

I/263/95
original

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Grupo de Cirugía de Tórax y Neumología

**CARCINOMA TIMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE CANCEROLOGIA 1990-1994**

CARLOS SALDARRIAGA HENAO

**Trabajo presentado para obtener el título de
Especialista en Cirugía de Tórax**

ASESORES: Dr Camilo Schrader F. M.D.
Jefe Cirugía de Tórax
Instituto Nacional de Cancerología.
Dra Maritza Rey Pinzón. M.D.
Epidemiología. I.N.C.

Santa Fé de Bogotá D.C., Marzo de 1995

RESUMEN

Se presentan ocho casos de carcinoma tímico tratados en el Instituto Nacional de Cancerología entre 1978 y 1994. Hubo siete hombres y una mujer con una edad promedio de 43.8 años.

De acuerdo con la clasificación de Masaoka, tres pacientes (37.5%) eran estado III, dos pacientes (25%) estado IVa y tres pacientes (37.5%) estado IVb. Los subtipos patológicos incluyeron: tres (37.5%) linfoepiteliomas, dos (25%) carcinoides, dos (25%) escamocelulares y un (12.5%) indiferenciado.

Dos pacientes fueron manejados con cirugía y radioterapia, cuatro recibieron radioterapia, un paciente falleció antes de recibir tratamiento y otro rechazó cualquier tipo de manejo.

Tres pacientes (37.5%) presentaron recaída en forma de metástasis a distancia. Dos recibieron radioterapia y los tres quimioterapia, todos están vivos a 11, 12 y 28 meses. Hasta la fecha, cinco pacientes (62.5%) están vivos, con un tiempo promedio de seguimiento de 39 meses.

Hubo dos muertes (25%) dentro del estudio. Un paciente murió después de la biopsia por tru-cut y el otro paciente murió a los 16 meses del diagnóstico.

El enfoque actual del carcinoma tímico incluye obtener el diagnóstico histológico y proceder con el tratamiento indicado. Es de esperar que el manejo multidisciplinario produzca un impacto en la supervivencia de estos pacientes. Se necesita acumular una mayor experiencia clínica con esta neoplasia para establecer un protocolo definitivo de tratamiento.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	i
TABLA DE CONTENIDO	ii
LISTA DE TABLAS	iii
1. INTRODUCCION	5
2. MARCO TEORICO	7
3. JUSTIFICACION	16
4. OBJETIVOS	17
4.1. OBJETIVO GENERAL.....	17
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
5. MATERIALES Y METODOS	18
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSION.....	25
8. CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
ANEXO	33

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Distribución por grupos de edad.

TABLA 2. Descripción de ocho pacientes con carcinoma tímico.

1. INTRODUCCION

Los carcinomas tímicos son tumores raros del mediastino anterior. Contrario a los timomas, estos tumores son histológicamente malignos, con un curso clínico que tiende a ser mucho más agresivo.

Pueden clasificarse en dos grandes grupos así:

1. Carcinomas Neuroendocrinos.
2. Carcinomas Tímicos propiamente dichos.

En el primer grupo se encuentran dos lesiones epiteliales que tienen su origen en células neuroendocrinas: el carcinoide tímico y el carcinoma de pequeña célula.

El carcinoide tímico demuestra marcadores neuroendocrinos en los estudios de inmunohistoquímica. Más del 75% de los pacientes son hombres y en la mayoría de los casos tienen síntomas constitucionales destacándose el síndrome de Cushing y otras manifestaciones paraneoplásicas endocrinas. Localmente son agresivos y se manifiestan con dolor, disnea y obstrucción venosa. Los Rayos X de tórax y la tomografía permiten la evaluación del compromiso local y la clasificación de acuerdo al sistema de Masaoka. Se

han descrito metástasis óseas, suprarrenales y a piel. El tratamiento ideal es la cirugía. El papel de la radio y/o quimioterapia aún no se ha definido.

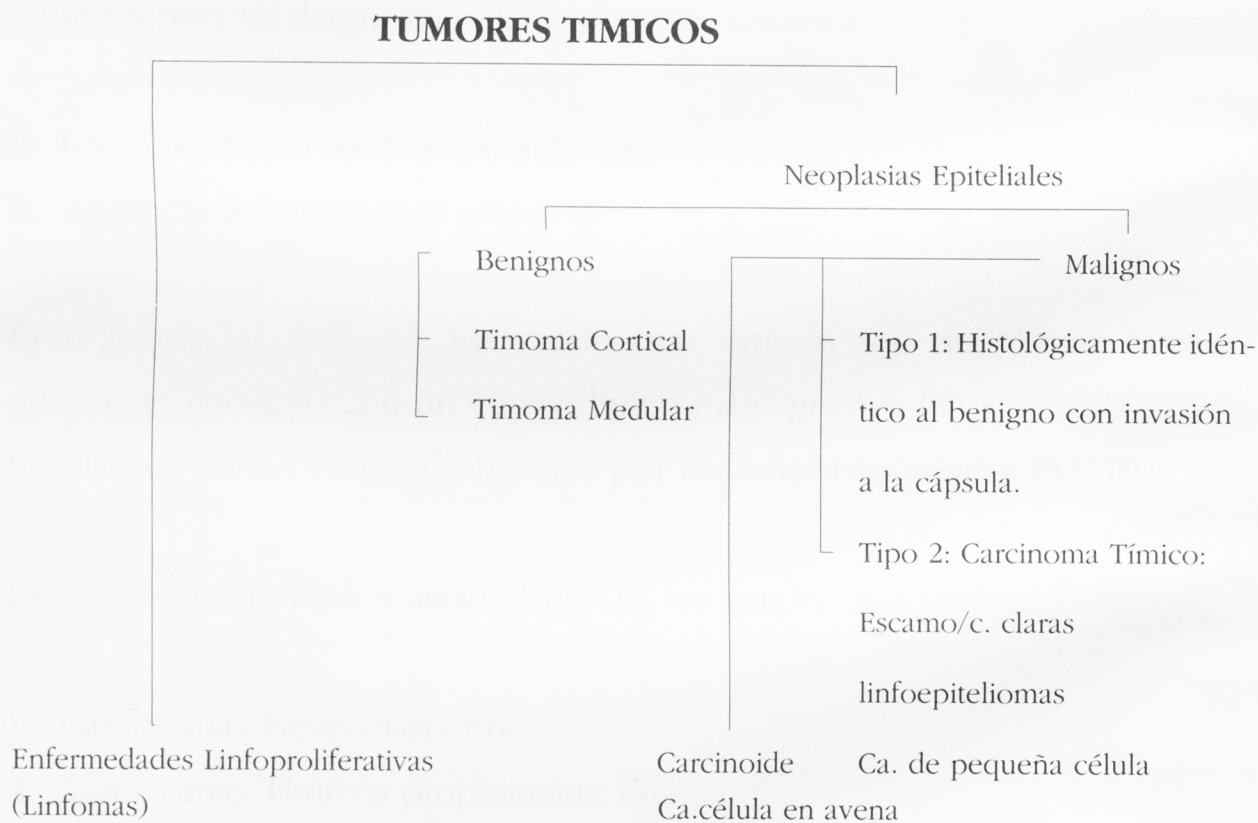
El carcinoma de pequeña célula es aún más raro. Su comportamiento es muy agresivo y hace metástasis en forma diseminada. El tratamiento de elección es la quimioterapia y radioterapia para quienes responden completamente.

Los carcinomas tímicos propiamente dichos, son un pequeño grupo de neoplasias del cual se tienen varios reportes en la literatura. Se destacan el carcinoma escamocelular y el linfo epitelioma, este último relacionado con el virus de Epstein-Barr. Para el primero, el tratamiento es la cirugía y radioterapia, para el segundo, la radioterapia.

En el Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Cirugía de Tórax, se han presentado diversos tumores tímicos. Su diagnóstico, manejo y seguimiento motivan este estudio descriptivo tomando exclusivamente los casos de carcinoma tímico presentados durante el período comprendido entre el primero de Enero de 1990 y el treinta y uno de Diciembre de 1994. El pronóstico será analizado de acuerdo a los diferentes tipos histológicos y se describirá la ocurrencia de invasión tumoral locoregional y los sitios de recurrencia.

2. MARCO TEORICO

Los tumores tímicos surgen casi exclusivamente en el mediastino anterior y en los adultos constituyen el 47% de las masas de dicho compartimiento (1,2):



Con base en su apariencia histológica, inmunohistoquímica y biología, pueden dividirse en dos categorías: Timomas y Carcinomas Tímicos (3); ambos grupos hacen parte de las Neoplasias epiteliales del Timo, puesto que expresan polipeptidos de citoqueratina asociados con desmoplaquinas (4,5).

Para la estadificación de estos tumores, la mayoría de autores sigue el sistema diseñado por Masaoka y colaboradores (6), el cual se basa en la presencia o ausencia de invasión macro o microscópica de la capsula y la presencia o ausencia de metástasis distales; se describen cuatro estados (Anexo). Una estadificación clínica puede hacerse con base en los estudios imagenológicos evaluando el tumor a nivel local y la presencia o no de metástasis. La clasificación definitiva se hará una vez se conozca el análisis histopatológico del espécimen.

En 1982, Snover, Levine y Rosai (7) crean el término: Carcinoma Tímico y sugieren para su diagnóstico, los siguientes criterios:

1. Localización en mediastino anterior.
2. Ausencia de otro tumor primario.

Contrario a los timomas, los carcinomas tímicos son neoplasias histológicamente malignas con un curso clínico más agresivo (8) y su diagnóstico histológico definitivo puede hacerse por Inmunohistoquímica (5,9,10).

De acuerdo con Wick y asociados (11), los carcinomas tímicos incluyen:

1. Carcinomas Neuroendocrinos.
2. Carcinomas Tímicos propiamente dichos.

CARCINOMA NEUROENDOCRINO DEL TIMO

Dos tumores son descritos en esta categoría: carcinoide tímico y carcinoma de pequeña célula. Estas lesiones pueden ser variantes histológicas del mis-

mo tipo celular; de hecho, se han descrito surgiendo simultáneamente en el mismo paciente (1,12,13). Sin embargo, la mayoría de autores, los consideran dos tumores separados. Aunque no se discuten sus propiedades neuroendocrinas, actualmente el origen celular de ambas neoplasias se cuestiona: consideradas inicialmente originarias de las células de Kulchitsky, hoy en día varios reportes (9,13,14) apoyan su embriohistogénesis a partir de células D endodérmicas del sistema endocrino intestinal.

CARCINOIDE TIMICO

Aunque los tumores neuroendocrinos del timo fueron descritos en 1956, su significado verdadero no fué reconocido hasta 1972 (4,15).

Al microscopio de luz, sus células son pequeñas, de forma regular, con núcleo oval o redondo. Su citoplasma es acidófilo y finamente granular. Se disponen en un patrón organoide con formación de cuerdas, festones y rosetas. En el centro de grupos tumorales se encuentran focos de necrosis y calcificación. Los gránulos neurosecretorios densos, dentro de procesos citoplásmicos, se identifican con el microscopio electrónico (1,4).

Estudios de inmunohistoquímica, demuestran marcadores panneuroendocrinos tales como: cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuron-específica, además, neuropeptido, serotonina y ACTH. Citoqueratinas y desmoplaquinas son invariablemente demostrables, lo cual corrobora su clasificación como neoplasias epiteliales (5).

Clínica: más del 75% de los pacientes son hombres (1,16), con una edad promedio de presentación en la cuarta década de la vida. Una tercera parte de los pacientes es asintomática y el diagnóstico se hace durante una radiografía de tórax de rutina (1,4). El 70% tendrán síntomas constitucionales, locales ó ambos, el más común es síndrome de Cushing (1,4,16). Otras manifestaciones endocrinas paraneoplásicas incluyen: secreción inadecuada de ADH, hiperparatiroidismo y neoplasia endocrina múltiple tipo I (1,4,16). Hasta ahora, no se ha descrito la asociación con síndrome Carcinoide (1,16). Algunos autores sugieren que la presencia de endocrinopatías es un factor de muy mal pronóstico (1,12,16).

Puesto que estos tumores son localmente agresivos, dolor a nivel de la pared torácica anterior, disnea y obstrucción de la vena Cava Superior, son comunes. Ocasionalmente, fatiga, fiebre y sudoración nocturna, están presentes. Se ha reportado la asociación con polimiositis, osteoartropatía hipertrófica y pericarditis (16).

Radiológicamente puede ser indistinguible del timoma (4), pero calcificaciones finas punteadas son vistas con frecuencia. Una masa sólida y lobulada se identifica en tumores localmente sintomáticos. En pacientes con endocrinopatías el tumor puede ser pequeño y no se identifica con placas simples, una escanografía de tórax puede demostrar la lesión insospechada (1). Además, la tomografía, puede mostrar la infiltración local y el compromiso de estructuras vecinas, para así establecer el estadio clínico del tumor.

En el control postoperatorio, la escanografía identifica la evidencia de recurrencia no vista en radiografías simples (1). La Resonancia Magnética es

un excelente estudio para visualizar las relaciones de tumores tímicos masivos con los grandes vasos, el corazón y el hilio pulmonar (4).

Al momento del diagnóstico, una tercera parte de los pacientes tienen metástasis óseas (1,4,16), por lo tanto se debe practicar una gammagrafía ósea una vez se establezca la histología de la lesión. Metástasis a piel, glándula suprarrenal y nódulos linfáticos, han sido descritas (16).

Tratamiento: Aunque el tratamiento es intentar la resección completa, estos tumores tienden a ser localmente invasivos, localmente recurrentes y resistentes a la radioterapia (4).

Hasta ahora, la radio y quimioterapia adyuvante no han probado ser útiles para estos pacientes (1,4,12), sin embargo, algunos autores recomiendan la radioterapia postoperatoria (16) puesto que el comportamiento de esta lesión es incierto y las recurrencias pueden ocurrir aún años después de la cirugía inicial.

De acuerdo con Wick y cols. 75% de los pacientes con carcinóide tímico desarrollan metástasis o recurrencia local, pero a menudo, después de un intervalo prolongado aparentemente libre de enfermedad. Incluso, la supervivencia promedio, desde el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica, ha sido reportada como 3 años (17).

El carcinóide tímico es un tumor de grado intermedio de malignidad y su curso clínico puede ser prolongado a pesar de la evidencia de metástasis.

CARCINOMA DE PEQUEÑA CELULA

Esta variedad de tumor neuroendocrino del timo es rara, solo unos pocos casos han sido reportados (1). Debe excluirse la presencia de otro sitio primario (7), principalmente en el pulmón.

Histológicamente y al microscopio electrónico, este tumor recuerda carcinomas de pequeña célula que surgen en otros organos. Gránulos neurosecretorios densos y necrosis extensa, son facilmente demostrables. Areas diferenciadas de carcinoide pueden encontrarse en estas lesiones (1,12,13).

Su comportamiento es agresivo, hace metástasis en forma diseminada y a menudo está asociado con neoplasias endocrinas (NEM tipo I) (1).

El tratamiento consiste en quimioterapia con multiples drogas y radioterapia para los que responden completamente; como se usa actualmente para el carcinoma de pequeña célula del pulmón (1). Varios casos de remisión prolongada han sido reportados (13).

CARCINOMA TIMICO

Por muchas décadas, carcinomas localmente avanzados han sido reconocidos en el mediastino sin un sitio primario aparente. Inicialmente, se sospechó que surgieran de un tumor pulmonar o intraabdominal oculto. Recientemente la noción de que algunos de ellos son de origen tímico, ha ganado aceptación (4).

Los carcinomas tímicos son un pequeño grupo de tumores epiteliales con citología y arquitectura maligna característica. Actualmente se reconocen ocho subtipos:

1. Escamocelular.
2. Variedad linfoepitelioma.
3. Basaloide.
4. Mucoepidermoide.
5. Sarcomatoide.
6. Mixto: pequeña célula-indiferenciado-escamocelular.
7. Célula clara.
8. Indiferenciado.

Solamente el escamocelular y el linfoepitelioma son de importancia clínica, aún así, son raros. Hartmann y Cols, registraron menos de 100 casos descritos en la literatura (18).

CARCINOMA ESCAMOCELULAR

Es la variante más común de carcinoma tímico. Wick y asociados reportaron 14 pacientes vistos durante un período de 75 años en la Clínica de Mayo (11).

Es más común en hombres y afecta con mayor frecuencia personas en la sexta década de vida.

Es una lesión parcialmente encapsulada que se asemeja a un timoma invasivo, pero tiene una tendencia característica de comprometer nódulos hiliares, mediastinales y extenderse hacia la pleura, pulmones y pericardio (1,4). Más aún, metástasis distales usualmente están presentes. En la serie de Wick, 11 de 14 pacientes desarrollaron enfermedad extratorácica (11).

Histológicamente, recuerda un carcinoma escamocelular típico. Puede surgir de novo o desarrollarse en un timoma preexistente (1, 9). Localmente es agresivo. Los pacientes presentan pérdida de peso, fatiga, tos, dolor torácico, hemoptisis y obstrucción venosa.

La radiografía revela una masa en mediastino anterior.

El tratamiento es la resección quirúrgica siempre y cuando sea posible, pero aún con una resección completa, la radioterapia adyuvante está indicada, ya que la recurrencia local es frecuente (1, 4). Aún cuando el papel de la cirugía citoreductora es controvertido, la resección debe intentarse para disminuir la carga tumoral (9).

Quimioterapia combinada (cisplatino, vinblastina y bleomicina) ha sido planteada como una alternativa en pacientes con carcinoma tímico escamocelular recurrente o metastásico (1, 19).

El pronóstico es muy malo. En la serie de Wick (11), el tiempo promedio de supervivencia fué de 18 meses

CARCINOMA VARIEDAD LINFOEPITELIOMA

Esta neoplasia tiene características morfológicas idénticas a las de los linfoepiteliomas nasofaríngeos (1,4). Está compuesta de láminas sólidas de células epiteliales con núcleo abierto y citoplasma indistinto, mezcladas con prominentes infiltrados linfoides. El virus de Epstein-Barr ha sido asociado con estos tumores, como lo ha sido con linfoepiteliomas nasofaríngeos y de otras localizaciones (1, 4, 20, 21).

El tratamiento es la radioterapia, una vez el diagnóstico tisular sea obtenido. Dimery y Cols. reportaron un paciente tratado con quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino y prednisona) y radioterapia, con una respuesta inicial excelente (20). Sin embargo, el futuro papel de la quimioterapia en el tratamiento de los tumores linfoepiteliales del timo aún no está determinado (1).

3. JUSTIFICACION

El carcinoma tímico es un tumor muy raro; todas las series publicadas reportan un pequeño número de pacientes, la más grande fué descrita por Wick y asociados (11) con 20 pacientes, (14 escamocelulares y 6 de otros tipos), durante un período de 75 años.

En el Instituto Nacional de Cancerología, el Servicio de Cirugía Torácica, fué creado en el año de 1990, desde ese momento pasó a convertirse en centro de referencia para todo el país y del trabajo en conjunto con los Servicios de: Neumología, Patología, Oncología y Radioterapia, se han creado las pautas para el manejo, tratamiento y seguimiento de las neoplasias que interesan la Oncología Torácica. Dentro de este grupo de especialidades, el servicio de Patología, con el desarrollo de nuevas técnicas de Inmunohistoquímica, ha permitido el diagnóstico histológico definitivo de las neoplasias tímicas, aclarando su origen y permitiendo así, un manejo y enfoque adecuado.

Este trabajo descriptivo, el primero que de este tumor se realizará en nuestro medio, aportará un número de casos a la literatura y servirá como guía para el estudio diagnóstico, el enfoque terapéutico y la proposición de factores pronósticos que nos permitirán brindar un tratamiento eficaz a los pacientes afectados por esta patología, que aunque poco frecuente, se ha convertido en un desafío para la Oncología Torácica.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Describir los casos de Carcinoma Tímico, presentados en el Instituto Nacional de Cancerología entre el primero de Enero de 1990 y el treinta y uno de Diciembre de 1994.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Describir la frecuencia del Carcinoma Tímico, en el Instituto Nacional de Cancerología, en términos de edad de presentación, sexo, cuadro clínico, tipo histológico y tratamiento efectuado.
- b) Observar el comportamiento del Carcinoma Tímico en cuanto a sobrevida, recaída y período libre de enfermedad según tipo histológico y estado clínico.
- c) Observar la efectividad de la terapia aplicada en el Instituto Nacional de Cancerología para el Carcinoma Tímico.
- d) Describir factores pronósticos en el Carcinoma Tímico.

5. MATERIALES Y METODOS

El estudio realizado fué un estudio descriptivo de casos de carcinoma tímico, para el cual se revisaron los archivos de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología desde Enero de 1978 hasta Diciembre de 1994.

Se revisaron 37 historias clínicas; se excluyeron 16 timomas, 11 pacientes con tumores de histogénesis diferente a la del carcinoma tímico y dos pacientes con carcinoma tímico tratado por fuera del Instituto Nacional de Cancerología antes de 1990. Ocho pacientes llenaron los criterios de inclusión, todos ellos diagnosticados en los últimos cinco años del estudio.

De las historias clínicas se obtuvo la siguiente información: sexo, edad al momento del diagnóstico, presencia de: disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis, síndrome de vena cava superior y síndrome paraneoplásico, fecha de diagnóstico, clasificación clínica y patológica según el sistema de Masaoka, histología tumoral, fecha de la cirugía, tipo de cirugía, tipo de biopsia, esquema de radioterapia, esquema de quimioterapia, recurrencia local, metástasis a distancia, fecha de recaída, fecha último control, fecha de muerte y causa de muerte.

Se describió el grupo de estudio según características demográficas, clínicas y patológicas. Para las variables cualitativas se utilizaron las proporciones y

para las variables cuantitativas los promedios. El análisis estadístico de la relación entre diferentes características se hizo utilizando el test de Chi-cuadrado para información cualitativa y el test t de student para variables cuantitativas.

El umbral de significación que se tuvo para todos los análisis fué de 0.05. El tratamiento estadístico de los datos se hizo con la ayuda de los paquetes estadísticos EPIINFO 5.01 y TRUE EPISTAT 1987-1989.

No se pudo observar la sobrevida y el período libre de enfermedad según factores pronósticos, utilizando el metodo de Kaplan-Meier, por el escaso número de casos; por lo tanto se utilizaron las proporciones.

6. RESULTADOS

Ocho pacientes con diagnóstico de carcinoma tímico entraron al estudio. Hubo siete hombres (87.5%) y una mujer (12.5%), con una edad promedio de 43.8 años, un rango de 19 a 60 y una desviación estandar de 15.1 años. La distribución por grupos de edad se presenta en la tabla 1, donde se observa que las dos terceras partes de los casos se presentaron en la quinta y sexta décadas de la vida.

TABLA 1. Distribución por grupos de edad.

<i>Grupos de Edad</i> <i>(años)</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
19	1	12.5
20-39	1	12.5
40-59	5	62.5
60	1	12.5

Los síntomas iniciales más frecuentes fueron el dolor torácico y la tos en el 100% de los pacientes; la disnea y el síndrome de vena cava superior se

presentaron en cinco pacientes (62.5%). Ningún paciente presentó síndrome paraneoplásico. La evidencia de una masa de mediastino anterior fué documentada en todos los pacientes, por medio de radiografía y escanografía de tórax.

La clasificación clínica, según el sistema de Masaoka, en nuestros pacientes demuestra que todos los enfermos consultan en estados avanzados de la enfermedad. Tres pacientes (37.5%) eran estado III, dos pacientes (25%) eran estado IVa y tres pacientes (37.5%) estado IVb (Tabla 2).

Los subtipos patológicos incluyeron: tres (37.5%) linfopiteliomas, dos (25%) carcinoides, dos (25%) escamocelulares y un (12.5%) indiferenciado (Tabla 2).

En siete pacientes (87.5%) se practicó algún tipo de biopsia para obtener diagnóstico histológico. En tres de ellos (43%) se realizó biopsia incisional, en dos pacientes (28.5%) biopsia por tru-cut y en otros dos (28.5%) mediastinotomía anterior derecha.

Solamente dos pacientes (25%) fueron sometidos a cirugía, practicandose una resección completa en uno y resección incompleta en el otro. El primero de ellos se consideró quirúrgico y se intervino sin biopsia previa; su diagnóstico definitivo fué linfopitelioma estado III. El segundo, un estado III con síndrome de vena cava superior, tuvo diagnóstico de linfopitelioma por biopsia anterior a la cirugía (Tabla 2).

TABLA 2. Descripción de ocho pacientes con Carcinoma Tímico

Pac.	Edad	Sexo	Fecha Diagnóstico	Histología	Estado	Tratamiento Inicial	Metástasis			Sobrevida (meses)	Estado Actual
							Localización	Tiempo aparición (meses)	Tratamiento		
1	19	M	12/91	Linfoepitelioma	III	RC + Rxt 60 Gy pop	Pared tórax - Nódulos supraclaviculares	8.3	Rxt 30 Gy Ciclofosfamida Adriamicina Cisplatino 6 ciclos	36.5	Vivo; libre de enfermedad
2.	51	M	05/91	Escamocelular	IV b	Rxt 30 Gy	Pared tórax	0	-	43.4	Vivo; metástasis
3	50	F	07/92	Linfoepitelioma	III	RI + Rxt 60 Gy pop	Pulmón	15.3	Adriamicina Ciclofosfamida Cisplatino Vincristina 3 ciclos	27.5	Vivo; libre enfermedad
4	57	M	04/92	Escamocelular	IV a	Rxt 30 Gy	-	-	-	27.9	Vivo; libre enfermedad
5	23	M	12/91	Carcinoide	IV a	-	-	-	-	-	Muerte al diagnóstico
6	47	M	10/91	Carcinoide	IV b	Rxt 60 Gy	Pulmón - óseas	0	-	16.2	Muerto con metástasis
7	60	M	01/90	Linfoepitelioma	III	Rxt 46 Gy	Nódulos supraclaviculares - columna vertebral	48.7	Rxt 30 Gy Adriamicina Ciclofosfamida Vincristina Prednisona 6 ciclos	60.5	Vivo; metástasis
8	44	M	08/94	Indiferenciado	IV b	-	Pulmonar	0	-	-	Perdido

Pac: Paciente; Rxt: Radioterapia; pop: Postoperatorio; RC: Resección Completa; RI: Resección Incompleta.

Seis pacientes (75%) incluyendo los dos operados, recibieron radioterapia. La dosis tumoral varió entre 30 y 60 Gy (Tabla 2).

Un paciente (12.5%) murió antes de recibir tratamiento y otro rechazó cualquier tipo de manejo y no regresó a control (Tabla 2).

Ningún paciente recibió quimioterapia como tratamiento inicial (Tabla 2).

No se presentó ningún caso de recurrencia local. En seis pacientes (75%) se documentó la presencia de metástasis. Tres de ellos, pacientes No. 2, 6 y 8, las presentaban al momento del diagnóstico (estado IVb): pared torácica; pulmonar y óseas; y pulmonar respectivamente. Los otros tres pacientes, linfoepiteliomas estado clínico III, presentaron recaída en forma de metástasis a distancia: pulmón; nódulos linfáticos supraclaviculares y pared torácica; nódulos linfáticos supraclaviculares y columna vertebral. Dos pacientes recibieron radioterapia (30Gy) y los tres quimioterapia con ciclofosfamida, cisplatino, adriamicina, vincristina y prednisona (Tabla 2).

El tiempo libre de enfermedad fué de 8.3 meses para el paciente No. 1. de 15.3 para el No. 3 y de 48.7 meses para el caso No. 7 (Tabla 2).

Cinco pacientes (62.5%), están vivos hasta la fecha, con un tiempo promedio de seguimiento de 39 meses y un rango entre 27 a 60 con una desviación estandar de 2.7 meses. Los pacientes que sobreviven son controlados cada seis meses con radiografías y escanografías de tórax.

Hubo dos muertes (25%) dentro del estudio, ambas relacionadas con la enfermedad de base. Un paciente (estado IVa) murió en salas de cirugía, después de la biopsia por tru-cut; se practicó autopsia y se encontró diseminación al mediastino, pericardio e infiltración tumoral del miocardio. El otro paciente (estado IVb) murió a los 16 meses del diagnóstico, era portador de una enfermedad metastásica poliostótica y había recibido radioterapia paliativa. En ambos casos el diagnóstico histológico era carcinoide tímico.

7. DISCUSION

Los carcinomas tímicos son tumores raros del mediastino anterior. Contrario a los timomas, son neoplasias histológicamente malignas con un curso clínico mucho más agresivo (8). Las series más grandes han descrito 20 pacientes cada una, durante períodos mayores a los 10 años (9,11).

Si bien esta es una revisión de los últimos 16 años, solamente dos casos, ambos tratados fuera del Instituto Nacional de Cancerología, se presentaron antes de 1990. Se considera que el aumento de la frecuencia en los últimos cinco años se debe a la creación del Servicio de Cirugía de Tórax y no a un incremento real de esta patología.

El sexo, la edad al momento del diagnóstico y los síntomas iniciales fueron similares a los reportados por otros autores (1,4,8-11,19). Los hallazgos histopatológicos coinciden con los informados en la literatura, donde el escamocelular, el linfoepitelioma y el carcinoide son los tipos celulares predominantes (1,4,9,11,17).

El carcinoma tímico tiene una tendencia invasiva y la mayoría de pacientes tienen síntomas clínicos causados por compresión tumoral de estructuras mediastinales vitales (1,4,9,12). Como en el presente estudio, la pleura, la

vena cava superior y el pericardio son los elementos mediastinales más comúnmente comprometidos por el tumor. El estado clínico de nuestros pacientes, III, IVa y IVb, corroboran el comportamiento agresivo locorregional y a distancia de estas neoplasias.

Debido al avanzado estado clínico de todos nuestros pacientes, solamente se intentó la resección en dos de ellos (estado III), siendo completa en un paciente e incompleta en el otro a causa de tumor macroscópico residual a nivel de estructuras vasculares. Aún cuando el papel de la cirugía citoreductora es tema de controversia, la resección quirúrgica debe intentarse siempre que sea posible para disminuir la carga tumoral (1,4,9).

Con excepción de dos pacientes, (muerte operatoria y rechazo del tratamiento), todos recibieron radioterapia inicial en dosis que oscilaron entre 30 y 60 Gy; tres pacientes (estado III) presentaron metástasis a distancia a los 8.3, 15.3 y 48.7 meses respectivamente. Un paciente (estado IVb) murió a los 16 meses a causa de su enfermedad metastásica y dos pacientes (IVa, IVb) están vivos a los 27 y 43 meses respectivamente. El papel de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma tímico todavía no está claramente definido, puesto que la experiencia en este campo es muy limitada (4,9). Sin embargo algunos autores recomiendan su uso en cualquiera de las variedades histológicas ya que a pesar del escaso número de casos, se demostró una tendencia de resultados más favorables en pacientes que recibieron radioterapia (1,9,12,16,19).

Si bien, algunos estudios demuestran que el carcinoma tímico es quimiosensible, ninguno ha comprobado que la quimioterapia prolongue la

supervivencia (8,16,19,22). Para la mayoría de autores este es el tratamiento de elección en carcinoma tímico de pequeña célula (1,4,12,13). También se ha reportado su uso en otras variedades histológicas, especialmente para el manejo de recurrencias locales y a distancia (1,10,16,19,22). En este estudio retrospectivo, observamos un beneficio importante en la supervivencia de pacientes que presentaron metástasis y recibieron quimioterapia, ya que ellos alcanzaron respuestas significativas, aunque el tamaño de la muestra para este análisis es muy pequeño; tres pacientes (linfopiteliomas) que recayeron a distancia fueron manejados con radio y quimioterapia (pacientes 1 y 7) y con quimioterapia sola (paciente 3): los tres están vivos a 28, 11 y 12 meses respectivamente. Sin embargo, este beneficio en la supervivencia debe confirmarse por estudios prospectivos. Dimery y cols. reportaron un paciente (linfopitelioma) tratado con quimioterapia (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino y prednisona) y radioterapia, con una respuesta inicial excelente (20).

Actualmente, hay cinco pacientes vivos, tres libres de enfermedad y dos con metástasis. Es interesante observar que los tres pacientes con linfopiteliomas presentaron recurrencia en forma de metástasis y permanecen vivos, dos libres de enfermedad y ambos habían sido sometidos a resección quirúrgica como tratamiento inicial.

La sobrevida y el tiempo libre de enfermedad son similares a las reportadas en la literatura (8,9,16,19), sin embargo, el escaso número de pacientes no permite hacer ningún análisis de tipo estadístico que nos lleve a establecer factores pronósticos. Hsu y cols. en su experiencia con 20 pacientes durante

diez años, tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar factores como resección completa, terapia adyuvante y tipo histológico (9).

Los dos pacientes que fallecieron tenían un carcinoide tímico en estado avanzado (IVa, IVb). Esta variedad histológica, es localmente agresiva, una tercera parte de los pacientes tienen metástasis óseas al momento del diagnóstico y son radioresistentes, su pronóstico es malo (1,4,16).

El carcinoma tímico tiene un comportamiento clínico único, lo cual lo distingue del timoma. Es más invasivo, su diagnóstico en estados iniciales (I,II) es difícil y su pronóstico es peor. La resección curativa completa a menudo es imposible, la mayoría de pacientes mueren como resultado del compromiso locorregional o la diseminación a distancia.

Debido al reducido número de casos, no es posible establecer parámetros precisos que conduzcan a un tratamiento estandar. Sin embargo de acuerdo con lo reportado en la literatura y nuestros resultados, el enfoque actual del carcinoma tímico incluye obtener el diagnóstico histológico y con base en este proceder con la conducta adecuada: cirugía ó radio ó quimioterapia y consolidación con radioterapia. Es de esperar que el manejo multidisciplinario produzca un impacto en la supervivencia de estos pacientes con tumores por lo general en estados muy avanzados. Se necesita acumular una mayor experiencia clínica con esta enfermedad, para establecer un protocolo definitivo de tratamiento.

CONCLUSIONES

El carcinoma tímico es un tumor raro con un comportamiento local agresivo que por lo general se presenta en estados clínicos avanzados.

En nuestro medio, el cuadro clínico y los subtipos histológicos son similares a los encontrados por otros autores.

La resección curativa a menudo es imposible, sin embargo, debe intentarse cuando según el diagnóstico histológico este indicada.

Para todas las variedades patológicas, la radioterapia tiene alguna indicación, bien sea como tratamiento inicial o complementario.

La quimioterapia es el tratamiento de elección para el carcinoma tímico de pequeña célula y para el manejo de recurrencias locales y a distancia.

La mayoría de pacientes mueren como resultado del compromiso locorregional ó la diseminación metastásica.

Un protocolo definitivo de tratamiento del carcinoma tímico, se podrá establecer a medida que se acumule una mayor experiencia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Trastek VF, Shields TW: Surgery of the thymus gland. En: Shields TW (ed): General Thoracic Surgery. 4th Ed. Malvern: Williams and Wilkins, 1994.
2. Mullen B, Richardson JD: Primary anterior mediastinal tumors in children and adults, Ann Thorac Surg 42: 388, 1986.
3. Walker AN, Mills SE, Fechner RE: Thymomas and thymic carcinoma, Semin Diagn Pathol 7: 250-265, 1990
4. Warren WH, Gould VE: Epithelial neoplasms of the thymus, Chest Surgery Clin North Am 2: 137-1163, 1992.
5. Fukai IF, et al: Cytokeratins in normal thymus and thymic epithelial tumors, Cancer 71: 99-105, 1993.
6. Masaoka A, et al: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages, Cancer 48: 2485-2492, 1981.
7. Snover DC, Levine GD, Rosai J: Thymic carcinomas. Five distinctive histologic variants, Am J Surg Pathol 6: 451, 1982.

8. Weide LG, et al: Thymic carcinoma. A distinct clinical entity responsive to chemotherapy, *Cancer* 71: 1219-23, 1993.
9. Hsu CP, et al: Thymic carcinoma, *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 615-20, 1994.
10. Shimizu J, et al: Primary thymic carcinoma: A clinico-pathological and immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 56: 159-64, 1994.
11. Wick MR, et al: Primary thymic carcinomas, *Am J Surg Pathol* 6: 613-30, 1982.
12. McKenna WG, Bonomi P, Barnes MM, et al: Malignancies of the thymus. En: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (eds): *Thoracic Oncology*. Philadelphia, WB Saunders, 1989.
13. Wick MR, Scheithauer BW: Oat-cell carcinoma of the thymus, *Cancer* 49: 1652-57, 1982.
14. Sidhu S: The endocrine origin of digestive and respiratory tract APUD cells, *Am J Pathol* 96: 5, 1979.
15. Rosai J, Higa E: Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic origin related to carcinoid tumor. Clinico-pathologic study of 8 cases, *Cancer* 29: 1061-74, 1972.

16. Economopoulos GC, et al: Carcinoid tumors of the thymus, *Ann Thorac Surg* 50: 58-61, 1990.
17. Wick MR, Rosai J: Neuroendocrine neoplasms of the thymus, *Pathol Res Pract* 183: 188, 1988.
18. Hartmann CA, et al: Thymic carcinoma: Report of 5 cases and review of the literature, *J Cancer Res Clin Oncol* 116: 69, 1990.
19. Yano T, et al : Treatment and prognosis of primary thymic carcinoma, *J Surg Oncol* 52: 255-8, 1993.
20. Dimery IW, et al: Association of the Epstein-Barr Virus with lymphoepithelioma of the thymus, *Cancer* 61: 2475, 1988.
21. Patton DF, et al: Thymic carcinoma with a defective Epstein-Barr Virus encoding the BZLF1 transactivator, *J Infect Dis* 170: 7-12, 1994.
22. Legha SS, et al: Chemoterapy for metastatic carcinoid tumors: Experience with 32 patients and a review of the literature. *Cancer Treat Rep* 1977; 61:1699-1703

ANEXO

TIMOMA

CLASIFICACION POR ESTADOS (MASAOKA)

ESTADO	DEFINICION	PORCENTAJE (%)
I:	Macroscópicamente con cápsula intacta. Microscópicamente sin invasión capsular.	40%
IIa:	Macroscópicamente: invasión a tejidos vecinos, pleura o mediastino.	} 14%
IIb:	Microinvasión a tejidos vecinos o pleura.	
III:	Invasión macroscópica a órganos vecinos: Aorta, vena cava, pulmón, pericardio.	34%
IVa:	Diseminación generalizada a pleura y pericardio.	9%
IVb:	Metástasis hemato-linfáticas a distancia.	3%

I/263/95

- Carcinoma
- Tumor
- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia
- Biopsia
- Diagnóstico
- Histología

Instituto Nacional de Cancerología



INC002571