

Note 1 - Información clínica (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Es útil saber si el paciente tiene miastenia gravis u otras enfermedades, incluidas las neoplasias, que puedan estar asociadas con los timomas. Asimismo, es importante conocer si se ha administrado algún tipo de tratamiento neoadyuvante, ya que esto podría explicar la presencia de necrosis y cicatrización macroscópica o microscópica, y permitirá al anatomopatólogo describir la respuesta histológica al tratamiento.

Si se proporciona información clínica sobre enfermedades distintas a las enumeradas en el formulario, debe consignarse en «Otros trastornos».

 [Regresar](#)

Nota 2 - Procedimiento quirúrgico (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Contar con información sobre el procedimiento quirúrgico empleado es útil, porque la correlación del tipo de procedimiento con el material remitido puede ser importante tanto para el diagnóstico anatomopatológico como para la seguridad del paciente. El tipo de procedimiento quirúrgico también es importante para la evaluación de los márgenes quirúrgicos.¹

El cirujano debe informar al anatomopatólogo sobre el tipo de cirugía/procedimiento.

La timectomía es una intervención quirúrgica para extirpar el timo. La timectomía parcial es la extirpación de una parte del timo. La timectomía total (clásica) es la extirpación de la glándula tímica sin la grasa circundante. La timectomía ampliada es la extirpación del timo más la grasa del mediastino y cuello. La timectomía máxima (radical) es la extirpación del timo más la resección amplia de la grasa circundante del mediastino medio y anterior y del cuello, desde el diafragma hasta la glándula tiroides, entre los nervios frénicos; la técnica incluye la visualización de los nervios laríngeo recurrente y frénico, y la apertura amplia de los dos espacios pleurales.

 [Regresar](#)

Nota 3 - Muestras recibidas (esencial)

Razón/datos de respaldo

Se debe indicar que tipo de muestra se recibió.¹ El tipo de muestra variará según la intervención quirúrgica que se haya realizado. Si la muestra se obtuvo mediante timectomía máxima, el tipo de muestra se indica como «Timo más tejido circundante».

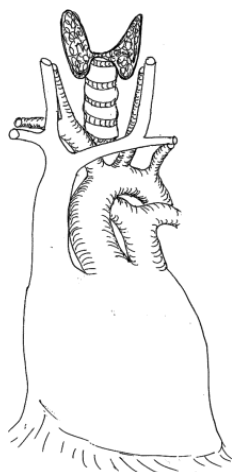
Las muestras obtenidas por resección combinada con otros órganos o sus partes, deben detallarse como pleura, pericardio, grandes vasos y miocardio, según corresponda. Otros órganos o tejidos se informan como «Otro», y se deberá especificar en cada caso.¹⁻³

Deben registrarse los nódulos tumorales extratímicos que se hayan recibido; estos incluyen la siembra pleural y pericárdica, los nódulos pulmonares intraparenquimatosos y las metástasis en órganos distantes. La localización, el número y el tamaño de los nódulos extratímicos se describen más adelante en este conjunto de datos (ver **Nota 10 - NÓDULOS EXTRATÍMICOS INDIVIDUALES/METÁSTASIS**).

También deben registrarse los ganglios linfáticos remitidos.^{4,5} Estos podrían recibirse por separado o en combinación con una muestra mediastínica, lo que podría hacer necesaria su

identificación o la consulta con el cirujano. Más adelante, en este conjunto de datos, se proporciona más información sobre los ganglios linfáticos (**Nota 13 - ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS**).

La orientación de la muestra es crucial debido a la importancia para el pronóstico del estado de los márgenes y del estadio anatomopatológico del tumor en los tumores epiteliales del timo (TET) resecados. Una vez que el tumor ha sido resecado del lecho tumoral, la orientación de la muestra se torna difícil. Además, el tejido graso puede romperse fácilmente. Por lo tanto, idealmente, la orientación de la muestra debe comenzar in situ, por el cirujano, y se debe comunicar claramente al anatomopatólogo cuáles son las áreas de interés. Se recomienda orientar la muestra sobre una plantilla de modelo del mediastino (Figura 1).¹ Las superficies anterior, posterior, derecha e izquierda deben ser claramente identificables (por ejemplo, con diferentes colores de tinta o mediante una clave de identificación detallada en los bloques de tejido). El cirujano debe marcar las áreas que deben estudiarse, así como las áreas



representativas adyacentes al pericardio, la vena braquiocefálica (innominada) y la vena cava superior (o marcar estas estructuras si se resecan) y las superficies de la pleura mediastínica derecha/izquierda (si se resecan).

Figura 1: Plantilla mediastínica de posible utilidad para la orientación de la muestra¹ Plantilla mediastínica. Un diagrama colocado sobre un panel blando es útil para mantener las dimensiones y la orientación correctas de las muestras. La impresión de esta figura en una página completa corresponde aproximadamente a las dimensiones normales del mediastino y puede colocarse directamente sobre un panel blando para muestras de uso corriente en los departamentos de anatomía patológica.

(Reimpreso de Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M (2011). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 6:S1730-1738, con autorización de Elsevier)

↑ Regresar

Nota 4 - Integridad de la muestra^{1,3} (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Aunque no hay estudios que hayan evaluado específicamente el pronóstico en pacientes en los que se haya dañado la cápsula tímica o se haya resecado en fragmentos la lesión durante una timectomía, es importante registrar si esto ha sucedido porque que estas circunstancias el anatomopatólogo no podrá evaluar de manera adecuada la invasión capsular o si la resección fue completa. Estos dos últimos aspectos son importantes para el pronóstico.

- «Muestra intacta» significa que un TET está completamente rodeado por una cápsula

fibrosa o que la muestra contiene el tumor completo, y que este no presenta ruptura hacia los tejidos circundantes ni hacia la superficie externa de la muestra.

- «Superficie rota» significa que el TET no ha dejado de ser una sola pieza, pero hay exposición tumoral sobre la superficie externa de la muestra, como consecuencia de la ruptura.
- «Muestra fragmentada» significa que el TET se ha recibido en trozos, lo cual imposibilita la identificación satisfactoria de los márgenes.

↑ Regresar

Nota 5 - Localización macroscópica del tumor primario (no esencial)

Razón/datos de respaldo

El TET usualmente aparece como un nódulo único o una masa única en el timo, en el mediastino anterior. Sin embargo, se han descrito casos de TET múltiples sincrónicos.⁶⁻⁸ Si bien los TET sincrónicos generalmente aparecen en el timo en el mediastino anterior, también pueden presentarse en localizaciones ectópicas. Aunque son muy poco frecuentes, se han descrito TET ectópicos en el cuello, el mediastino posterior, la grasa pretraqueal, debajo de los nervios frénicos, detrás de la vena braquiocefálica (innominada), en la ventana aortopulmonar, el espacio intercavo-aórtico, la grasa del mediastino anterior, la grasa del espacio cardiofrénico y la base del cráneo. También pueden presentarse timomas ectópicos en el pulmón, y esta localización deben manejarse como neoplasias pulmonares primarias. Es importante destacar que los TET ectópicos deben distinguirse de los implantes y metástasis en la pleura y el pericardio, ya que lo segundo significa una elevación del estadio del tumor. Muchos de los TET sincrónicos que se han comunicados difieren en subtipo y estadio tumoral. Además, se ha comunicado un caso de timoma y tumor carcinoide del timo sincrónicos en un paciente con neoplasia neuroendocrina múltiple tipo I.⁹ En consecuencia, si se identifican TET sincrónicos, cada tumor debe registrarse, examinarse microscópicamente y estadificarse.

↑ Regresar

Nota 6 - Dimensión máxima del tumor primario (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Un análisis prospectivo de 5845 casos indicó que el tamaño no fue útil para predecir la supervivencia en relación con la estadificación de los TET, y en consecuencia este elemento se considera no esencial.³

La identificación del tumor primario puede ser incierta en los casos con múltiples focos y, por lo tanto, deben registrarse las dimensiones máximas del tumor más grande.

El motivo de registrar incluso en ese caso el tamaño tumoral máximo es que el número recomendado de bloques para muestreo es de 1 bloque por centímetro del diámetro tumoral máximo. Si se realiza un muestreo incorrecto, la consecuencia puede ser una clasificación incorrecta del tumor.¹⁰

↑ Regresar

Nota 7 - Tipo histológico del tumor (esencial)

Razón/datos de respaldo

Los tumores deben clasificarse según la clasificación de 2015 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los tumores del timo (ver más adelante).¹¹⁻¹³

Para los TET que presentan más de un subtipo morfológico deben seguirse las siguientes indicaciones:

- 1) TET que presentan más de un subtipo histológico de timoma: el diagnóstico de estos tumores debe especificar todos los tipos histológicos de la clasificación de la OMS; se comenzará con el componente predominante y se seguirá sucesivamente con los más escasos. Todos ellos se deben cuantificar en incrementos de 10%. Esta regla no es aplicable al timoma tipo AB, que es una entidad distinta (este debe documentarse como tipo AB 100%).^{12,14}
- 2) TET que consisten en un componente de carcinoma tímico junto con uno más componentes de timoma: cualquiera sea el tamaño/porcentaje del componente de carcinoma tímico, el diagnóstico de estos tumores debe comenzar con la designación «carcinoma tímico» (con especificación del tipo histológico y el porcentaje), seguido del o de los componentes de timoma (cuantificados en incrementos de 10%).^{11,12}
- 3) TET con más de un componente de carcinoma tímico (con o sin un componente de timoma, y con exclusión del carcinoma tímico de células pequeñas y del carcinoma tímico neuroendocrino de células grandes; ver más abajo): el diagnóstico de estos tumores debe comenzar con el carcinoma predominante; luego se deben cuantificar los componentes más escasos de carcinoma, en incrementos de 10%, y por último los componentes de timoma, si los hubiera.^{11,12}
- 4) Tumores tímicos heterogéneos con un componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o de células grandes: estos tumores se designan «carcinoma de células pequeñas combinado» o «carcinoma neuroendocrino combinado de células grandes»; los distintos componentes deben indicarse y cuantificarse en incrementos de 10%.

Clasificación de la OMS de los tumores del timo^{a,b}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores epiteliales	
Timoma	
Timoma tipo A, incluida la variante atípica	8581/3*
Timoma tipo AB	8582/3*
Timoma tipo B1	8583/3*
Timoma tipo B2	8584/3*
Timoma tipo B3	8585/3*
Timoma micronodular con estroma linfoide	8580/1*
Timoma metaplásico	8580/3
Otros timomas poco frecuentes	
Timoma microscópico	8580/0
Timoma esclerosante	8580/3
Lipofibroadenoma	9010/0*
Carcinoma tímico	
Carcinoma escamoso	8070/3
Carcinoma basaloide	8123/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma similar a linfoepitelioma	8082/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma sarcomatoide	8033/3
Adenocarcinomas	
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Carcinoma tímico con características de carcinoma adenoide quístico	8200/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3
Adenocarcinoma, sin otra especificación	8140/3
Carcinoma NUT	8023/3*
Carcinoma indiferenciado	8020/3
Otros carcinomas tímicos raros	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma hepatoide	8576/3
Carcinoma tímico, sin otra especificación	8586/3
Tumores neuroendocrinos del timo	
Tumores carcinoides	
Carcinoide típico	8240/3
Carcinoide atípico	8249/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado	8013/3
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma de células pequeñas combinado	8045/3
Carcinomas tímicos combinados	

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos. b La clasificación ha sido modificada con respecto a la clasificación previa de la OMS, tomando en cuenta los cambios en la comprensión de estas lesiones. * Estos códigos nuevos fueron aprobados por el comité de IARC/WHO/CIIC/OMS para la CIE-O. © Organización Mundial de la Salud/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización.

Nota 8 - Extensión de la invasión directa (esencial)

Razón/datos de respaldo

Si bien el sistema de estadificación de Masaoka-Koga ha sido el que más se ha utilizado para la estadificación,^{15,16} al perfeccionarse las definiciones de los parámetros anatómicos de estadificación (propuestas de 2011),¹⁷ este sistema ha sido en la actualidad desplazado por una clasificación basada en el sistema TNM fundamentada en la base de datos retrospectivos del ITMIG (International Thymic Malignancies Interest Group) de más de 8000 pacientes analizados por un comité especializado en tino de la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer).^{3,5} La categoría T depende de la extensión de la invasión local directa. Se recomienda encarecidamente el uso de técnicas de tinción para fibras elásticas a fin de evaluar el compromiso de las estructuras mediastínicas en lo que respecta a las capas elásticas dentro del mediastino y la pleura visceral, la capa fibrosa del pericardio y la adventicia y media de los grandes vasos.

En relación con el nuevo sistema de estadificación basado en los parámetros TNM, la presencia de invasión capsular no fue significativa para el pronóstico en los datos de la base de datos retrospectivos del ITMIG y, por consiguiente, los tumores se categorizaron como pT1a, sin importar si hay o no ruptura de la cápsula, si el tumor no ha infiltrado directamente la pleura mediastínica. En metaanálisis separados se observaron datos similares.^{3,18} La invasión a través de la pleura mediastínica tampoco tuvo valor pronóstico en los casos de la base de datos del ITMIG, aunque datos procedentes de pacientes japoneses demostraron que la invasión de la pleura mediastínica se asoció con la incidencia acumulada de recidiva (IAR),¹⁹ de modo que el registro de este parámetro sigue siendo parte del conjunto de datos, para su posterior revisión. Se categoriza como pT1b, aunque se admite que este margen anatómico puede no ser fácilmente identificable en el examen histológico.³ Para facilitar su identificación en las muestras puede abordarse esta cuestión con el cirujano.¹

Para mantener un criterio coherente de obtención de datos, un grupo del ITMIG propuso las siguientes definiciones, consensuadas por expertos:

- Invasión pericárdica: compromiso microscópico del pericardio (parcial en la capa fibrosa o con penetración a través de la capa serosa);
- Pleura visceral/pulmón: penetración directa, confirmada microscópicamente, de la capa de elastina externa de la pleura visceral con o sin invasión del parénquima pulmonar.

En cuanto a los grandes vasos, las opiniones difirieron respecto de la definición del compromiso tumoral entre presencia de células neoplásicas en la adventicia, en la media o en la luz vascular. En este contexto, el consenso de opinión consideró a la media como el compartimiento histológico de elección para definir el compromiso tumoral, por la presencia de células neoplásicas en su interior, ya que puede observarse fácilmente con tinción para fibras elásticas en comparación con la adventicia, y probablemente tiene relevancia para el manejo quirúrgico respecto a la necesidad de resección parcial y reparación. De manera similar, el compromiso del nervio frénico se definió como la presencia de células tumorales dentro del perineuro. La infiltración tumoral de estructuras como el miocardio, la tráquea, el esófago o la pared torácica deben especificarse como «Otro». Se considera que el compromiso de las capas musculares es el parámetro más reproducible en función del cual reunir datos del compromiso tumoral.

↑ Regresar

Nota 9 - Nódulos tumorales extratímicos separados/metástasis (esencial)

Razón/datos de respaldo

Deben registrarse los nódulos tumorales extratímicos individuales, ya que forman parte del sistema de estadificación TNM. Estos se dividen en dos grupos: primero, los nódulos restringidos al pericardio y/o la pleura (lo que a veces se denomina siembra pericárdica y pleural), que representan un estadio pM1a en el sistema TNM; segundo, los nódulos dentro del parénquima pulmonar o en órganos a distancia, que representan un estadio M1b.^{1,4} Se debe registrar el número de nódulos en la pleura/pericardio porque hay datos que indican que a medida que crece el número, empeora el pronóstico.²⁰

Estos focos metastásicos sincrónicos en general presentarán la misma morfología que el tumor tímico primario, y deben ser diferenciados de los mucho menos frecuentes tumores epiteliales tímicos primarios sincrónicos (ver **Nota 5 - LOCALIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL TUMOR PRIMARIO**).^{7,8}

↑ Regresar

Nota 10 - Respuesta al tratamiento neoadyuvante (no esencial)

Razón/datos de respaldo

No hay un sistema recomendado ni aceptado para la gradación de la regresión tumoral (GRT) en los TET. Hay escasas publicaciones sobre los efectos del tratamiento neoadyuvante en los TET²¹, y no hay revisiones sistemáticas del tema. Para carcinomas de otros órganos, como el de mama, estómago, esófago y colorrectal, hay evidencias de que la respuesta al tratamiento neoadyuvante proporciona información pronóstica. Se han publicado esquemas de GRT para varios de estos sistemas de órganos.²² El tratamiento con esteroides también puede afectar la morfología al eliminar los linfocitos, pero esto no se considera parte del tratamiento neoadyuvante.

En los TET, se han registrado los parámetros RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) como indicadores de GRT. Las características histológicas que se han evaluado como factores de GRT incluyen la disminución del número de células viables,^{23,24} fibrosis,²⁵ necrosis^{26,27} y cambio quístico. En un estudio, se utilizaron marcadores del ciclo celular (p. ej., p53) combinados con la viabilidad de las células tumorales según los parámetros para el cáncer de pulmón (incrementos de 25%).²⁴ Sin embargo, pocos estudios han registrado sistemáticamente elementos de GRT de manera metódica²¹ y ningún estudio ha correlacionado la GRT con la evolución clínica. En los TET se ha aplicado un sistema de puntuación del grado de fibrosis, adaptado de la GRT del cáncer de pulmón²⁵ y se ha propuesto que debe registrarse la evaluación macroscópica con confirmación microscópica de la extensión de la necrosis, así como la proporción de células tumorales viables, en incrementos de 10%.^{1,28} Es importante señalar que cambios similares a los documentados para los TET con el tratamiento neoadyuvante pueden observarse en los timomas no tratados (necrosis, cambio quístico) como procesos degenerativos.²¹

Se recomienda que el registro de la respuesta de los TET al tratamiento neoadyuvante se realice con las siguientes condiciones:

1. La GRT se efectúa en las muestras de resección
2. La obtención de bloques de las piezas de resección debe haberse realizado correctamente (por lo menos 1 bloque por centímetro del diámetro máximo del tumor)
3. La cantidad de tejido viable debe evaluarse como porcentaje del tumor
4. La GRT debe valorarse con un sistema de puntuación de 3 niveles (consultar la tabla 1).

Tabla 1: Sistema de 3 niveles propuesto

Puntuación	Criterio	GRT
1	Predominancia de tumor viable, sin cambios o con cambios mínimos de tipo fibroinflamatorio asociados con regresión y cambios quísticos* limitados a unos pocos focos	Ninguna o mínima respuesta tumoral
2	Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión multifocal o difusa y cambios quísticos*, con una cantidad de tumor viable que va de láminas, vetas o nódulos difusos a regresión extensa con tumor residual multifocal pero fácilmente identificable.	Respuesta tumoral parcial
3	Predominancia de regresión, con pocas células tumorales o grupos celulares irregularmente dispersos (todos de menos de 2 mm), o no se identifica tumor residual.	Respuesta completa o casi completa

* Cambios fibroinflamatorios asociados a regresión: fibrosis asociada a macrófagos, incluidos macrófagos espumosos, presencia mixta de células inflamatorias y calcificación.

↑ Regresar

Nota 11 - Patología coexistente (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Las muestras de timectomía de pacientes con miastenia gravis suelen presentar cambios anatomopatológicos en el timo no neoplásico y la observación más común es la hiperplasia tímica folicular. La hiperplasia tímica puede clasificarse en tres tipos: folicular, epitelial e hiperplasia verdadera. Se define hiperplasia folicular como la presencia de folículos de células B, con independencia del tamaño y peso del timo. En el ensayo MGTX^a se publicaron procedimientos macroscópicos e histopatológicos normalizados para las muestras de timectomía, y se describió la gradación de la hiperplasia tímica de tipo folicular.^{29,30} La hiperplasia epitelial (hiperplasia epitelial nodular, también llamada «timoma microscópico») es una proliferación de células epiteliales del timo que forma islas microscópicas discretas y se observa con cierta frecuencia en el tejido tímico de los pacientes con miastenia gravis.^{31,32} Debe diferenciarse del «microtimoma», que representa un verdadero timoma de dimensión microscópica.³³ La hiperplasia tímica verdadera consiste en un aumento del volumen del timo con conservación de la histología normal.³⁴ Debido a la gran variación del tamaño y peso del timo en la población normal, la hiperplasia tímica verdadera es difícil de determinar, salvo en casos extremos. La presencia de hiperplasia tímica adyacente a un timoma (de cualquier tipo), no tiene significancia clínica.

Los cambios quísticos pueden estar dados por tumores epiteliales tímicos y timo adyacente.³⁵⁻³⁹ La descripción de los cambios quísticos, si bien no tienen significancia pronóstica, puede ser importantes para la correlación clinicopatológica.

↑ Regresar

^a Ensayo clínico multicéntrico internacional sobre la timectomía y la miastenia gravis (MGTX)

Nota 12 - Estado de los márgenes (esencial)

Razón/datos de respaldo

Se ha demostrado repetidamente que la resección completa del tumor es un parámetro pronóstico en los timomas y carcinomas tímicos.⁴⁰⁻⁴² Por lo tanto, la evaluación y el registro del estado de los márgenes es importante. Para posibilitar la evaluación de los márgenes, la correcta orientación de la muestra es fundamental. Como se analizó antes (ver **Nota 5 - LOCALIZACIÓN MACROSCÓPICA DEL TUMOR PRIMARIO**), una vez que el tumor ha sido resecado del lecho tumoral, su orientación se torna difícil. Además, el tejido graso puede romperse fácilmente. Por lo tanto, idealmente, la orientación de la muestra debe comenzar in situ, por el cirujano, y se debe comunicar claramente al anatomopatólogo cuáles son las áreas de interés. Las superficies anterior, posterior, derecha e izquierda deben ser claramente identificables (por ejemplo, con diferentes colores de tinta o mediante una clave de identificación detallada de los bloques). El cirujano debe marcar las áreas que deben estudiarse, así como las áreas representativas adyacentes al pericardio, los grandes vasos (o marcar estas estructuras si se resecan) y las superficies de la pleura mediastínica derecha/izquierda (si se resecan). Si la muestra de resección incluye órganos vecinos, como el pulmón o los grandes vasos, también deben evaluarse los márgenes de esos órganos.

Se define como R0 la resección completa sin compromiso macroscópico ni microscópico de los márgenes por el tumor. La resección R1 (incompleta) indica la presencia microscópica de tumor en el margen de resección. La resección R2 (incompleta) se define como la presencia macroscópica de tumor en el margen de resección. Si la muestra sufre ruptura durante la evaluación macroscópica y no puede ser reconstruida, tal vez no sea posible evaluar los márgenes.

 [Regresar](#)

Nota 13 - Estado de los ganglios linfáticos (esencial)

Razón/datos de respaldo

El compromiso de los ganglios linfáticos por TET es un factor pronóstico adverso.^{4,43} El estado de los ganglios linfáticos debe registrarse según el mapa anatómico recomendado en el sistema TNM del ITMIG y la IASLC,^{4,5} a saber: ganglios anteriores (peritímicos) (N 1) y ganglios cervicales o intratorácicos profundos (N 2), mientras que cualquier otro ganglio linfático positivo se consideraba como estadio IVb en el marco del sistema de Masaoka-Koga. Puesto que la localización de los ganglios linfáticos que se encuentran durante la inspección macroscópica de una muestra de timectomía puede ser problemática, el cirujano debe orientar correctamente la muestra, o esta debe tener marcas específicas en cada recipiente separado. Los ganglios linfáticos que no sean N1 y N2 se consideran metástasis a distancia (pM1b).⁴

 [Regresar](#)

Nota 14 - Marcadores inmunohistoquímicos (no esencial)

Razón/datos de respaldo

Hay varios motivos para realizar análisis inmunohistoquímicos de las muestras de resección del timo:

1. Para descartar o confirmar la presencia de un tumor de origen epitelial⁴⁴
2. Como recurso auxiliar para la determinación del subtipo de timoma⁴⁵
3. Para determinar el origen de un carcinoma presente en el timo, como primario o metástasis

El diagnóstico diferencial de los timomas se relaciona con su componente epitelial o su componente linfoide. El componente linfoide de un timoma «tipo B» y de una hiperplasia tímica folicular puede dar lugar a la sospecha de un linfoma no Hodgkin, especialmente de un linfoma/leucemia linfoblástica T. La inmunohistoquímica puede ayudar a determinar el tipo de la población linfoide (normalmente constituida de linfocitos inmaduros, CD3/desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT/CD1a/CD99+)), o para confirmar la presencia de un componente epitelial que puede ser destacado con tinciones de pancitoqueratina y/o p63. El componente epitelial en los tumores tímicos epiteliales con escaso componente linfoide puede plantear la posibilidad de un tumor de células germinales o de un carcinoma metastásico.^{44,46} Los tumores de células germinales pueden diagnosticarse mediante tinciones inmunohistoquímicas apropiadas, entre ellas SALL4, OCT4, CD117, CD30, D2-40, gonadotropina coriónica humana (hCG), fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) y α -fetoproteína (AFP).⁴⁴

La determinación del subtipo de timoma se basa principalmente en la histología; las tinciones inmunohistoquímicas (citoqueratina y/o p63) pueden ser útiles para la evaluación de la densidad de las células epiteliales y el timoma tipo B, y de ese modo puede ayudar al diagnóstico del timoma B1/2/3. De manera similar, pueden utilizarse tinciones para citoqueratina para confirmar la naturaleza epitelial de las células fusiformes en un timoma tipo A, tipo AB y en el timoma metaplásico. Se comunicó que la expresión epitelial de CD20 es más frecuente en los timomas tipo A que en los tipo AB.⁴⁷ Los marcadores neuroendocrinos pueden ser útiles para descartar tumores neuroendocrinos.⁴⁵

A veces, la distinción entre un timoma (en particular el tipo B3) y un carcinoma tímico puede ser problemática; no hay marcadores inmunohistoquímicos que puedan diferenciar de manera fiable estos dos tipos de tumores. No obstante, CD5, CD117 y unos marcadores que se describieron recientemente, GLUT1 y MUC1, muestran una mayor incidencia de tinción en el carcinoma tímico (en particular, el carcinoma escamoso tímico) en comparación con el timoma.^{48,49} En las células epiteliales tumorales, el índice de marcación para Ki-67 $\geq 13,5\%$ ha sido indicativo de carcinoma tímico.⁵⁰

El diagnóstico del carcinoma tímico supone básicamente la exclusión de metástasis; el análisis inmunohistoquímico puede contribuir al diagnóstico, pero no permite establecerlo con certeza. La expresión de CD5, especialmente en combinación con positividad para CD117, da cierto respaldo al diagnóstico de carcinoma tímico. Varios marcadores nuevos (FoxN1 y CD205) pueden reforzar un diagnóstico de carcinoma tímico. Existen otros marcadores que pueden utilizarse para descartar un carcinoma tímico al confirmar el origen extratímico del tumor, tales como TTF-1. Sin embargo, frente a la gran diversidad de subtipos histológicos de carcinoma tímico, la especificidad de los marcadores de huso habitual para diagnosticar carcinomas de un origen particular podría ser considerablemente menor.¹²

 [Regresar](#)

Nota 15 - Datos moleculares (no esencial)

Razón/datos de respaldo

No se han aplicado estudios moleculares de manera rutinaria al diagnóstico de los tumores epiteliales del timo. El diagnóstico de un carcinoma NUT requiere confirmación de tipo inmunohistoquímica y/o genética molecular.^{51,52} La sensibilidad publicada de las tinciones inmunohistoquímicas está en el rango del 60-87%.^{51,52} Ha habido pocas publicaciones de sarcoma sinovial mediastínico confirmado por FISH.

 [Regresar](#)

Nota 16 –TNM 8.^a edición, Estadificación anatomopatológica de los tumores tímicos epiteliales (esencial)

Razón/datos de respaldo

Se han propuesto por lo menos 15 sistemas de estadificación diferentes desde 1978.⁵³ Hasta 2016, el sistema de más amplio uso era el sistema de Masaoka,¹⁵ modificado y perfeccionado en 1994,¹⁶ cuyas definiciones fueron ulteriormente mejoradas en 2011 respecto de los parámetros anatómicos de estadificación propuestos.¹⁷ Este sistema ha sido reemplazado en la actualidad por el sistema de clasificación TNM basado en datos de la base de datos retrospectiva del ITMIG de más de 8000 pacientes.⁵ En la nueva edición (8.^a) del sistema TNM, el estadio T tanto UICC⁵⁴ como AJCC⁵⁵ se basa en la extensión de la invasión directa de las estructuras mediastínicas (ver la sección correspondiente más arriba),³ la enfermedad ganglionar se basa en el compromiso de los ganglios linfáticos en los compartimientos anterior (peritímico) (N1) y/o profundo/cervical (N2), y el estadio M se basa en la presencia de nódulos separados en la pleura o el pericardio (M1a) y de nódulos intraparenquimatosos pulmonares o metástasis en órganos distantes (M1b).⁴ El sistema de Masaoka-Koga podría seguir utilizándose si ya se está utilizando en los estudios en curso, pero en lo sucesivo debe utilizarse el sistema TNM como método de estadificación.⁵⁶

 [Regresar](#)

Referencias

- 1 Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L and Wick M (2011). Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol* 6:S1730-1738.
- 2 Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Frazier AA, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S65-72.
- 3 Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kondo K, Lucchi M, Marom EM, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S73-80.
- 4 Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, Asamura H, Crowley J, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG and Ruffini E (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S81-87.
- 5 Bhora FY, Chen DJ, Detterbeck FC, Asamura H, Falkson C, Filosso PL, Giaccone G, Huang J, Kim J, Kondo K, Lucchi M, Marino M, Marom EM, Nicholson AG, Okumura M, Ruffini E and Van Schil P (2014). The ITMIG/IASLC Thymic Epithelial Tumors Staging Project: A Proposed Lymph Node Map for Thymic Epithelial Tumors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S88-96.
- 6 Suzuki H, Yoshida S, Hiroshima K, Nakatani Y and Yoshino I (2010). Synchronous multiple thymoma: report of three cases. *Surgery today* 40:456-459.

- 7 Bernatz PE, Harrison EG and Clagett OT (1961). Thymoma: a clinicopathological study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 42:424-444.
- 8 Leuzzi G, Marino M, Alessandrini G, Sciuto R, Pescarmona E and Facciolo F (2015). Synchronous triple thymoma and true thymic hyperplasia simultaneously detected by F FDG PET-CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 34(4):272-274.
- 9 Miller BS, Rusinko RY and Fowler L (2008). Synchronous thymoma and thymic carcinoid in a woman with multiple endocrine neoplasia type 1: case report and review. *Endocr Pract* 14:713-716.
- 10 Moran CA and Suster S (2000). On the histologic heterogeneity of thymic epithelial neoplasms. Impact of sampling in subtyping and classification of thymomas. *Am J Clin Pathol* 114(5):760-766.
- 11 WHO (World Health Organization) (2015). *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Fourth edition* Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A and Nicholson AG. IARC Press, Lyon, France.
- 12 Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan J, Chen G, de Leval L, Detterbeck F, Girard N, Huang J, Kurrer MO, Lauriola L, Marino M, Matsuno Y, Molina TJ, Mukai K, Nicholson AG, Nonaka D, Rieker R, Rosai J, Ruffini E and Travis WD (2014). ITMIG Consensus Statement on the Use of the WHO Histological Classification of Thymoma and Thymic Carcinoma: Refined Definitions, Histological Criteria and Reporting. *J Thor Oncol* 9:596-611.
- 13 Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A and Strobel P (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol* 10(10):1383-1395.
- 14 Strobel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, Gold R, Semik M, Kiefer R, Nix W, Schalke B, Muller-Hermelink HK and Marx A (2004). Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22(8):1501- 1509.
- 15 Masaoka A, Monden Y, Nakahara K and Tanioka T (1981). Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 48(11):2485-2492.
- 16 Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, Mukai K, Asamura H, Goya T and Shimosato Y (1994). A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 44(5):359-367.
- 17 Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P and Moran C (2011). The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1710-1716.
- 18 Gupta R, Marchevsky AM, McKenna RJ, Wick M, Moran C, Zakowski MF and Suster S (2008). Evidence- based pathology and the pathologic evaluation of thymomas: transcapsular invasion is not a significant prognostic feature. *Arch Pathol Lab Med* 132(6):926-930.
- 19 Ogawa K, Uno T, Toita T, Onishi H, Yoshida H, Kakinohana Y, Adachi G, Itami J, Ito H and Murayama S (2002). Postoperative radiotherapy for patients with completely resected

- thymoma: a multi- institutional, retrospective review of 103 patients. *Cancer* 94(5):1405-1413.
- 20 Okuda K, Yano M, Yoshino I, Okumura M, Higashiyama M, Suzuki K, Tsuchida M, Usuda J and Tateyama H (2014). Thymoma patients with pleural dissemination: nationwide retrospective study of 136 cases in Japan. *Ann Thorac Surg* 97(5):1743-1748.
 - 21 Weissferdt A and Moran CA (2013). The impact of neoadjuvant chemotherapy on the histopathological assessment of thymomas: a clinicopathological correlation of 28 cases treated with a similar regimen. *Lung* 191(4):379-383.
 - 22 McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA, Davidson B, Gilks CB, Hollema H, Ledermann J, Matias-Guiu X, Mikami Y, Stewart CJR, Vang R and Hirschowitz L (2015). Dataset for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: Recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Path* 28(8):1101-1122.
 - 23 Korst R.J et al (2014). Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147(1):36-44, 46 e31.
 - 24 Mineo TC et al (2010). New predictors of response to neoadjuvant chemotherapy and survival for invasive thymoma: a retrospective analysis. *Ann Surg Oncol* 17(11):3022-3029.
 - 25 Kawasaki H et al (2014). Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide followed by surgery for thymic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 40(9):1151-1155.
 - 26 Wright CD et al (2008). Induction chemoradiotherapy followed by resection for locally advanced Masaoka stage III and IVA thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 85(2):385-389.
 - 27 Kim ES et al (2004). Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer* 44(3):369-379.
 - 28 Huang J et al (2010). Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 5(12):2017- 2023.
 - 29 Ströbel P, Moritz R, Leite MI, Willcox N, Chuang WY, Gold R, Nix W, Schalke B, Kiefer R, Müller- Hermelink HK, Jaretzki III A, Newsom-Davis J and Marx A (2008). The ageing and myasthenic thymus: A morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *J Neuroimmunol* 201-202:64-73.
 - 30 Marx A, Pfister F, Schalke B, Nix W and Ströbel P (2012). Thymus pathology observed in the MGTX trial. *Ann NY Acad Sci* 1275:92-100
 - 31 Pescarmona E, Rosati S, Pisacane A, Rendina EA, Venuta F and Baroni CD (1992). Microscopic thymoma: histological evidence of multifocal cortical and medullary origin. *Histopathology* 20:263-266.
 - 32 Puglisi F, Finato N, Mariuzzi L, Marchini C, Floretti G and Beltrami CA (1995). Microscopic thymoma and myasthenia gravis. *J Clin Pathol* 48:682-683.

- 33 Cheuk W, Tsang WY and Chan JK (2005). Microthymoma: definition of the entity and distinction from nodular hyperplasia of thymic epithelium (so-called microscopic thymoma). *Am J Surg Pathol* 29:415-419
- 34 Hofmann WJ, Möller P and Otto HF (1987). Thymic hyperplasia. I. True thymic hyperplasia. Review of the literature. *Klin Wochenschr* 65:49-52.
- 35 Suster S and Rosai J (1991). Multilocular thymic cyst: an acquired reactive process. Study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 15(4):388-398.
- 36 Moran CA and Suster S (2001). Thymoma with prominent cystic and hemorrhagic changes and areas of necrosis and infarction: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 25(8):1086-1090.
- 37 Weissferdt A and Moran CA (2011). Thymic carcinoma associated with multilocular thymic cyst: a clinicopathologic study of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 35(7):1074-1079.
- 38 Nakamura S, Tateyama H, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Mizuno T, Ishiguro F and Yokoi K (2012). Multilocular thymic cyst associated with thymoma. A clinicopathologic study of 20 cases with an emphasis on the pathogenesis of cyst formation. *Am J Surg Pathol* 36:1857-1864.
- 39 Araki T, Sholl LM, Gerbaudo VH, Hatabu H and Nishino M (2014). Intrathymic cyst: clinical and radiologic features in surgically resected cases. *Clin Radiol* 69(7):732-738
- 40 Kondo K and Monden Y (2003). Lymphogenous and hematogenous metastasis of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg* 76(6):1859-1864; discussion 1864-1855.
- 41 Ruffini E, Detterbeck F, Van Raemdonck D, Rocco G, Thomas P, Weder W, Brunelli A, Evangelista A, Venuta F and European Association of Thoracic Surgeons (ESTS) Thymic Working Group (2014). Tumours of the thymus: a cohort study of prognostic factors from the European Society of Thoracic Surgeons database. *Eur J Cardiothorac Surg* 46(3):361-368.
- 42 Moser B, Scharitzer M, Hacker S, Ankersmit J, Matilla JR, Lang G, Aigner C, Taghavi S and Klepetko W (2014). Thymomas and thymic carcinomas: prognostic factors and multimodal management. *Thorac Cardiovasc Surg.* 62(2):153-160.
- 43 Viti A, Bertolaccini L and Terzi A (2014). What is the role of lymph nodal metastases and lymphadenectomy in the surgical treatment and prognosis of thymic carcinomas and carcinoids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 19(6):1054-1058.
- 44 den Bakker MA and Oosterhuis JW (2009). Tumours and tumour-like conditions of the thymus other than thymoma; a practical approach. *Histopathology* 54(1):69-89.
- 45 den Bakker MA, Roden AC, Marx A and Marino M (2014). Histologic classification of thymoma: a practical guide for routine cases. *J Thorac Oncol* 9(9 Suppl 2):S125-130.
- 46 Marchevsky A, Marx A, Strobel P, Suster S, Venuta F, Marino M, Yousem S and Zakowski M (2011). Policies and reporting guidelines for small biopsy specimens of mediastinal masses. *J Thorac Oncol* 6(7 Suppl 3):S1724-1729.

- 47 Chilosi M, Castelli P, Martignoni G, Pizzolo G, Montresor E, Facchetti F, Truini M, Mombello A, Lestani M, Scarpa A and et al. (1992). Neoplastic epithelial cells in a subset of human thymomas express the B cell-associated CD20 antigen. *Am J Surg Pathol* 16(10):988-997.
- 48 Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Abe M, Ohde Y, Takahashi T, Kondo H, Nakajima T and Yamamoto N (2011). MUC1 expression in thymic epithelial tumors: MUC1 may be useful marker as differential diagnosis between type B3 thymoma and thymic carcinoma. *Virchows Arch* 458(5): 615- 620.
- 49 Kojika M, Ishii G, Yoshida J, Nishimura M, Hishida T, Ota SJ, Murata Y, Nagai K and Ochiai A (2009). Immunohistochemical differential diagnosis between thymic carcinoma and type B3 thymoma: diagnostic utility of hypoxic marker, GLUT-1, in thymic epithelial neoplasms. *Mod Pathol* 22(10):1341- 1350.
- 50 Roden AC, Yi ES, Jenkins SM, Donovan JL, Cassivi SD, Garces YI, Marks RS and Aubry MC (2015). Diagnostic significance of cell kinetic parameters in World Health Organization type A and B3 thymomas and thymic carcinomas. *Hum Pathol* 46(1):17-25.
- 51 French CA (2010). Demystified molecular pathology of NUT midline carcinomas. *J Clin Pathol* 63(6):492-496.
- 52 Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, Hong SM, Schwartz BE, Cameron MJ, Rubin MA, Chang MC, Aster JC and French CA (2009). Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT- specific monoclonal antibody. *Am J Surg Pathol* 33(7):984-991.
- 53 Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, Lucchi M, Oliaro A and Detterbeck F (2014). Historical perspectives: The evolution of the thymic epithelial tumors staging system. *Lung Cancer* 83(2):126-132.
- 54 Brierley JD, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds) (2016). *UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition*, Wiley-Blackwell.
- 55 Amin MB, Edge SB and Greene FL et al (eds) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed.*, Springer, New York.
- 56 Rami-Porta R (ed) (2016). *Staging Manual in Thoracic Oncology, 2nd edition: An International Association for the Study of Lung Cancer Publication, Developed in collaboration with AJCC and UICC*, Editorial Rx Press, North Fort Myers, FL, US.