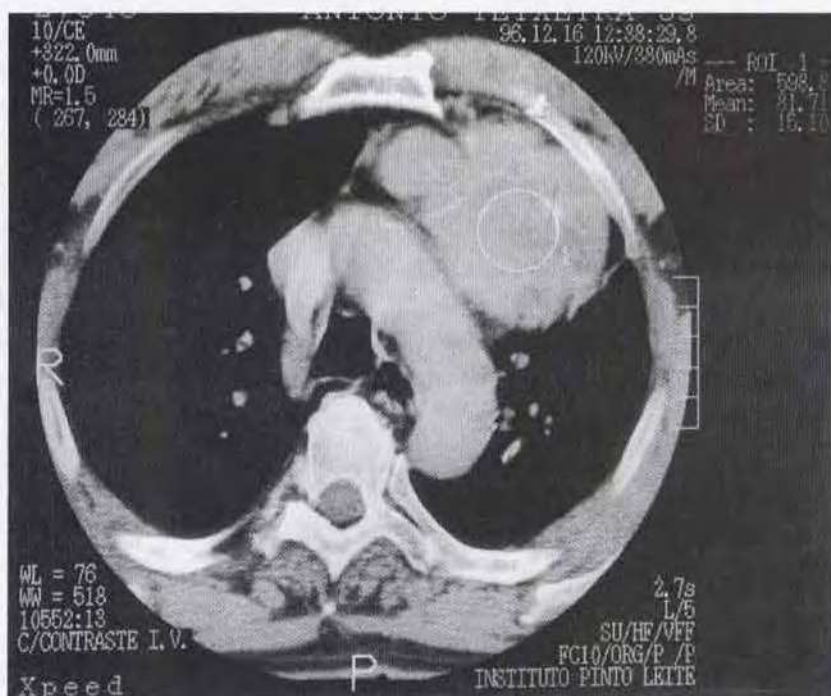


Fig. 2

anátomo-patológico da peça cirúrgica revelou uma neoplasia ovóide de 12,5x10,5x7 cm de dimensões, bem delimitada e capsulada, esbranquiçada e carnuda, com focos de necrose e áreas de desintegração microcavitárias. O exame histológico revelou: "...neoplasia tímica de padrão epitelial com invasão da cápsula e tecido adiposo envolvente adjacente; observou-se timo invadido por neoplasia, invasão vascular linfática, mas sem metastização ao nível dos gânglios removidos". O estudo imunocitoquímico revelou positividade para os anticorpos CAM 5,2, AE1/AE2 e negatividade para anticorpos vimentina, proteína S100, HMB 45 e cromogranina. Conclui tratar-se de um carcinoma tímico.

Foi decidido não efectuar terapêutica adjuvante, ficando o doente em seguimento na consulta externa. Após 30 meses de seguimento, o doente manteve-se assintomático e com bom estado geral. O estudo efectuado com telerradiografia pulmonar (Fig.3), TAC torácica e TAC abdominopélvica, não revelaram sinais de recidiva local ou à distância da doença.

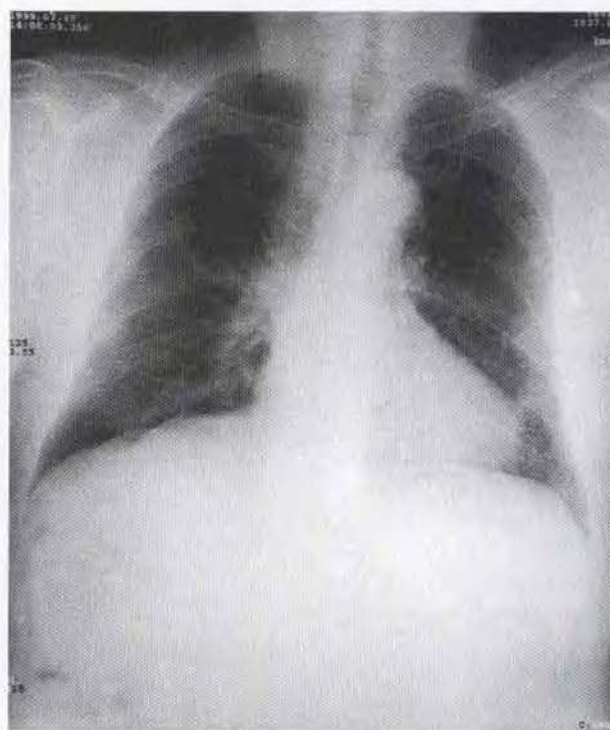


Fig. 3

## DISCUSSÃO

O carcinoma tímico é uma neoplasia rara do epitélio tímico (10,29,26,30), cuja verdadeira incidência é difícil de determinar, devido às diferentes classificações, às terminologias utilizadas na literatura antiga, e ao pequeno número de casos apresentados. A Clínica Mayo identificou apenas 20 casos no período compreendido entre 1905 e 1980 (31), enquanto Suster e colaboradores identificaram 90 casos até 1991 (29). O carcinoma tímico é caracterizado por apresentar (ao contrário dos timomas malignos) características citológicas de malignidade, que incluem alterações como aumento do tamanho celular, nucléolo proeminente, relação núcleo/citoplasma elevada, mitoses abundantes e necrose multifocal (10,11,26,32,33), além de maior invasão local e metastização intra e extratorácica (10,30,34). Geralmente, apresenta-se como uma volumosa massa mediastínica, e com sinais de elevada agressividade (30); predomina no sexo masculino (9,10,35), e é mais frequente em indivíduos com 40-50 anos (29,35,26,30).

A sintomatologia atribuída às neoplasias do timo, resultam do crescimento gradual e lento da massa mediastínica. Os sintomas mais comuns são dor torácica, tosse e dispneia (1,29,35,36). Nos timomas são frequentes os sintomas decorrentes dos "síndromas paratímicos", nomeadamente a miastenia *gravis* (17,19,21,37). Em cerca de 30%, são tumores encontrados em exames de rotina (1,29,26), como no caso clínico apresentado. A evolução clínica agressiva e a ausência de associação com as "síndromas paratímicas", são a favor do diagnóstico de carcinoma tímico, uma vez que os mesmos, ao contrário do que acontece nos timomas, são raros no carcinoma tímico (9,26,29,30), o que parece sugerir que para que estas entidades ocorram é necessário que exista epitélio tímico neoplásico mas benigno e funcionante (26,37).

O comportamento maligno do carcinoma tímico define-se por sinais microscópicos e macroscópicos de invasão (especialmente no pulmão e pericárdio) (10,26,31,38). É possível, por vezes, encontrar lesões circunscritas e capsuladas (26,38). Em alguns casos

existem lesões metastáticas intratorácicas (pulmão e estruturas mediastínicas) (10,26,38) ou extratorácicas (os locais mais comuns são os gânglios cervicais e axilares, esqueleto e fígado) (14,29,39). No caso clínico descrito existiam sinais macroscópicos de invasão, nomeadamente da gordura mediastínica e da cápsula do tumor; do ponto de vista microscópico, foram também observados sinais de invasão vascular linfática.

Imagiologicamente as neoplasias tímicas apresentam-se na telerradiografia do tórax desviadas para um dos lados, podendo ter uma forma arredondada, oval ou lobulada, de contornos bem circunscritos ou mal definidos (6,9,30). Na TAC torácica a massa apresenta-se com aspecto homogéneo ou heterogéneo, por vezes com sinais de necrose tumoral, podendo observar-se o tamanho e a extensão da lesão além de eventuais sinais de invasão das estruturas mediastínicas (6,9,30). A ressonância magnética deverá realizar-se quando há suspeita de invasão das estruturas vizinhas (40). Os sinais de necrose, hemorragia, formações quísticas e calcificações são sugestivos de malignidade, podendo estas alterações ser visíveis na TAC e na RMN torácica (30).

O estadiamento clínico proposto por Masaoka em 1981 (Quadro II) (18) é neste momento o mais utilizado nos timomas, podendo também ser utilizado no carcinoma tímico. Considerado por alguns autores um importante factor de prognóstico nos timomas (16,18,36,41), nunca se demonstrou como tal no carcinoma tímico. No sentido de se delimitarem grupos de prognóstico diferentes, com base na ressecabilidade do tumor, Godinho e colaboradores da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa, propuseram um novo estadiamento em 1994, posteriormente revisto em 1997 (9). Segundo outros autores, devido à alta percentagem dos carcinomas tímicos que se enquadram no estadio IV, é mais útil a utilização da classificação TNM (9,14,42,43,44) (Quadro III). Neste doente foi realizada exérese total da massa (incluindo a gordura mediastínica e 5 gânglios), tendo-se constatado invasão da cápsula do tumor, tecido adiposo envolvente, invasão vascular linfática,

**QUADRO II**

---

**Estadiamento clínico segundo Masaoka *et al*:**

- I** Tumor sem sinais macroscópicos ou microscópicos de invasão da cápsula
- II**
- A – Sinais de invasão macroscópica da gordura envolvente, da pleura mediastínica ou ambos
  - B – Invasão microscópica da cápsula
- III** Invasão macroscópica dos órgãos vizinhos (pulmão, pericárdio e estruturas vasculares)
- IV**
- A – Disseminação pleural ou pericárdica
  - B – Disseminação linfagítica ou hematogénea
- 

**QUADRO III**

---

**TNM – Classificação dos tumores do epitélio tímico**

- T**
- T1** – capsulado e sem invasão microscópica
  - T2** – adesão ou invasão da gordura envolvente, pleura mediastínica ou invasão microscópica da cápsula
  - T3** – invasão dos órgãos circundantes, como o pericárdio, grandes vasos e pulmão
  - T4** – disseminação pleural e pericárdica
- N**
- N0** – sem metástases ganglionares
  - N1** – metastização dos gânglios do mediastino anterior
  - N2** – metastização dos gânglios intratorácicos, excepto do mediastino anterior
  - N3** – metastização dos gânglios supraclaviculares
- M**
- M0** – sem metástases
  - M1** – metastização por via hematogénea e/ou ganglionar extratorácica, excepto nódulos supraclaviculares
-

mas não envolvimento ganglionar. Segundo os critérios clínicos de Masaoka, estamos perante um estadio IIa.

O valor da classificação histológica dos timomas, varia entre os diferentes autores, pois existem diferentes nomenclaturas, sendo a mais aceite a de Marino e Muller-Hermelincks (45,46,47,48), que alguns autores indicam ser um importante factor de prognóstico (20,41,49). O carcinoma tímico é dividido em vários subtipos histológicos, que podem ser englobados em duas categorias: *low-grade histology* que inclui o tipo escamoso (o mais frequente), o mucoepidermóide e o basalóide, enquanto o *high-grade histology* inclui o *lymphoepithelioma-like carcinoma*, o carcinoma de pequenas células, o carcinoma de células claras, o carcinoma adenoescamoso, o carcinoma neuroendócrino, o carcinoma sarcomatóide e o carcinoma indiferenciado (26,29,49). O caso descrito neste artigo foi classificado como carcinoma tímico, subtipo escamoso. Os carcinomas classificados como *low-grade histology* estão associados a uma maior sobrevida, enquanto que os carcinomas englobados nos *high-grade histology* estão associados a uma maior frequência de metástases e a uma sobrevida menor (10,26,29).

Histologicamente, o carcinoma tímico pode ser de difícil distinção da neoplasia pulmonar, nomeadamente os subtipos escamoso e pequenas células, pelo que é sempre necessário efectuar um estudo detalhado e diferencial entre carcinoma tímico, neoplasia pulmonar e metástase mediastínica de tumor primário desconhecido (10,26,48).

O tratamento de eleição para os timomas e carcinoma tímico é cirúrgico (10,21,52) tendo sido proposto ao nosso doente. A radioterapia torácica é habitualmente recomendada nos timomas invasivos, bem como no carcinoma tímico (36,53,54), de forma a reduzir as recidivas, melhorando o prognóstico dos doentes. Nos casos em que são efectuadas ressecções parciais do tumor (8,55), ou quando estamos em presença de recidivas pós-cirúrgicas, a radioterapia está igualmente indicada. Neste caso, foi decidido não efectuar qualquer terapêutica adjuvante. No que se refere ao carcino-

ma tímico, alguns autores apontam a ressecção completa do tumor como o factor de melhor prognóstico em relação a todas as outras variáveis estudadas, além de que em alguns estudos, referem não existir qualquer benefício da radioterapia (29).

O papel da quimioterapia nos timomas e no carcinoma tímico tem sido objecto de discussão nos últimos anos, sendo ainda discutível a sua prescrição. Parece estar indicada nos timomas, em casos de doença avançada ou irresssecável (9,56,57,58) bem como em recidivas pós-cirúrgicas e pós-radioterapia. No carcinoma tímico a quimioterapia tem sido pouco estudada e não tem havido resultados encorajadores (10,29). O cisplatino e etoposido têm actividade nestes casos, o que está documentado em estudos multicêntricos já realizados (9,10,59).

Os factores de prognóstico no carcinoma tímico são assunto controverso, contribuindo para este facto a raridade do seu aparecimento, o grande polimorfismo clínico e anatómico, o crescimento lento e as diferentes classificações histológicas. O factor de melhor prognóstico parece ser a ressecabilidade do tumor e o subtipo histológico, de acordo com a classificação *high-grade low-grade histology*.

A sobrevida aos 5 anos dos timomas benignos é de 85% e aos 10 anos de 80%, enquanto nos timomas invasivos é de 50% aos 5 anos e de 35% aos 10 anos, segundo Verley e colaboradores. numa série de 200 casos (23).

Em relação ao carcinoma tímico, dado os escassos estudos existentes, além de geralmente apresentarem poucos doentes, não existem valores fidedignos de sobrevida. Em dois estudos, verificamos a associação da sobrevida e tipo histológico, tendo Wick *et al.* Encontrado num grupo de 20 doentes uma sobrevida média para os *high grade histology* de 18,7 meses e de 36 meses para os *low grade histology* (31). Kuo *et al.* Em 13 doentes, referiram que aqueles com *low grade histology* estavam todos vivos ao fim de 29 meses, enquanto todos os doentes com *high grade histology* tinham falecido com uma média de 19,5 meses.

## BIBLIOGRAFIA

1. MORGENTHALER TI, BROWN LR, COLBY TV, HARPER CM, COLES DT. Thymoma: symposium on intrathoracic neoplasms – part IX. *Mayo-Clin-Proc.* 1993 Nov; 68 (11): 1110-1123.
2. COOPER JD. Current therapy for thymoma. *Chest* 1993 Apr; 103 (4 Suppl): 334S-336S.
3. MULLEN B, RICHARDSON JD. Primary anterior mediastinal tumours in children and adults. *Ann. Thorac Surg.* 1986; 42: 338-348.
4. *RESPIRATORY MEDICINE* 1995, second edition, volume 2: 891-962.
5. *FISHMAN'S PULMONARY DISEASES AND DISORDERS* 1997; Third edition-volume 2: 1469-1506.
6. NOGUEIRA F. Tumores do timo. *Oncologia Pneumológica – Temas de actualização – Sotto-Mayor R., Teixeira E., Maçanita J. (eds). Permanyer Portugal, 1999.*
7. GIACCONE G, ARDIZZONI A, KIRKPATRICK A, CLERICO M, SAHMOUD T, ZANDWIJK N. Cisplatin and Etoposide Combination Chemotherapy for Locally Advanced or Metastatic Thymoma: a Phase II Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group.
8. LARA PN, BONOMI PD, FABER LP. Retreatment of recurrent invasive thymoma with platinum, doxorubicin and cyclophosphamide. *Chest* 1996; 110: 1115-1117.
9. GODINHO M. – Tumores invasivos do mediastino anterior – abordagem diagnóstica e orientação terapêutica. *Rev. Port. Pneumol* 1999; 3: 267-311.
10. WEIDE LG, ULBRIGHT TM, LOEHRER PJ, WILLIAMS SD. Thymic carcinoma - a distinct clinical entity responsive to chemotherapy. *Cancer* 1993; 71: 1219-1223.
11. ROSAI J, LEVINE GD. Tumors of the thymus. *Atlas of Tumor Pathology Fasc. 13 Ser 2, Washington D C., Armed Forces Institute of Pathology* 1976; p p. 167-181.
12. LEVINE GD, ROSAI J. Thymic hiperplasia and neoplasia: review of current concepts. *Hum. Pathol.* 1978; 9: 495-515.
13. PESCARMONA E, RENDINA EA, VENUTA F, RICCI C, BARONI CD. Recurrent thymoma: evidence for histological progression. *Histopathology* 1995; 27: 445-449.
14. YAMAKAWA Y, MASAOKA A, HASHIMOTO T, NIWA H, MIZUNO T, FUJII Y, NAKAHARA K. A Tentative Tumor Node Metastasis Classification of Thymoma. *Cancer* 1991; 68: 1984-1987.
15. DIB HR, FRIEDMAN B, KHOULI HI, GERBER DR, WEISS RL. Malignant Thymoma – a complicated triad of SVC syndrome, cardiac tamponade and DIC. *Chest* 1994; 941-942.
16. EGEA AM, ALBASINI JL, PARICIO PP, PEREZ JS, LAX FG, BASCUÑANA AJ. Prognostic factors of thymomas. *European Journal of Surgical Oncology* 1995; 21: 482-485.
17. VERLEY JM, HOLLMANN KH. Thymoma – A comparative study of clinical stages, histological features and survival in 200 cases. *Cancer* 1985; 55: 1074-1086.
18. 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.
19. REGNARD JF, MAGDELEINAT P, DROMER C, DULMET E, DE MONTPREVILLE V, LEVI JF, LEVASSEUR P. Prognostic factors and long term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1996; 112: 376-384.
20. RICCI C, RENDINA EA, PESCARMONA EO, VENUTA F, DI TOLLA R, RUCO LP, BARONI CD. Correlations between histological type, clinical behaviour and prognosis in thymoma. *Thorax* 1989; 44: 455-460.
21. 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.
22. LEVY Y, AFEK A, SHERER Y, BAR-DAYAN Y, SHIBI R, KOPOLOVIC J, SHOENFELD Y. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 1998; 28 (2): 73-79.
23. WICK M, BERNATZ P, CARNEY J, BROWN L. Primary mediastinal carcinoid tumours. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 195-205.
24. GARTNER LA, VOORHESS ML. Adrenocorticotrophic hormone – producing thymic carcinoid in a teenager. *Cancer* 1993 Jan 1; 71 (1): 106-111.
25. DUSMET M, MCKNEALLY MF. Bronchial and thymic carcinoid tumors: a review. *Digestion* 1994; 55 Suppl 3: 70-76.
26. 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 (2): 151-166.
27. SIRPAL YM, CHADHA SK, BENARJEE AK. Thymolipoma – a rare mediastinal tumor – report of two cases and review of literature. *Indian J. Cancer* 1995 Mar; 32 (1): 23-26.
28. KITANO Y, YOKOMORI K, OHKURA M, KATAOKA T, NARITA M, TAKEMURA T. Giant thymolipoma in a child. *J. Pediatr. Surg* 1993 Dec; 28 (12): 1622-1625.
29. SUSTER S, ROSAI J. Thymic carcinoma – a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-1032.
30. QUAGLIANO PV. Thymic carcinoma: case reports and review. *J. Thorac. Imaging.* 1996 Winter; 11 (1): 66-74.
31. WICK M, WEILAND L, SCHEITHANER B, BERNATZ



- P. Primary thymic carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol* 1982; 6: 613-630.
32. LEWIS JE, WICK MR, SCHEITHAUER BW, BERNATZ PE, TAYLOR WF. Thymoma a clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2777-2743.
  33. ROSAI J. *Ackerman's surgical pathology* - 7th ed. St. Louis CV Mosby 1989; 348-365.
  34. HSU CP, CHEN CY, CHEN CL *et al*. Thymic carcinoma: ten years experience in twenty patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1994; 107: 615-620.
  35. SUSTER S, MORAN CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymomas and thymic carcinoma. A clinicopathological study of 22 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996 Dec; 20 (12): 1469-1480.
  36. WANG LS, HUANG MH, LIN TS, HUANG BS, CHIEN KY. Malignant thymoma. *Cancer* 1992; 70: 443-450.
  37. HOHLFELD R, WEKERLE H. The thymus in myasthenia gravis. *Neurol. Clin* 1994 May; 12 (2): 331-342.
  38. SNOVER DC, LEVINE GD, ROSAI J. Thymic carcinoma: five distinctive histological variants. *AM. J.Surg. Pathol* 1982; 6: 451-470.
  39. KONDO K, YAMAKAWA Y, NIWA H, KIRIYAMA M, FUKAI I. Clinical study of nineteen thymic carcinomas. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi. Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery* 1996; 44 (2): 169-174.
  40. KUSHIHASHI T, FUJISAWA H, MUNECHECA H. Magnetic resonance imaging of thymic epithelial tumors. *Central Reviews in Diagnostic Imaging* 1996; 37 (3): 191-259.
  41. PESCARMONA E, RENDINA E, VENUTA F, ARCAN-GELO E, PAGANI M, RICCI C, RUCO L, BARONI C. Analysis of prognostic factors and clinicopathological staging of thymoma. *Ann. Thorac. Surg* 1990; 50: 534-535.
  42. SHIMOSATO Y. Controversies surrounding the subclassification of thymomas. *Cancer* July 15 1994, Vol. 74 nº 2: 542-544.
  43. BLUMBERG D, BURT ME, BAINS MS, DOWNEY RJ, MARTINI N, RUSCH V, GINSBERG RJ. Thymic carcinoma: current staging does not predict prognosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 1998; 115: 303-309.
  44. MASAOKA A, YAMAKAWA Y, FUJII Y. Well differentiated thymic carcinoma: is it thymic carcinoma or not? (letter). *Journal of Thoracic & Cardiovasc. Surg* 1999; 117 (3): 628-630.
  45. MARINO M, MULLER-HERMELINK HK. Thymoma and thymic carcinoma: relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch. (A)* 1985; 407: 119-149.
  46. MULLER-HERMELINK H K, MARINO M, PALESTRO G. Pathology of thymic epithelial tumours. In: Muller-Hermelink h. k., ed.. *The human thymus* - Berlin: Springer-Verlag 1986 ( Current problems in pathology, nº 75).
  47. MULLER-HERMELINK HK, MARINO M, PALESTRO G, SCHUMCHER V, KIRCHNER T. Immunohistological evidences of cortical and medullary differentiation in thymoma. *Virchows Arch.* 1985; 408: 143-161.
  48. KIRCHNER T, MULLER-HERMELINK HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumours. *Prog. Surg. Pathol.* 1989; 10: 167-169.
  49. PESCARMONA E, RENDINA EA, VENUTA F, RICCI C, RUCO LP, BARONI CD. The prognostic implication of thymoma histologic subtyping - a study of 80 consecutive cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990; 93: 190-195.
  50. SHIMOSATO Y, KAMEYA T, NAGAI K, SEUMASU K. Squamous cell carcinoma of the thymus. An analysis of eight cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1977; 1: 109-121.
  51. FUKAI I, MASAOKA A, HASHIMOTO T, YAMAKAWA Y, NIWA H, KIRIYAMA M, EIMOTO T. Differential diagnosis of thymic carcinoma and lung carcinoma with the use of antibodies to cytokeratins. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110: 1670-1675.
  52. BACHA E, CHAPELIER AR, MACCHIARINI P, FADEL E, DARTEVELLE PG. Surgery for invasive primary mediastinal tumors - *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 234-239.
  53. MARKS RD, WALLACE KM, PETIT HS. Radiation therapy control of nine patients with malignant thymomas. *Cancer* 1978; 41: 117-119.
  54. COWEN D, RICHARD P, MORNEX F, BACHELOT T, JUNG GM, MIRABEL X, MARCHAL C, LAGRANGE JL, RAMBERT P, CHAPLAIN G *et al*. Thymoma: result of a multicentric retrospective series of 149 non metastatic irradiated patients and review of the literature - *Radiother. - Oncol.* 1995 Jan; 34 (1): 9-16.
  55. CURRAN WJ, KORNSTEIN MJ, BROOKS JJ, TURRISI A. Invasive thymoma: The role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 1722-1727.
  56. LOEHRER P, PERZ C, ROTH L, GRECO F, LIVINGSTON R, EINHORN L. Chemotherapy for advanced thymoma. *Ann Intern. Med.* 1990; 113: 520-524.
  57. FORNASIERO A, DANIELE O, GHIOTTO C, PIAZZA M, FIORE-DONNATI L, CALABRÓ F, REA F, FIORENTINO MV. Chemotherapy for invasive thymoma - a 13 year experience.
  58. BJERRUM OK, KISS K, DANGAARD G. Combination chemotherapy with a five drug regimen for invasive thymoma. *Acta Oncol.* 1996; 35 (1): 71-73.
  59. OSHITA F, KASAI T, KURATA T, FUKUDA M, YAMAMOTO N, OHE Y, TAMURA T, EGUCHI K, SHINKAI T, SAJON N. Intensive chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide and granulocyte colony-stimulating factor for advanced thymoma or thymic cancer: preliminary results. *Jpn J Clin Oncol.* 1995 Oct; 25 (5): 208-212.