

Carcinoma de timo

Thymic carcinoma.

Bernabé Heredia Rodríguez,¹ Bernabé Heredia Torres,² Gregorio Campos Cabrera,³ Ismael Padilla Ponce,⁴ Diana Brisa Sevilla Lizcano⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma de timo es una neoplasia muy poco frecuente y con pronóstico adverso; forma parte de las neoplasias epiteliales del timo, en las cuales también se incluye el timoma.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 75 años de edad, remitido al servicio de medicina interna para valoración preoperatoria para artroplastia de rodilla; durante la anamnesis se refirieron síntomas B, la radiografía de tórax mostró ensanchamiento mediastinal sin desplazamiento. En la tomografía computada se corroboró una lesión ocupativa de 9.2 x 7.0 x 8.1 cm en el mediastino anterior.

CONCLUSIONES: Este caso es interesante al ser una afección poco frecuente en la bibliografía mundial, ya que en Estados Unidos se reporta una prevalencia menor al 2% de todas las neoplasias malignas. Existen 13 subtipos de carcinoma tímico, de los que el 70% corresponde al subtipo de células escamosas.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de timo; neoplasias epiteliales; masa mediastinal; derrame pleural.

Abstract

BACKGROUND: Thymus carcinoma is a very rare neoplasm with adverse prognosis, it is part of the epithelial neoplasms of the thymus, which also includes thymoma.

CLINICAL CASE: A 75-year-old male patient, referred to the internal medicine service for preoperative evaluation for knee arthroplasty, during the anamnesis the presence of B symptoms was referred, the chest X-ray showed mediastinal widening without displacement. Computed tomography showed an occupational lesion of 9.2 x 7.0 x 8.1 cm in the anterior mediastinum.

CONCLUSIONS: This case is interesting as it is a rare entity in the world literature since in the United States a prevalence lesser than 2% of all malignant neoplasms is reported. There are 13 subtypes of thymic carcinoma, 70% of which correspond to the squamous cell subtype.

KEYWORDS: Thymic carcinoma; Epithelial neoplasms; Mediastinal mass; Pleural effusion.

¹ Internista. Hospital El Ángel, Uruapan, Michoacán, México.

² Residente de Medicina Interna, Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.

³ Hematólogo, Hematología y Banco de Sangre, Laboratorios Fátima de Michoacán, Morelia, Michoacán, México.

⁴ Cirujano oncológico, Hospital Regional de Morelia, ISSSTE, Morelia, Michoacán, México.

⁵ Médico anatomopatólogo. Posgrado en Inmunohistoquímica y Patología Oncológica, Inmudiagnostico, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: 8 de diciembre 2021

Aceptado: 28 de diciembre 2021

Correspondencia

Bernabé Heredia Torres
be-heredia@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Heredia-Rodríguez B, Heredia-Torres B, Campos-Cabrera G, Padilla-Ponce I, Sevilla-Lizcano DB. Carcinoma de timo. Med Int Méx 2023; 39 (6): 948-954.

ANTECEDENTES

Reconocido por primera vez en 1977 por Shimosato y colaboradores, con el 0.06%, el carcinoma de timo forma parte de las neoplasias epiteliales del timo. En Estados Unidos se reporta una incidencia del 0.2 al 1.5% del total de neoplasias, es decir, 0.13 por cada 100 mil habitantes. Predomina en varones de la séptima década de la vida.¹

Los datos clínicos se atribuyen al efecto de presión: disnea, disfagia, dolor torácico y síndrome de vena cava superior. También pueden aparecer síntomas sistémicos, como pérdida de peso o fiebre.²

Se asocia escasamente con síndromes paraneoplásicos como síndrome de Cushing, artritis reumatoide y polimiositis-dermatomiositis. Se debe diferenciar de timoma, linfoma, metástasis pulmonares e, incluso, afecciones no neoplásicas, como los quistes.³

Se desconocen los factores de riesgo y su causa, pero se relaciona con desequilibrios cromosómicos, como translocaciones y deleciones, así como metilación del ADN.⁴

Su diagnóstico se basa en los datos clínicos y requiere complementos como tomografía computada y biopsias.

No existe una pauta de tratamiento definida, se considera que la resección quirúrgica completa es la piedra angular en estadios tempranos, mientras que en estadios tardíos se requiere un enfoque multimodal.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 76 años de edad, sacerdote católico, de raza purépecha, de nivel socioeconómico medio. Tenía el antecedente por rama paterna de enfermedad carotídea ateroscle-

rótica. Colecistectomía abierta en 2014. Padecía coxartrosis y gonartrosis bilaterales severas desde 2019 (programado para artroplastia de rodillas). No tenía padecimientos alérgicos ni toxicomanías. Fue referido al servicio de medicina interna para valoración prequirúrgica (artroplastia bilateral de cadera y rodilla), durante el interrogatorio dirigido se refirió pérdida ponderal importante, fiebre y diaforesis de 2 meses de evolución.

La telerradiografía de tórax mostró una gran lesión ocupativa en el mediastino (**Figura 1**). La tomografía computada helicoidal de tórax contrastada mostró densidad aumentada en el lóbulo inferior izquierdo, lesión ocupativa adyacente al tronco pulmonar con densidad de tejidos blandos, de bordes lobulados, 9.2 x 7.0 x 8.1 cm, con realce heterogéneo. **Figuras 2 y 3**

Se practicó biopsia percutánea guiada por ultrasonido y el servicio de Patología reportó LNH de alto grado; se requirieron estudios de inmunohistoquímica para diagnóstico final.

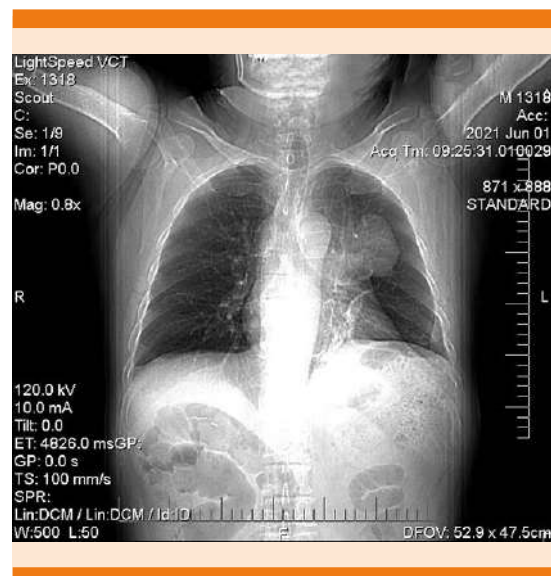


Figura 1. Tomografía simple de tórax que muestra gran masa mediastinal que comprime el pulmón izquierdo.

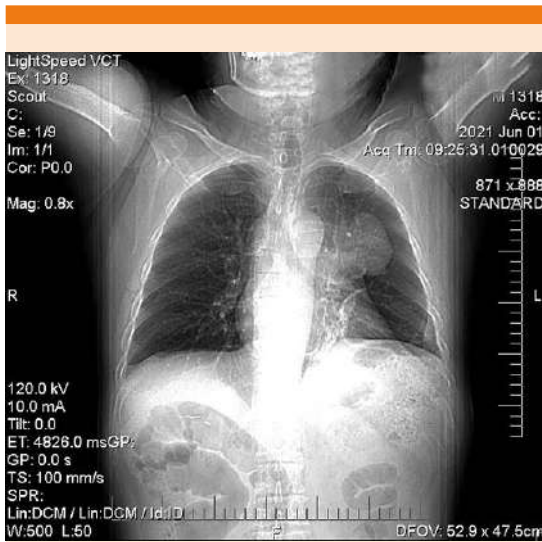


Figura 2. Tomografía simple de tórax que muestra gran masa mediastinal que se extiende al hemitórax superior izquierdo.

El paciente fue enviado al servicio de Hematología para valoración, que no estuvo de acuerdo en el diagnóstico preliminar de patología y el paciente fue reenviado a Oncocirugía pensando en la posibilidad de tratamiento quirúrgico. Oncocirugía revaloró el caso y concluyó que el paciente era apto a toracotomía para extirpación de la neoplasia mediastinal.

El paciente fue sometido a toracotomía, en la que se extirpó una tumoración mediastinal de 11 x 10 x 7 cm y la pieza fue enviada a patología, donde se concluyó el diagnóstico de carcinoma epidermoide tímico con invasión al tejido pulmonar (pT3), 2/9 ganglios linfáticos con metástasis de carcinoma tímico, foco mayor de 4 mm.

En análisis de inmunohistoquímica se demostró positividad para anticuerpos CD117/c-kit-clona EP10 y P63 clona 4 A 4: positivos ambos. Superficie de corte del tumor mediastinal, heterogénea, sólida, multinodular con centro hemorrágico.

Figura 4

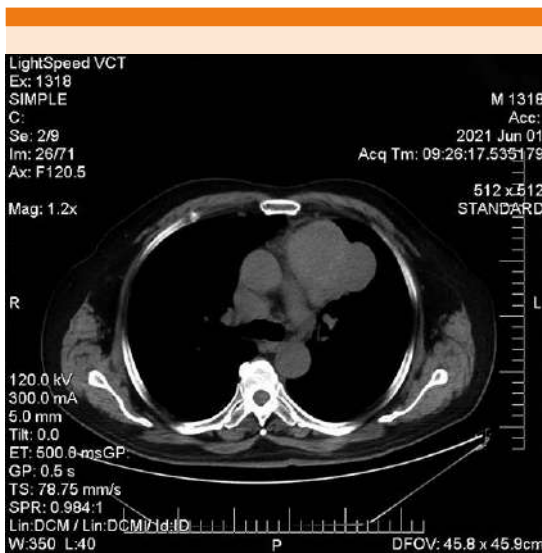


Figura 3. Tomografía simple de tórax que muestra gran masa mediastinal que comprime el pulmón izquierdo.

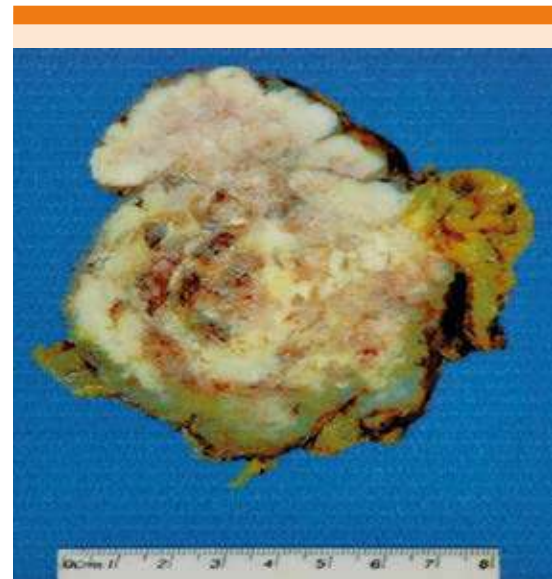


Figura 4. Corte de tumor mediastinal, heterogéneo, sólido, multinodular, con centro hemorrágico.

La imagen microscópica evidenció una neoplasia epitelial sólida dispuesta en nidos y cordones separados por tabiques de tejido fibroconectivo (H&E 40X; **Figura 5**). Extensión tumoral a tejido pulmonar adyacente. H&E. 400X (**Figura 6**); núcleos redondos de cromatina granular gruesa, nucléolos aparentes y mitosis frecuentes. H&E. 400X. **Figura 7**

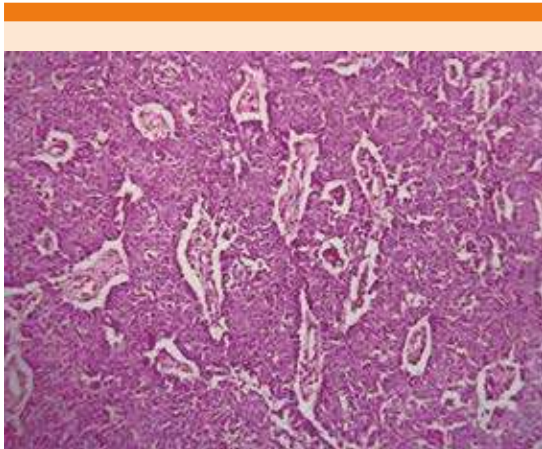


Figura 5. Imagen microscópica de neoplasia epitelial sólida, dispuesta en nidos y cordones separados por tabiques de tejido fibroconectivo. H&E 40X.

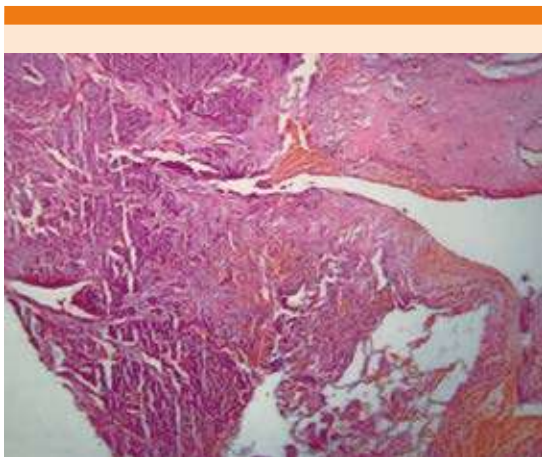


Figura 6. Corte histológico que muestra extensión tumoral al tejido pulmonar adyacente. H&E 400X.

CD117: expresión en las células neoplásicas, 400X (**Figura 8**); P63: expresión en las células neoplásicas, 400X. **Figura 9**

El paciente fue enviado a radioterapia coadyuvante y se programó bajo esquema de 50 Gy/25 fracciones durante 5 semanas al lecho quirúrgico; sin embargo, el paciente inició con

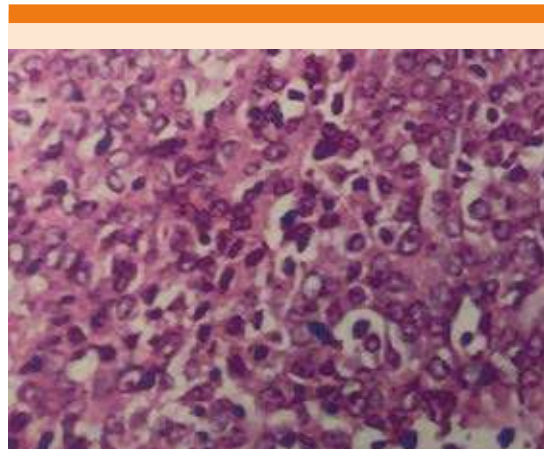


Figura 7. Corte histológico que muestra núcleos redondos de cromatina granular gruesa, nucléolos aparentes y mitosis frecuentes. H&E 400X.

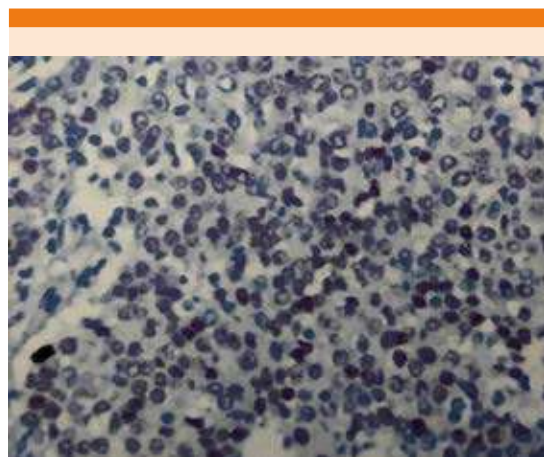


Figura 8. CD117 corte histológico que muestra expresión en células neoplásicas. 400X.

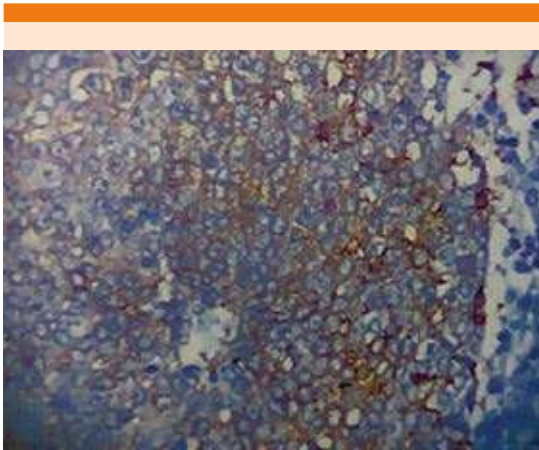


Figura 9. P63. Expresión en células francamente neoplásicas. 400X.

deterioro clínico importante con marcado ataque al estado general, situación que impidió iniciar tal esquema, de manera que 26 días después de la toracotomía fue reingresado por dolor EVA 10 en el hombro derecho y la columna cervical, muy probablemente por recurrencia local, por extensión inicial de la neoplasia maligna.

A su ingreso se documentó paciente oncológico con Karnofsky de 50, consciente, orientado, facie de dolor, pálido, TA 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca 90 lpm, temperatura 37°C, SatO₂ del 88%, perfusión tisular 2 seg, absceso piógeno de herida quirúrgica, síndrome de derrame pleural izquierdo avanzado, ruidos cardíacos rítmicos, abdomen sin peritonismo y godete distal leve hasta el tercio medio de las piernas. La exploración neurológica sin complicación a su ingreso.

Se inició manejo protocolario con soluciones parenterales, analgesia, profilaxis antitrombótica, citoprotección gástrica, así como apoyo nutricional mediante catéter central periférico (no quedó central por obstrucción vascular por gran AT). **Figura 10**



Figura 10. Radiografía de tórax muestra derrame pleural izquierdo de gran magnitud, material metálico y punta de catéter que no llegó a nivel central por la gran actividad tumoral de la neoplasia.

La tomografía de tórax mostró gran derrame pleural izquierdo, por lo que se instaló catéter Arrow doble lumen en el hemitórax izquierdo, posterior, obteniendo líquido serohemorrágico de 1200 cc en una toracocentesis, a las 48 horas nuevo derrame pleural (recidivante), de características muy similares, de aproximadamente 1300 cc, por lo que se sugirió practicarle pleurodesis química ante tal magnitud.

Los cultivos de tal líquido pleural fueron negativos a desarrollo bacteriano y micótico.

Se practicó una tercera toracocentesis evacuadora, ante dificultad respiratoria grave por recurrencia severa, nuevamente de 1300 cc de líquido hemorrágico; entre y durante las tres toracocentesis practicadas en quirófano de corta estancia se apoyó al paciente con líquidos, hemoderivados y vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica. La **Figura 11** muestra la gran actividad tumoral AT posquirúrgica y la **Figura 12** muestra la tercera toracocentesis.

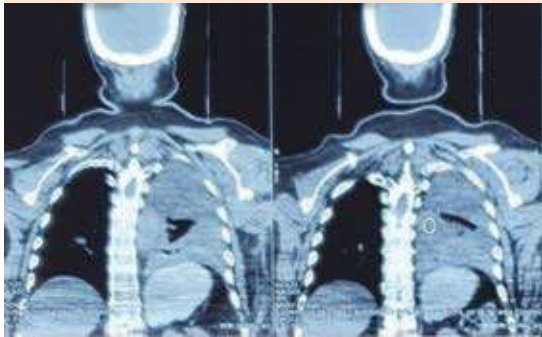


Figura 11. Tomografía de tórax que muestra gran actividad tumoral posoperatoria con derrame pleural izquierdo de gran magnitud.



Figura 12. Imagen de toracocentesis izquierda que muestra líquido pleural francamente hemorrágico en gran cantidad como signo de expresión de la gran actividad tumoral por carcinoma de timo.

Posterior a la tercera toracocentesis evacuadora, a las 6 horas, el paciente mostró grave inestabilidad hemodinámica, mayor insuficiencia respiratoria, manifestaciones de irritación miocárdica y finalmente falleció.

DISCUSIÓN

Debido a su rareza y a la gran variedad histopatológica, no existe evidencia sólida sobre pautas óptimas de tratamiento del carcinoma tímico.⁴ En términos radiológicos, se manifiesta como una tumoración mediastinal, irregular, puede mostrar quistes, hemorragia, adenopatía mediastinal y derrame pleural, pericárdico o ambos.

En la toma de biopsia es fundamental considerar el riesgo del procedimiento, ya que un procedimiento aparentemente menos invasivo puede conllevar alto riesgo global en comparación con la biopsia quirúrgica.⁵

Los tumores epiteliales del timo se estadian con la clasificación de Masaoka Koga, la cual permanece vigente desde 1981; los parámetros que evalúa son la cápsula del órgano, invasión adyacente y metástasis. A pesar de ser el sistema con mayor aceptación internacional, no evalúa la invasión linfática.

De acuerdo con la clasificación de la OMS, existen 13 subtipos, el 70% son de células escamosas no queratinizante. Otros aún más raros son sarcomatoide, basaloide, linfopitelioma e indiferenciado.⁶

Desde el punto de vista histopatológico, es una neoplasia con alto grado de anaplasia, atipia y escasez de linfocitos. Se cree que la célula epitelial es la que confiere el potencial maligno, en comparación con el timoma.

Los marcadores inmunohistoquímicos más útiles son CD5 y CD117/c-KIT y GLUT1. FoxN1 y CD205 son nuevos marcadores que aún están bajo investigación.⁷

El carcinoma tímico es fenotípicamente muy agresivo, con metástasis a ganglios linfáticos, pulmón y pleura principalmente. La supervivencia promedio a 5 años es menor al 35%.⁸

En estadios I y II de Masaoka se prioriza la resección quirúrgica con linfadenectomía. En estadios II a IV es fundamental la quimiorradiación, desde 2011 se considera primera línea el régimen PAC que incluye cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida; como alternativas están la metilprednisolona y vincristina. En el caso de la radioterapia se recomiendan dosis de 45 a 70 Gy según la etapa del paciente.

El desarrollo de nuevas terapias farmacológicas está muy limitada; sin embargo, se enfoca a la terapia dirigida. El 10% de los pacientes tienen mutación de la proteína KIT, por tanto podrían beneficiarse de los inhibidores de tirosin cinasa (TKIs), como imatinib y sunitinib. Incluso en casos de metástasis han logrado mejorar la progresión y supervivencia.⁹

Otro de los receptores tirosin cinasa que se amplifica es el factor de crecimiento epidérmico EGFR; sin embargo, en ensayos clínicos con gefitinib o erlotinib no muestran resultados favorables.¹⁰

Otro objetivo de la terapia dirigida es el ligando 1 de muerte programada PD-L1 que se expresa hasta en el 70% de los carcinomas tímicos, su anticuerpo monoclonal, pembrolizumab, requiere todavía ensayos clínicos para su aprobación como segunda línea de tratamiento.¹¹

REFERENCIAS

1. Tseng Yau-Lin. Thymic carcinoma: A rare cancer requiring special attention. *Formosan J Surg* 2011; 44: 136-140. Doi: 10.1016/j.fjs.2011.08.007.
2. Roden AC, Szolkowska M. Common and rare carcinomas of the thymus. *Virchows Arch* 2021; 478 (1): 111-128. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-03000-6>.
3. Syrios J, Diamantis N, Fergadis E, Katsaros L, Logothetis M, Iakovidou I, Lianos E, Grivas A, Athanasiou AE. Advances in thymic carcinoma diagnosis and treatment: a review of literature. *Medical Oncol* 2014; 31 (7): 44. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0044-2>.
4. Calabrese F, Fortarezza F, Pezzuto F, Lunardi F, Comacchio G, Sbaraglia M, Pasello G, Marulli G, Dei Tos A, et al. The rarest of rare thymic lesions: A 10-year surgical pathology experience. *Cancers* 2021; 13 (16): 4056. <https://doi.org/10.3390/cancers13164056>.
5. Kelly RJ, Petrini I, Rajan A, Wang Y, Giaccone G. Thymic malignancies: from clinical management to targeted therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29 (36): 4820-4827. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.0487>.
6. Rendina EA, Venuta F, De Giacomo T, Ciccone AM, Moretti MS, Ibrahim M, Coloni GF. Biopsy of anterior mediastinal masses under local anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (5): 1720-1723. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03821-3](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03821-3).
7. Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A, Ströbel P. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thoracic Oncol* 2011; 10 (10): 1383-1395. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000654>
8. Yokoyama S, Miyoshi H. Thymic tumors and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018; 10 (Suppl 13): S1509-S1515. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.157>
9. Kitadai R, Okuma Y. Future perspective of chemotherapy and pharmacotherapy in thymic carcinoma. *Cancers* 2021; 13 (20): 5239. <https://doi.org/10.3390/cancers13205239>
10. Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, García-Martos M, Palka-Kotłowska M, Franco-Moreno AI. Metastatic thymic carcinoma with long survival after treatment with sunitinib. *Cureus* 2018; 10 (7): e2982. <https://doi.org/10.7759/cureus.2982>
11. DeVita Vincent T Jr, Lawrence T, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015.