

## **Carcinoma tímico en un adulto**

### Thymic carcinoma in an adult

Dr. Ernesto Arias Beatón<sup>1\*</sup>

Dra. Martha Beatriz Arias Beatón<sup>2</sup>

Dra. Nancy Nuri Munder Despaigne<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Policlínico Docente “Armando García Aspuru”, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [ernesto.arias@infomed.sld.cu](mailto:ernesto.arias@infomed.sld.cu)

#### **RESUMEN**

Se presenta el caso clínico de un paciente de 50 años de edad, quien acudió a la consulta de Oncología del Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba, por presentar un tumor tímico de 4 meses de evolución. Se le realizó timectomía y linfadenectomía mediastinal, así como una biopsia que indicó la presencia de carcinoma tímico de tipo linfoepitelioma (II) de alto grado de malignidad, estadio IVA; por tal razón se decidió efectuar tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Debido a la persistencia del tumor se planificó la segunda línea de quimioterapia, pero el paciente falleció.

**Palabras clave:** carcinoma tímico; timectomía; linfadenectomía mediastinal; quimioterapia; radioterapia.

## **ABSTRACT**

The case report of a 50 year-old patient is presented who visited the Oncology department of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba, due to a 4 months thymic tumor. A thymectomy and mediastinal lymphadenectomy were carried out, as well as a biopsy which indicated the presence of thymic carcinoma, type II lymphoepithelioma of high degree of malignancy, stage IV A; for such a reason it was decided to carry out a treatment with chemotherapy and radiotherapy. Due to the tumor persistence the second chemotherapy line was planned, but the patient died.

**Key words:** thymic carcinoma; thymectomy; mediastinal lymphadenectomy; chemotherapy; radiotherapy.

Recibido: 07/03/2018

Aprobado: 24/09/2018

## **Introducción**

Un tumor epitelial tímico que muestra claramente atipia citológica y características histológicas que ya no son específicas del timo, se conoce como carcinoma tímico o timoma de tipo C. Estos son tumores relativamente poco frecuentes y juntos representan entre 0,2 y 1,5 % de todas las neoplasias malignas. Los carcinomas tímicos constituyen solamente 0,06 % de todas las neoplasias tímicas y son típicamente invasivos, con un mayor riesgo de recaída y muerte. La mayoría de los pacientes que presentan estos tumores tienen entre 40 y 60 años de edad. Se desconocen sus características etiológicas y en alrededor de 50,0 % de los afectados los carcinomas tímicos se detectan por casualidad a través de una radiografía simple de tórax. Generalmente, los timomas y carcinomas tímicos (90,0 %) se presentan en el mediastino anterior.<sup>(1)</sup>

La evidencia *a priori* implica la infección viral por Epstein–Barr como un factor de riesgo del carcinoma tímico e incluye, el aislamiento de genomas virales defectuosos en el carcinoma tímico. Se piensa que este agente infeccioso puede romper la latencia del virus de Epstein–Barr (EBV) y provocar su reactivación, así como un aumento en los niveles de anticuerpo, lo cual trae consigo la progresión maligna de células infectadas como aquellas del timo. Pueden existir diferencias geográficas en este fenómeno y analogía con el EBV asociado al cáncer de nasofaringe.

Ahora bien, el EBV se asocia específicamente al carcinoma tímico del tipo linfopitelioma en los individuos jóvenes, descendientes asiáticos. La integración celular de dicho virus en el cáncer tímico es rara, debido a que los carcinomas de nasofaringe linfopiteliales surgen de la faringe primitiva y pueden presentarse en pacientes más jóvenes, lo cual aumenta la posibilidad de que el citado virus cause el carcinoma tímico solo en las personas que se infectan a una temprana edad; sin embargo, los datos son limitados y no se puede confirmar si la incidencia aumenta en los países asiáticos.<sup>(2)</sup>

Teniendo en cuenta la baja frecuencia del carcinoma tímico en Cuba y en el mundo, los autores decidieron presentar este caso clínico en aras de mejorar la supervivencia global y la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con dicha enfermedad.

## **Caso clínico**

Se presenta el caso clínico de un paciente de 50 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial y asma bronquial, para lo cual llevaba tratamiento regular. Refirió que hace aproximadamente 4 meses comenzó a presentar dolor retroesternal de ligera intensidad, que se incrementaba con la tos y se aliviaba espontáneamente, acompañado de disnea que aumentaba al realizar esfuerzo físico, además de cansancio fácil y anorexia; por esa razón ingresó en el Servicio de Cirugía del Hospital General Docente “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” donde se le realizó una tomografía axial computarizada que mostró la presencia de un tumor en el mediastino.

- Examen físico

- Cuello: adenopatía en región supraclavicular izquierda de aproximadamente 3 a 5 cm de consistencia dura y elástica, de superficie lisa, poco movable.

- Exámenes complementarios

- Hemograma completo

Hemoglobina: 11,2g/dL; hematocrito: 0,38l/L; leucocitos: 6,0/ 10<sup>9</sup>/L; plaquetas: 200/ 10<sup>9</sup>/L.

Glucemia: 4,8 mmol/L

- Estudios de función hepática

Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): 47,5 U/L; Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO): 13,0 U/L; BILT: 20,8 µmol/L; BILD: 3,6 µmol/L; BILI: 17,7 µmol/L

- Estudios de función renal

- Creatinina: 89 µmol/L

- Filtrado glomerular: 120,56 ml/min

- Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax endovenoso: en los cortes tomográficos practicados se observaron imágenes hipodensas de densidad variable que oscilaban entre 14 y 69 UH y se extendían hacia todo el mediastino superior y medio, las cuales desplazaban a la tráquea y estructuras del mediastino hacia la derecha, con aspecto de paquetes de adenopatías que medían aproximadamente 106 /61 mm. Existía buena permeabilidad bronquial bilateral e hígado isodenso.

- Ecocardiografía: disfunción diastólica grado I. Excelente contractilidad.

- Radiografía simple de tórax: ensanchamiento del mediastino medio e inferior sin alteraciones pleuropulmonares.

- Ultrasonido abdominal: normal.

- Descripción del acto quirúrgico: tumor tímico que infiltraba pleura mediastínica izquierda y grandes vasos con adenopatías mediastínicas altas, por lo cual se realizó timectomía y linfadenectomía mediastínica alta.

Se hizo biopsia que indicó la presencia de un carcinoma tímico de tipo linfopitelioma (tipo II) de alto grado de malignidad.

Nuevamente se realizó TAC de tórax endovenoso que mostró hilos de sutura metálica relacionados con la cirugía. Imagen hiperdensa de 60 /36 mm, no homogénea, con densidades que oscilaban entre 37 y 42 UH en mediastino anterior superior izquierdo y contornos ligeramente irregulares. Lesiones inflamatorias en segmento basal anterior izquierdo. Nódulo calcificado en segmento basal posterior izquierdo. Evolutivamente persistía imagen tumoral a nivel del timo de 80/ 25 mm, densidad variable que alcanzó 75 UH, áreas de necrosis intratumorales en íntimo contacto con el cayado aórtico; se extendía hacia la izquierda y presentaba contornos irregulares. Bronquios permeables. No adenopatías mediastinales. Engrosamiento pleural a predominio izquierdo. Hígado isodenso en los cortes practicados. Bazo normal. Suprarrenales normales. Puntos de sutura a nivel del tórax por intervención quirúrgica previa.

Ultrasonido abdominal: normal

Se decidió realizar quimioterapia basada en el esquema ADOC (cisplatino, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida) y radioterapia 56 G a mediastino anterior y medio. Posteriormente, se planificó segunda línea de quimioterapia basada en el esquema VIP, del cual se le administró un solo ciclo, puesto que el paciente falleció.

## **Comentarios**

Según Cameron et al,<sup>(3)</sup> la clasificación histológica del carcinoma tímico fue propuesta por Levine y Rosai; posteriormente revisada por Suster y Rosai. Los tumores son clasificados generalmente como de bajo o alto grado. Los primeros incluyen los

carcinomas de células escamosas, mucoepidermoide y basaloide; los segundos, linfopitelioma, tumores de células pequeñas, indiferenciado, sarcomatoide y de células claras. Aunque la clasificación histológica del carcinoma tímico fue diseñada para ser descriptiva, se han realizado correlaciones con el pronóstico. Por ejemplo, los tumores de bajo grado pueden tener un curso clínico más favorable (tasa media de supervivencia de 25,4 meses en más de 6,6 años) comparado con malignidades de alto grado (supervivencia media de solo 11,3 en 15,0 meses).

En aproximadamente 40 % de los pacientes, las masas del mediastino son asintomáticas y descubiertas incidentalmente a propósito de un estudio imagenológico del tórax rutinario; 60 % de ellos presentan los síntomas relacionados con la compresión o la invasión directa de estructuras mediastinales adyacentes o los síndromes paraneoplásicos. Aquellos asintomáticos son más propensos a tener lesiones benignas y se considera que quienes tienen síntomas albergan más a menudo malignidades. Al respecto, Cameron et al<sup>(3)</sup> refieren que Davis et al encontraron en su estudio que 85 % de los pacientes con tumores malignos eran sintomáticos y solo 46 % de quienes tenían neoplasias benignas presentaron síntomas identificables.

Yu y Riely<sup>(4)</sup> refieren que los síntomas clínicos más comunes son respiración corta, tos, dolor torácico, molestias a la deglución, pérdida de peso, abotagamiento facial y dilatación venosa del cuello (síndrome de la vena cava superior). Los síndromes paraneoplásicos son casi exclusivamente del timoma.

El diagnóstico sistemático incluye rayos x de tórax, conteo sanguíneo, gonadotropina coriónica sérica (b-HCG), alfafetoproteína (AFP), estudios tiroideos apropiados, tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) opcional, resonancia magnética por imágenes opcional tórax/cardíaca y pruebas funcionales respiratorias. El resultado de la inmunohistoquímica en los carcinomas tímicos muestra una positividad de los CD5 y una sobreexpresión CD117 (C-kit) de 86 %; el HER2 y el BCL2 se sobreexpresan más que en el timoma y la sobreexpresión EGF es común. Respecto a la citogenética se producen alteraciones en los cromosomas 6p21,3 (el sitio MHC), 6q25/ 2-3 y los carcinomas tímicos ganan los cromosomas 1q, 17q, 18 y pierden 3p, 6, 16q, 17p.

Cabe destacar que el sistema de estadificación Masaoka es el más comúnmente usado y una alternativa es el sistema de estadificación TNM. Vieira et al,<sup>(5)</sup> concuerdan con la estadificación de Masaoka-Koga-ITMIG I: macroscópicamente encapsulado y ausencia de invasión capsular microscópica (supervivencia a 5 años: 95 a 100 %); II: invasión macroscópica del tejido adiposo alrededor del tumor o de la pleura mediastinal, invasión microscópica capsular (supervivencia a 5 años: 70-95 %); III: invasión macroscópica de órganos adyacentes, grandes vasos, pulmones (supervivencia a 5 años: 50 a 56 %); IV: diseminación pleural o pericárdico (IVA ) o metástasis a distancia (IVB) (supervivencia a 5 años: 11 %). La clasificación de Masaoka está determinada por imágenes preoperatoria e intraoperatoria para la impresión y por los resultados patológicos obtenidos durante la resección tumoral. El pronóstico de los tumores tímicos es variable. Por otro lado, cuando los factores pronósticos desfavorables están presentes, la tasa de supervivencia es generalmente inferior a 1 año. Existe dificultad para caracterizar los tumores del timo en cuanto a su potencial maligno, especialmente los de bajo grado (por ejemplo, A- B1 OMS), con apenas 48,8 % de concordancia diagnóstica del interobservador. La clasificación Suster y Morón es la más utilizada por su viabilidad y reproducibilidad.

Los miembros del panel de la Red Nacional Integral del Cáncer concuerdan en que los pacientes con carcinoma tímico completamente resecados (R0) tienen una supervivencia superior a 5 años (60 %) con respecto a aquellos que son resecados de manera incompleta o irresecables. Así, la conducta a seguir depende de la magnitud de la resección. Los pacientes con carcinoma tímico tienen un alto riesgo de enfermedad recurrente; por tanto, después de la extracción del carcinoma tímico la atención en el periodo posoperatorio incluye radioterapia con quimioterapia o sin ella, lo cual depende de la integridad o de la completa resección.

Al respecto, un reciente estudio sugiere que para los carcinomas tímicos la terapia adyuvante puede ser innecesaria en estadios tempranos; sin embargo, para los irresecables o metastásicos, la quimioterapia con radioterapia o sin ella es recomendada. Para los pacientes con carcinomas tímicos irresecables se sugiere una dosis definitiva de 60 a 70 Gy. En el tratamiento adyuvante se aconseja una dosis de 45 a 50 Gy para los márgenes estrechos y 54 Gy para márgenes de resección

microscópicamente positivos. Además, se recomienda una dosis total de 60 Gy o más (1,8–2 Gy/fracción por día) para los pacientes con enfermedad residual posoperatoria. Desafortunadamente la quimioterapia no resulta muy efectiva para tratar los carcinomas tímicos; por tanto, la combinación carboplatino/paclitaxel es la más sugerida. Se plantea que el régimen ADOC (cisplatino, doxorubicina, vincristina, y ciclofosfamida) es también efectivo, pero más tóxico que el carboplatino/paclitaxel. Después de la quimioterapia de inducción se recomendada evaluar al paciente para, cuando la enfermedad está localmente avanzada, realizar cirugía.

La radioterapia posoperatoria puede ser considerada después de la resección quirúrgica de un tumor primario y una metástasis aislada. Pacientes con enfermedad irresecable pueden recibir radioterapia con quimioterapia o sin ella. Para aquellos con metástasis solitaria o pleural ipsilateral las opciones incluyen quimioterapia de inducción o cirugía. Después del tratamiento primario de los pacientes con enfermedad resecable, los miembros del panel acordaron que si hay recurrencia del carcinoma tímico se debe incluir en el seguimiento la realización de rayos x de tórax cada 6 meses, durante 2 años y luego anualmente por 5 años. El S-1 (un fluorouracilo bucal) parece ser activo en pacientes con carcinoma tímico. La terapia diana (sunitinib, sorafenib) puede ser útil para pacientes con mutaciones c-Kit; sin embargo, estas mutaciones son raras en los carcinomas tímicos (menos de 10 %). Los pacientes con timomas no tienen mutaciones c-Kit.<sup>(6)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Instituto Nacional del cáncer. Tratamiento del timoma y carcinoma tímico (PDQ®) – Versión para profesionales de salud. [citado 9/12/2014]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/timoma/pro/tratamiento-timoma-pdq>
2. Loehrer Patrick J, Wick Mark R, Badve Sunil. Thymoma and thymic carcinoma. In: Raghavan Derek, Blanke Charles D, Johnson David H, Moots Paul L, Reaman Gregory H, Rose Peter G, et al. Textbook of uncommon cancer. 4 ed. New Jersey: Hoboken; 2012. p. 279-301.



3. Cameron Robert B, Loehrer Patrick J, Lee Percy P. Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita, Hellman, Rosenberg's. Cancer. Principles and practice of oncology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 560-9.
4. Yu Helena J, Riely G. Thymoma and thymic carcinoma. Thoracic malignancies; Pocket Oncology Notebook. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer; 2014. p. 136-7.
5. Vieira Farias Nivaldo N, William William C, Maluf Fernando C, Buzaid A. Timoma y carcinoma tímico. Manual de Oncología Clínica (MOC). Sao Paulo: Centro Oncológico "Antonio Ermirio de Moraes"; 2015.
6. Ettinger DS, Riely GJ, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney IT, et al. Thymomas and thymic carcinomas. Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN. 2013 [citado 05/04/2017]; 11(5). Disponible en: <http://www.jnccn.org/content/11/5/562.full.pdf+html>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).