

Neoplasias epiteliales del timo

Patricio Santillán-Doherty, Luis Alfonso Martín del Campo González

El término timoma se refiere a una neoplasia poco común derivada de las células epiteliales del timo,¹ que representa alrededor del 30% de las masas de mediastino anterior en adultos.²

Las neoplasias epiteliales de timo se presentan en casi todas las edades (rango de 7 a 89 años), presentando un pico de incidencia entre los 55 y 65 años de edad.³ Son responsables de menos del 1% de los cánceres en el adulto, con una incidencia de 1 a 5 casos por millón de habitantes al año.⁴ Sin embargo, representan un problema clínico en el sentido de la sospecha, la evaluación diagnóstica y las decisiones terapéuticas.

No se conoce una etiología determinada, pero han sido propuestos como factores de riesgo la radiación previa y las infecciones por virus Epstein-Barr.⁵ También se ha observado correlación epidemiológica con la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1).³

Aproximadamente un tercio de los pacientes con neoplasias del timo se presentan con una masa asintomática de mediastino anterior, usualmente diagnosticada mediante radiografía de tórax. Otro tercio mostrará síntomas locales como tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis, disfagia, síndrome de vena cava o parálisis de nervio frénico. El último tercio presentará síndromes paraneoplásicos, mismos que serán discutidos más adelante.²

Para fines diagnósticos, las proyecciones radiográficas posteroanterior y lateral de tórax pueden confirmar la localización de masa en mediastino anterior.² Sin embargo, las radiografías de un paciente con timoma pueden ser normales.⁶

La tomografía computada de tórax con contraste es el estudio de imagen preferido, ya que puede definir invasión, calcificación y presencia de metástasis intratorácicas. La resección quirúrgica puede ser diagnóstica y terapéutica. Sin embargo, cuando no se planea retirar el tumor, será necesario realizar una biopsia.² Lo anterior, puede lograrse mediante toracoscopia, aguja gruesa o mediastinotomía anterior tipo Chamberlain, siendo la última recomendada por los autores en una revisión reciente.⁷

Previamente se han propuesto diversas clasificaciones histológicas para dichos tumores.⁸ En 2004, el Comité para Consenso de la Organización Mundial de la Salud propuso una clasificación para los tumores epiteliales del timo (**Cuadro I**), el cual se basa en la morfología de las células epiteliales, la organotipicidad y la población de linfocitos.⁹

De acuerdo a dicha clasificación, una revisión mostró que del total de tumores epiteliales evaluados, los tipos A, AB, B1, B2, B3 y carcinoma tímico representaron 9, 24, 14, 24, 15 y 15% respectivamente.¹⁰ Dicho sistema ha mostrado correlación con la invasividad, recurrencia, y sobrevida de los pacientes afectados.^{11,12}

El sistema más aceptado actualmente para la etapa-ficación tumoral es la clasificación de Masaoka¹³ (**Cuadro II**), mismo que ha demostrado ser predictor de mortalidad en casos de timoma.^{14,15} Otro sistema utilizado es el del grupo francés Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques (GETT)¹⁶ (**Cuadro III**), que demostró en una serie que la resección completa está significativamente asociada a la sobrevida.¹⁷

Se sabe que los timomas se relacionan con una alta incidencia de síndromes paraneoplásicos autoinmu-

Cuadro I.
Características de los tumores epiteliales del timo de acuerdo a la clasificación histológica de la OMS.

Tipo	A	AB	B1	B2	B3	Carcinoma
Forma de células epiteliales	Fusiforme	Fusiforme/poligonal	Poligonal	Poligonal	Poligonal	
Atipia de células epiteliales	Mínima	Mínima	Mínima	Poca	Moderada	Alta
Linfocitos	Pocos	Moderados	Abundantes	Moderados	Pocos	Muy pocos
Organotípico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No

Fuente: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: WHO classification of tumours, 2nd ed. IARC Press, Lyon, 2004, pp.145-197.

Cuadro II.
Sistema de estadificación de Masaoka.

Estadio	Extensión
	Tumor macroscópicamente encapsulado, sin invasión capsular microscópica
II	Invasión macroscópica del tejido adiposo circundante o pleura mediastinal Invasión microscópica de la cápsula
III	Invasión macroscópica de los órganos vecinos
IVa	Metástasis pleurales o pericárdicas
IV b	Metástasis linfáticas o hematógenas

Fuente: Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.

nes.¹⁸ Aproximadamente 30% de los pacientes con miastenia grave tienen un timoma asociado, teniendo la mayoría del resto hiperplasia tímica.¹⁹ Existen otras condiciones asociadas que afectan la morbilidad y mortalidad, como la hipogammaglobulinemia adquirida, aplasia eritrocítica, dermatiomiositis, enfermedad inflamatoria intestinal, anemia perniciososa, esclerodermia, artritis reumatoide y amiloidosis.²⁰

El tratamiento ideal es la resección completa del tumor, además de una timectomía total.^{7,15} Usualmente se realiza esternotomía media como procedimiento de elección, ya que se han observado mayor tasa de recurrencias después de timectomía parcial.² Se ha utilizado también la resección toracoscópica y el abordaje quirúrgico con sistemas robotizados.⁷

La terapia con radiación se considera en pacientes con enfermedad no resecable, en casos de resección incompleta, o en casos de resección completa de timoma invasor o carcinoma tímico. La quimioterapia se lleva a cabo en pacientes con enfermedades en estadio III/IV de Masaoka no resecable, así como pacientes con enfermedad pleural o extra-torácica.² En la actualidad se utiliza en forma común la terapia con cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida.²¹

Las neoplasias epiteliales del timo constituyen un grupo poco frecuente de tumores con problemas de clasificación clínica y sobre todo histopatológica, por lo que es importante lograr consenso sobre su manejo diagnóstico y terapéutico mediante el intercambio de información tanto nacional como internacionalmente. A esto responde la reciente conformación del Grupo Internacional de Interés en Malignidades del Timo (ITMIG por sus siglas en inglés) que ha nacido gracias al apoyo de la Fundación para la Investigación del Timo (Thymic Research Foundation, thymic.org). Iniciativas como ésta seguramente redundarán en beneficio del conocimiento de este complejo problema médico.

Referencias

1. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008; 55: 17-28.

Cuadro III.
Sistema del Groupe d'Etudes des Tumeurs Thymiques para estadificación de timomas.

Clasificación	Descripción
Etapa IA	Encapsulado, resección completa
Etapa IB	Resección macroscópica completa, pero sospecha de adhesiones mediastinales o potencial invasión capsular
Etapa II	Tumor invasivo, resección completa
Etapa IIIA	Tumor invasivo, resección sub-total
Etapa IIIB	Tumor invasivo, sólo se realiza biopsia
Etapa IVA	Metástasis supraclaviculares o pleurales
Etapa IVB	Metástasis distantes

Fuente: Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991;5:124-131.

2. Casey E, Kiel P, Pharm D, Loehrer P. Clinical management of thymoma patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 457-473.
3. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, et al. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax* 1993; 48: 632-7.
4. Rosado-de-Christenson M, Strollo D, Marom E. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 409-431.
5. Leyvraz S, Henle W, Chahinian AP, et al. Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1296-9.
6. Rosado-de-Christenson M, Strollo D, Marom E. Imaging of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 409-431.
7. Kaiser L. Surgical treatment of thymic epithelial neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 475-488.
8. Rea F, Marulli G, Girardi R, Bortolotti L, Favaretto A, Galligioni A, Sartori F. Long-term survival and prognostic factors in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(2): 412-8.
9. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: *WHO classification of tumours*. 2nd ed. IARC Press, Lyon, 2004: 145-197.
10. Dettnerbeck FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 2328-34.
11. Kondo K, Yoshizawa K, Tsuyuguchi M, Kimura S, et al. WHO Histologic Classification is a Prognostic Indicator in Thymoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1183-8.
12. Chen G, Marx A, Chen W, Jiang Y, Puppe B, Stroebel P. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002; 95: 420-29.
13. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-92.
14. Kim D, Yang W, Choi S, Kim K, Chung K. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization Schema for the classification of thymic epithelial tumors. A clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 2005; 127: 755-61.
15. Kondo K, Monden Y. Therapy for Thymic epithelial tumors: A clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 878-85.
16. Gamondes JP, Balawi A, Greenland T, et al. Seventeen years of surgical treatment of thymoma: Factors influencing survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 124-131.

17. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 376–81.
18. Okumura M, Hiroyuki S, Masato M, Masayoshi I, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56: 10-16.
19. Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, Takeuchi Y, Shiono H, Inoue M, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: A study of 146 consecutive tumors. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 103–10.
20. Wick M. Prognostic factors for thymic epithelial neoplasms, with emphasis on tumor staging. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008; 22: 527–542.
21. Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998; 129: 100–4.