

Cáncer tímico. Tratamiento quirúrgico tras quimioterapia neoadyuvante

José Manuel Mier Odriozola,¹ Ignacio Muguruza Trueba,¹ Gemma Muñoz Molina,¹
Alberto Cabañero Sánchez,¹ David Saldaña Garrido,¹ Juan Lago Viguera¹

RESUMEN. El carcinoma tímico es una neoplasia originada en el epitelio tímico. La OMS en 2004, la clasifica dentro de los tumores del timo en el grupo C. Su alto grado de malignidad y la escasa sintomatología, hacen que al momento del diagnóstico la resección sea difícil y el pronóstico pobre.

Se reportan 4 casos que han sido tratados con quimioterapia (QT) neoadyuvante, seguido de cirugía y tratamiento adyuvante.

Material y métodos: De octubre de 1999 a octubre de 2005, se revisan de manera retrospectiva los expedientes de 4 pacientes, con confirmación histológica de carcinoma tímico, tratados con quimioterapia neoadyuvante, cirugía y tratamiento adyuvante. La biopsia diagnóstica se realizó por mediastinoscopia, mediastinotomía o aspiración con aguja fina percutánea (PAAF) por fibrobroncoscopia, realizándose las tinciones e inmunohistoquímica correspondientes. El abordaje terapéutico se decide de manera multidisciplinaria, dando QT preoperatoria, tras la cual se realiza nueva reestadificación clínica y cirugía, ajustando tratamiento adyuvante según el caso.

La resección se realiza por esternotomía media en tres casos o por toracotomía derecha en un caso.

Resultados: La sintomatología de nuestros enfermos fue síndrome de vena cava, dolor torácico y disnea.

La anatomía patológica confirma 2 casos de carcinoma tímico típico, 1 de células grandes y 1 linfocitopatológico. Con remisión completa tumoral en dos casos tras la QT. Presentan una sobrevida hasta la revisión de este trabajo de 44 meses, con 2 recidivas locales, 1 a distancia y 1 libre de enfermedad.

Conclusión: Creemos que el tratamiento neoadyuvante para los tumores tímicos tipo C, estadios III y IV de Masaoka requieren de un abordaje terapéutico basado en QT neoadyuvante, que facilite la resección quirúrgica y tratamiento neoadyuvante ajustado a cada caso.

Palabras clave: Cáncer tímico, quimioterapia neoadyuvante.

ABSTRACT. Thymic carcinoma is a rare neoplasm originating in the thymic epithelium. In 2004, WHO classified it as a group C thymus tumour. Its high degree of malignancy and the few early symptoms it presents. At the time it is diagnosed, resection is difficult and prognosis is poor. We reviewed the background of the last four cases in our department treated with neoadjuvant chemotherapy (CT), followed by surgery and adjuvant treatment.

Material and methods: A retrospective review was made, we present the files of 4 patients with histological confirmation of thymic carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy, surgery and adjuvant treatment between October 1999 and October 2005. The diagnostic biopsy was performed by mediastinoscopy, mediastinotomy or Percutaneous Fine Needle Aspiration (FNA) by fibrobronchoscopy, with the corresponding staining and immunohistochemistry tests being carried out. The therapeutic approach was decided by a multidisciplinary team and involved preoperative CT, after which clinical restaging and surgery were performed, adjusting adjuvant treatment according to each case.

Resection was performed by median sternotomy or by right thoracotomy in one case.

Results: The symptoms shown by the patients in our series were; vena cava syndrome, chest pain and dyspnea.

The anatomical pathology confirmed 2 cases of typical thymic carcinoma, 1 of large cells and 1 lymphocytic, with complete remission of tumour in two cases after the CT.

Is over all survival of our cases was 44 months, with 2 local recurrences, 1 distal recurrence and 1 patient free of disease.

Conclusion: We believe that neoadjuvant treatment for type C thymic tumours, Masaoka Stages III and IV requires a therapeutic approach based on neoadjuvant CT, which facilitates surgical resection and neoadjuvant treatment adjusted to each case.

Key words: Thymic carcinoma, neoadjuvant chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

¹ Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Ramón y Cajal. Crta Colmenar Viejo 9,100. 28034. Madrid, España.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:
Dr. José Manuel Mier Odriozola. Tel. 0034 657725548.
E-mail: jmmo50@hotmail.com

El carcinoma tímico es una neoplasia poco frecuente, con origen en el epitelio tímico. En el año 1999 Rosai, y la OMS en 2004, publican la clasificación de tumores de origen tímico, situando a los carcinomas tímicos dentro del subtipo C.

Son tumores que se caracterizan por un alto grado de malignidad, con invasión rápida y extensa de los tejidos y órganos vecinos, síndrome de vena cava superior, disnea y dolor torácico, pero éstos se hacen patentes cuando el tumor ya presenta estadios avanzados (estadios III o IV de Masaoka), haciendo que la resección completa del tumor sea difícil y de pobre pronóstico, por ello múltiples tratamientos se han empleado a lo largo de los años. Si bien no hay muchos documentados en la literatura, se sabe que son tumores capaces de responder a quimioterapia (QT)¹ y radioterapia (RT);² el papel de la cirugía es muy importante, ya que es la forma más eficaz de eliminar el tumor, pero no siempre puede ser llevada a cabo por las características del mismo, por lo cual se deben de buscar alternativas.

Por este motivo nosotros presentamos la casuística recogida en nuestro centro que reúne 4 casos de pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante (QT) seguido por cirugía y tratamiento adyuvante (RT, QT u hormonoterapia).

MATERIAL Y MÉTODOS

De octubre de 1999 a octubre de 2005 se revisan de manera retrospectiva y observacional los expedientes de los pacientes que, habiendo sido confirmado histopatológicamente, se trataban de un carcinoma tímico, fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante, cirugía y tratamiento adyuvante. Se realiza seguimiento de todos los pacientes a través de la consulta externa hasta octubre de 2005.

Los criterios para catalogar estos tumores son los descritos por la OMS.³

Se trata de 4 pacientes, tres varones y una mujer con edades comprendidas entre los 26 y los 69 años.

Dentro del cuadro clínico con el que acuden a revisión por el especialista, destaca que tres de ellos presentan sintomatología asociada a síndrome de vena cava, dolor retroesternal en 2 casos y disnea en uno de ellos.

Tras el estudio inicial y la detección de una masa mediastínica, se procede a realizar biopsia por mediastinoscopia en 2 casos, mediastinotomía en 1 caso y aspiración con aguja fina percutánea (PAAF) transbronquial de masa subcarinal en otro caso.

Con la obtención del diagnóstico confirmado por anatomía patológica y previa revisión multidisciplinaria (cirugía torácica y oncología) se somete a tratamiento quimioterápico neoadyuvante con ciclofosfamida, adriamicina, cisplatino y prednisona a tres de los pacientes, administrándose 4 ciclos. Al cuarto paciente se le administra epirrubicina, cisplatino y etopósido en 4 ciclos. Todos ellos presentaron respuesta radiológica parcial y fueron aceptados para cirugía, después de un pe-

riodo de 4 a 6 semanas a partir del último ciclo, previa reestadificación clínica mediante nueva tomografía computada (TC), revisión multidisciplinaria y comprobación de que no existían metástasis a distancia.

Cabe destacar que la estadificación del tumor se hizo previa al tratamiento neoadyuvante de manera clínica, por infiltración de pared, pulmón, pleura o mediastino, correspondiendo a un estadio III de Masaoka en todos los casos. Las muestras correspondían a fragmentos obtenidos por biopsia (mediastinoscopia, mediastinotomía o PAAF). Hay que señalar que a la citología por PAAF se le dio valor histológico, confirmado por inmunohistoquímica (IHQ).

En todos los casos se realizaron tinciones convencionales, de todos los fragmentos remitidos, mediante H.E, PAS, PAS tras digestión con diastasa, así como estudio inmunohistoquímico (método avidin-biotin peroxidasa) utilizando anticuerpos monoclonales frente a citoqueratinas 7, 8, 18, 19, EMA, gen supresor p53, CD99, CD5, vimentina y LMP (proteína latente de membrana para virus de Epstein-Barr) (Lab. Novocastra. Germany).

Se realiza resección por esternotomía media en tres casos y por toracotomía derecha en uno de los casos, con resección completa (RC) en tres de los casos, uno de los cuales requirió de un segundo tiempo quirúrgico para extirpar ganglios cervicales izquierdos positivos en una PAAF e incompleta (RI) en uno de ellos, dejándose delimitada la zona con clips para su posterior irradiación.

Después de la cirugía se sometieron a RT todos los pacientes, administrándose una dosis total de 60 Gy. El (p. No.4) por ser R2 se administra además tratamiento con taxol y carboplatino, se realizan estudios para receptores de análogos de somatostatina y actualmente se encuentra con dicho tratamiento y esteroides.

La sobrevida y periodo libre de enfermedad se calcula a partir de la fecha de diagnóstico, hasta la última revisión en octubre de 2005.

RESULTADOS

Analizada la pieza quirúrgica por anatomía patológica obtuvimos la confirmación de carcinoma tímico en todos los casos, siendo éstos del subtipo típico en 2 casos, linfoepitelial 1 caso y de células grandes 1 caso. El estudio IHQ demostró en todos los casos expresión citoplasmática difusa de las distintas citoqueratinas, marcada inmunorreactividad para EMA, p53 y CD5 y pérdida de CD99 (linfocitos T inmaduros). El caso considerado de subtipo linfoepitelial no presentó expresión para LMP. Se obtuvo al analizar la pieza que los casos 1 y 4 fueron remisión parcial tumoral y los casos 2 y 3 remisión completa y sólo se apreciaban cambios posquimioterapia.

Se dio seguimiento por la consulta externa a los cuatro pacientes, detectándose masa hilar no diagnosticada

por negativa familiar para la autopsia en 1 caso, (p. No. 2) falleció a los 45 meses; el p. No. 4 se encuentra vivo con tratamiento hormonal 52 m después del diagnóstico; el p. No. 1 presentó metástasis hepáticas a los 16 meses del diagnóstico y falleció por insuficiencia hepática; y el p. No. 3 se encuentra vivo, libre de enfermedad después de 65 meses.

DISCUSIÓN

El carcinoma tímico es una entidad poco frecuente, dentro de las neoplasias del timo y según las series que se revisen representa desde el 1%⁴ hasta el 15%,⁵ según los diferentes autores. La media de supervivencia no supera los 2 años, siendo la supervivencia a 5 y 10 años del 40% y 33% respectivamente.⁵ Debido a la escasa documentación disponible, no hay un tratamiento establecido y aceptado por toda la comunidad médica. Múltiples y diversos esquemas de tratamiento, incluyendo diversas combinaciones de quimio, radioterapia, cirugía y terapia hormonal secuenciales han sido descritos.⁶ Sus resultados son tan heterogéneos que dificultan la toma de decisiones desde el punto de vista práctico.

Las lecciones aprendidas en el tratamiento multimodal del carcinoma broncogénico, nos han llevado a seguir un curso paralelo en la metodología del estudio y tratamiento en el carcinoma tímico.

Un diagnóstico citológico o histopatológico de certeza es preciso en todos los casos. En nuestra serie fue preciso confirmar mediante técnicas quirúrgicas invasivas dicho diagnóstico, y practicándose en todos los casos inmunohistoquímica.

Antes de plantear una secuencia terapéutica definitiva que incluya cirugía de rescate es importante confirmar en todos los casos que no existen metástasis a distancia y que la enfermedad es irresecable en el momento inicial. En nuestra serie utilizamos las herramientas diagnósticas habitualmente usadas en el carcinoma broncogénico, demostrándose en todos ellos infiltración visceral o parietal que los convertía en enfermedad irresecable. Un completo despitaje de enfermedad sistémica fue practicado en todos los casos. La PET (tomografía por emisión de positrones) no se encontraba disponible en esa época, habiéndose incorporado en la actualidad en el estudio rutinario de estos pacientes.

Nuestra experiencia aunque corta, apoya el hecho de que el tratamiento neoadyuvante con QT en los estadios localmente avanzados (III de Masaoka), es eficaz en la consecución de los objetivos planteados, ya que todos presentaron respuesta clínica y patológica al tratamiento, siendo ésta completa en 2 casos según confirmación del patólogo. En el caso del paciente en el que se practicó una resección incompleta, se adminis-

tró quimiorradioterapia adyuvante para intentar completar el control local y sistémico. Creemos que el tratamiento complementario con RT es discutible después de resección completa. Aunque teóricamente no sería necesario, decidimos administrársela a todos los pacientes debido a que los márgenes de seguridad en esta cirugía son mínimos y a que cuando se obtiene una respuesta casi completa a la QT (mayor del 95%), la persistencia de tumor se manifiesta como nidos celulares, de incierto comportamiento biológico. El riesgo teórico de una recidiva local en una resección parcial o aparentemente completa con márgenes quirúrgicos mínimos nos llevó a aplicar RT en estos casos.

Recientemente se han comenzado a emplear algunas nuevas alternativas para los tumores que presentan expresión para los receptores de somatostatina.^{6,7} Uno de nuestros pacientes con respuesta parcial (p. No. 4) presentó recidiva local temprana y fue tratado con taxol y carboplatino, y análogos de somatostatina, encontrándose vivo después de 52 meses, por ello creemos que el empleo de esta terapéutica debería ser tomada en cuenta como una buena alternativa en estas situaciones.

De acuerdo con los reportes de la literatura se acepta que el criterio pronóstico más significativo es el estadio de Masaoka,² aunque en algunas publicaciones se menciona que el subtipo histológico del tumor y el índice de Karnofsky del enfermo pueden influir también.⁸ Algunos biomarcadores séricos como el CYFRA21-1 han sido correlacionados con progresión de la enfermedad.⁹

En la serie de paciente estudiados, el tratamiento multimodal logró un adecuado control local en 3 pacientes y una supervivencia media de 44 meses que se compara favorablemente con otras series publicadas. No existió mortalidad quirúrgica ni morbilidad importante.

Nosotros concluimos que el tratamiento multimodal del carcinoma tímico en estadio localmente avanzado puede ser una alternativa segura en equipos experimentados que puede aportar un buen control local y un beneficio en la supervivencia de estos pacientes, además de ayudar a hacer una mejor valoración pronóstica y plantear las mejores alternativas de adyuvancia.

REFERENCIAS

1. Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, Basolo F, Fontani G, Angeletti A, Mussi A. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: Results of multimodality treatments. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1840-4.
2. Hsuan-Chih H, Eng YH, Chong JW, Li MS, Hui CC. Post-operative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognosis factors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 52(3): 801-805.
3. Rosai J, Sabin L. Histological typing of tumours of the thymus, 2nd ed. In: World Health Organization, Interna-

- tional Histological Classification of Tumours. New York. In: Springer. Berlin 1999: 9-14.
4. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar BSJ, Bains Y, Thomas CR. Thymic Carcinoma: State of the art Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59(3): 654-664.
 5. Detterbeck F, Parsons A. Thymic tumors. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(5): 1860-69.
 6. Lucchi M, Mussi A, Basolo F, Ambrogi MC, Fontani G, Angeletti CA. The multimodality treatment of thymic carcinoma. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 19 (2201) 566-569.
 7. Kurup A, Loehrer PJ Sr. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer* 2004; 6(1): 28-32.
 8. Ogawa K, Toita T, Uno T, Fuwa N, Kakinohana Y, Kama- ta M, Koja K, Kinjo T, Adachi G, Murayama S. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 2002; 94(12): 3115-9.
 9. Suzuki M, Ando S, Lida T, Fujisawa T, Kimura H. Multimodality therapy and significance of serum CY-FRA21-1 for thymic carcinoma. *Oncol Rep* 2005; 13(6): 1127-31.
 10. Macchiarini P, Chella A, Ducci F, Rossi B, Testi C, Bevilacqua G, Angeletti CA. Neoadjuvant chemotherapy, surgery, and prospective radiation therapy for invasive thymoma. *Cancer* 1991; 68(4): 706-13.
 11. Jacot W, Quantin X, Valette S, Khial F, Pujol JL. Multimodality treatment program in invasive thymic epithelial tumor. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(1): 5-7.
 12. Venuta F, Rendina EA, Pescarmona EO, De Giacomo T, Vegna ML, Fazi P, Flaishman I, Guarino E, Ricci C. Multimodality treatment of thymoma: a prospective study. *Am Thorac Surg* 1998; 66(3): 981-2.
 13. Lucchi M, Mussi A, Ambrogi M, Gunfietti A, Fontani G, Basolo F, Angeletti CA. Thymic carcinoma: a report of 13 cases. *EJSO* 2001; 27: 636-640.

