

# NEOPLASIAS TÍMICAS

*Autor*

Dr. Jorge L. Soriano García

*Colaboradores*

Dra. Bárbara Mulen Nápoles, Dr. José Lloréns Figueroa<sup>†</sup>,  
Dr. Jesús Pérez Nellar, Dra. María V. López Soto,  
Dr. Joaquín González González, Dra. Mayté Lima Pérez,  
Lic. Marta González Dueñas, Lic. Magdalena Lorenzo  
Rodríguez, Lic. Luis A. Fuente Crespo, Téc. Ana Artilles  
Morales, Lic. Elizabeth Ugando García, Lic. Ramón E.  
Ramírez Román.

*Servicio*

Oncología Clínica

*Participan*

Cirugía General, Neurología, Anatomía Patológica,  
Imagenología y Psicología.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias tímicas constituyen tumores muy raros, que ocurren principalmente en el mediastino ántero superior. De estas neoplasias, los timomas son los tumores tímicos más estudiados, fundamentalmente por su asociación con la *miastenia gravis* en treinta por ciento de los casos. Estos tumores afectan a ambos sexos por igual y se presenta generalmente en la cuarta década de la vida. La etiología es desconocida y no ha sido identificado algún factor de riesgo. La tercera parte cursa de forma asintomática y son descubiertos accidentalmente; otro tercio presenta algunos síntomas locales; por ejemplo dolor torácico, síndrome de vena cava superior, y/o disfagia y el otro tercio es detectado durante la evaluación de la *miastenia gravis*.

Debido a lo raro de estos tumores y a la alta incidencia de pacientes con *miastenia gravis* que son atendidas por los servicios de neurología y cirugía general en nuestra institución, y en los cuales concomitan tumores asociados a ésta, nos obliga a realizar un protocolo estandarizado de atención a este tipo de pacientes y convertir al centro en referencia obligada para la atención de los mismos o de consulta para los médicos tratantes a nivel del país.

## OBJETIVOS

### Principal

- Incrementar las tasas de supervivencia y control de las neoplasias tímicas en nuestra institución y en el país.

### Secundarios

- Proporcionar la terapéutica disponible basada en evidencias científicas que sea la más conveniente para el paciente y los proveedores de salud.
- Lograr reducir las complicaciones de los tratamientos oncoespecíficos a través de medidas de intervención.
- Promover la ejecución de trabajos de investigación que profundicen en la caracterización de esta enfermedad en Cuba, así como en la evaluación de nuevos fármacos que incrementen las tasas de supervivencia global y libre de enfermedad.

## DESARROLLO

### Universo

Pacientes con neoplasias tímicas que se diagnostiquen y sean tratadas en nuestro centro.

### Procedencia de los pacientes

Pacientes con neoplasias tímicas que acuden a la consulta externa del HHA y luego son remitidas a la consulta central de atención de este tipo de enfermedad.

### Criterios de admisibilidad

Todo paciente con diagnóstico de neoplasias tímicas que se atiende en el HHA.

### Criterios diagnósticos

#### Examen clínico

Además de la *miastenia gravis*, otros síndromes paraneoplásicos se pueden ver en este tipo de pacientes, los cuales ocurren en menos de 5 % de los casos y pueden incluir: aplasia pura de células rojas, hipogammaglobulinemia, y una variedad de enfermedades autoinmunes.

El examen físico puede arrojar también: adenopatías, fiebre, síndrome de vena cava superior, parálisis de las cuerdas vocales, entre otros.

#### Exámenes hematológicos y de hemoquímica

- Función renal y hepática

#### Imagenología

- **Rx tórax:** define localización, tamaño, densidad y calcificación de la masa.
- **TC de tórax contrastada:** es la mejor modalidad de imagen en evaluar de forma muy segura, la naturaleza de la lesión (quístico o sólido), detecta grasa y calcio, determina la relación con las estructuras vecinas y en algunas circunstancias, predice invasividad de algunos tumores.
- **RMN de tórax:** es superior a la TAC en definir compromiso de las estructuras vasculares y en distinguir el tumor recurrente de la fibrosis por radiación.

- **CAAF o biopsia guiada por TC:** constituye hoy, el estándar en la evaluación inicial de las masas mediastinales. Algunas veces se utiliza la ecografía endoscópica para guiar la biopsia en sustitución de la TAC, fundamentalmente para masas mediastinales posteriores o en línea media.

#### Otros

- **Mediastinoscopia:** muy frecuentemente utilizada en masas mediastinales superiores, en línea media y póstero-superior. La eficacia es de 80-90 %.
- **Biopsia:** La confirmación histológica o citológica es **obligatoria**. Histología acorde a criterios OMS (Tabla 1).

**Tabla 1:** Clasificación histológica de los tumores epiteliales tímicos. OMS.

<b>Tipo tumor</b>	<b>Células</b>	<b>Clasificación Clínicopatológica</b>	<b>Terminología histológica</b>
<b>A</b>	Ovales	<b><i>Timoma benigno</i></b>	• Medular
<b>B</b>	Epitelioides o dendríticas	<b><i>Timoma maligno</i></b> (Categoría I)	• Cortical; organoide
<b>B1</b>			• Predominantemente cortical; rico en linfocitos
<b>B2</b>			• Cortical
<b>B3</b>			• Carcinoma tímico bien diferenciado
<b>AB</b>		<b><i>Timoma benigno</i></b>	• Mixto
<b>C</b>		<b><i>Timoma maligno</i></b> (Categoría II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No-órganotípico</li> <li>• Carcinoma tímico</li> <li>• Carcinoma epidermoide queratinizante y no queratinizante</li> <li>• Carcinoma like-linfoepitelioma;</li> <li>• Carcinoma sarcomatoide</li> <li>• Carcinoma de células claras</li> <li>• Carcinoma basaloide;</li> <li>• Carcinoma muco epidermoide</li> <li>• Carcinoma indife-renciado</li> </ul>

Fuente: Marx A, Muller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. Pathol Res Pract 1999; 195:515.

En la Tabla 2 se expone el sistema de estadiamiento que más ampliamente se utiliza a nivel internacional. El estadio constituye el factor más importante para predecir recurrencia y supervivencia a largo plazo.

**Tabla 2:** Sistema de estadiamiento de los timomas

<i>Estadio</i>	<i>Descripción</i>
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Macroscópico: encapsulado completamente</li><li>• Microscópico: no invasión capsular</li></ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Macroscópico: invasión a la grasa adyacente o pleura mediastinal</li><li>• Microscópico: invasión capsular</li></ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Invasión macroscópica en los órganos adyacentes (pericardio, grandes vasos, pulmones)</li></ul>
<b>IV-A</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diseminación pleural o pericárdica</li></ul>
<b>IV-B</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metástasis hematógica o linfática</li></ul>

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

En la Tabla 3 se exponen las características distintivas entre los carcinomas tímicos de bajo y alto grado.

**Tabla 3:** Clasificación y características clínicas del carcinoma tímico

<i>Características</i>	<i>Bajo grado</i>	<i>Alto grado</i>
<b>Tipos histológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Carcinoma epidermoide</li><li>-Mucoepidermoide</li><li>-Carcinoma basaloide</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma like-linfoepitelioma</li><li>• Carcinoma de células pequeñas</li><li>• Carcinoma indiferenciado</li><li>• Carcinoma sarcomatoide</li><li>• Carcinoma de células claras</li></ul>
<b>Curso Clínico</b>	-Favorable	• Agresivo
<b>Mediana de supervivencia</b>	-25,4 meses - 6,6 años	• 11,3 a 15 meses
<b>Tasa de incidencia de recurrencia local</b>	-Baja	• Alta
<b>Porcentaje de metástasis</b>	-Bajo	• Alto

## **Tratamiento**

### **Principios generales para el tratamiento de las neoplasias tímicas**

- No debe iniciarse el tratamiento oncoespecífico hasta que exista la **confirmación histológica**, o al menos, citológica, y hasta que no se haya completado el estadiamiento del caso.
- El tratamiento se realizará en estrecha coordinación con el paciente y bajo su **pleno consentimiento**.

- El tiempo transcurrido entre la primera consulta en el centro y el inicio del tratamiento ***no debe exceder las 3 (tres) semanas.***

En las recomendaciones terapéuticas de las neoplasias tímicas (debido al número pequeño de pacientes reclutados en los diferentes ensayos clínicos y al propio diseño de éstos), las conclusiones a que se pueden arribar son todos de Nivel de Evidencia científica III-IV y con una fuerza de recomendación **C** (Medicina basada en evidencias).

**Tabla 4:** Estrategia terapéutica en neoplasias tímicas

<i><b>Etap clínica</b></i>	<i><b>Tratamiento primario</b></i>	<i><b>Tratamiento complementario</b></i>
<b>TIMOMA</b>		
<b>Estadio I</b>	Cirugía	-No recomendado
<b>Estadio II-III</b> (en algunos pacientes en <b>Estadio IV</b> (Resecable))	<b>Cirugía</b>	<b><i>Si resección R0:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT- 30 Gy)</li> </ul> <b><i>Si resección R1:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT- 40-45 Gy). Considerar QTP</li> </ul> <b><i>Si resección R2:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT-50-60 Gy) + QTP</li> </ul>
<b>Estadios III-IV</b> No resecable	<b>QTP</b>	<b><i>Evaluar cirugía (resección):</i></b> <b><i>-Si resección R0:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT- 30 Gy)</li> </ul> <b><i>-Si resección R1:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT- 40-45 Gy).</li> </ul> <b><i>-Si resección R2:</i></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RTP adyuvante (DTT-50-60 Gy)</li> </ul>
<b>Recurrente</b>	<b>QTP</b>	-Si no respuesta: tratamiento de soporte (*) o Ensayo Clínico
<b>CARCINOMA TÍMICO</b>		
<b>Cualquier estadio</b>	<b>Cirugía</b>	-Independientemente del grado de resección: RTP adyuvante (DTT-50-60 Gy) + QTP
<b>CARCINOIDE TÍMICO</b>		
<b>Cualquier estadio</b>	<b>Cirugía</b>	-Independientemente del grado de resección: RTP adyuvante (DTT-50 Gy)

**Resección R0:** ausencia de tumor residual; **Resección R1:** tumor residual microscópico; **Resección R2:** tumor residual macroscópico. **QTP:** quimioterapia; **RTP:** radioterapia; **DTT-** dosis total sobre el tumor.

(\*) **Tratamiento de soporte:** Obstrucción: prótesis, láser, radioterapia; Nutrición: alimentación enteral, prótesis; Control del dolor: analgésicos.

**Tabla 5:** Esquemas de quimioterapia utilizados en neoplasias tímicas

<i>Esquema de quimioterapia</i>	<i>Dosis</i>	<i>Vía administración</i>	<i>Modo administrar</i>
<b>ADOC</b> (modificado). Ciclos cada tres semanas			
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (1 h infusión)	D 1
Doxorrubicina	40 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (bolo)	D 1
Vincristina,	0.6 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (bolo)	D 3
Ciclofosfamida	700 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (bolo)	D 4
(3-6 ciclos como terapia de inducción)			
<b>PAC</b> (ciclos cada tres semanas)			
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (1 hora infusión)	D 1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (infusión corta)	D 1
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (infusión corta)	D 1
(3-6 ciclos como terapia de inducción)			
<b>PACPr</b> (ciclos cada tres semanas)			
Cisplatino	30 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (1 h infusión)	D 1-3
Doxorrubicina	20 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (infusión continua)	D 1-3
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (infusión corta)	D 1
Prednisona	100mg/d	PO	D 1-5
(3-6 ciclos como terapia de inducción)			
<b>BEP</b> (ciclos cada 3 semanas)			
Cisplatino	20 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Etopósido (*)	100 mg/m <sup>2</sup> /d	EV (1 h infusión)	D 1-5
Bleomicina	30UI/d	EV (bolo) o IM	D 1,8,15

(\*) Reducir dosis a 80 mg/m<sup>2</sup>/d si RTP previa. Es más empleado en carcinomas tímicos.

### Seguimiento

- interrogatorio y examen físico: cada 3 meses, durante los 2 primeros años. Cada 6 meses hasta los 5 años y posteriormente anual.
- Coordinación de cuidados (con otros grupos de trabajo, instituciones, etc.).
- Los exámenes complementarios estarán indicados de acuerdo a los órganos comprometidos en la enfermedad metastásica, así como la periodicidad de éstos serán determinadas por el médico de asistencia.
- El paciente debe tener la certeza de que en todo momento podrá consultar cualquier inquietud acerca de su enfermedad o tratamiento, con el equipo de asistencia.

### EVALUACIÓN Y CONTROL

<i>Indicadores de estructura y procesos</i>	<i>Excelente%</i>	<i>Bueno%</i>	<i>Deficiente%</i>
% pacientes con confirmación citohistológica	> 95	90-95	<90
% pacientes con criterios de CM vistos en Consulta Especializada antes de 21 días desde la 1ª consulta en el centro	>90	80-90	<80
% pacientes con cáncer operable que comienzan QTP antes de los 21 días luego de la intervención quirúrgica	>85	75-85	<75
% pacientes con criterios de QTP con esquemas acorde a las guías de práctica clínica	>90	80-90	<80
% pacientes con criterios de RTP con metodología acorde a guías Prácticas	>90	80-90	<80
% pacientes con cáncer operable con criterios de RTP que comienzan RTP antes de los 6 meses de operado	>90	80-90	<80
% pacientes perdidos del seguimiento según lo estipula el PA	<5	5-10	>10
<i>Indicadores de resultados</i>	<i>Excelente%</i>	<i>Bueno%</i>	<i>Deficiente%</i>
<b>% Supervivencia Global a 5 años</b>			
<b>Etapa I</b>	>95	90-95	<90
<b>Etapa II</b>	>80	70-80	<70
<b>Etapa III</b>	>65	50-65	<50
<b>Etapa IV</b>	>50	40-50	<40
% pacientes tratados con quimioterapia con complicaciones que conlleven a suspensión de quimioterapia	<10	10-15	>15
% pacientes tratados con radioterapia con complicaciones que conlleven a suspensión de total de radioterapia	<5	5-10	>10

### Información a pacientes y familiares

- Información general sobre el diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, así como de los efectos secundarios y secuelas de los tratamientos empleados, así como en la rehabilitación.
- A los pacientes se le deberán realizar diversos procedimientos terapéuticos del tipo farmacológico o no farmacológico, los cuales serán explicados inicialmente o cuando haya que realizar algún cambio en la terapéutica.

- Se le deberá realizar un consentimiento informado por escrito al inicio del tratamiento, sea quirúrgico o quimioterápico (según lo requiera el caso). (Ver Anexo).
- Se confeccionará un folleto o plegable con información para pacientes y familiares sobre medidas de prevención y detección de las complicaciones.

## **Bibliografía**

1. Redina EA, Venuta F, De Giacomo T, et al. Biopsy of anterior mediastinal masses under local anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1720.
2. Larsen SS, Krasnik M, Vilmann P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57:98.
3. Marx A, Muller-Hermelink HK. From basic immunobiology to the upcoming WHO-classification of tumors of the thymus. *Pathol Res Pract* 1999; 195:515.
4. Shin DM, Walsh GL, Komaki R, et al. A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med* 1998; 129:100.
5. Thomas CR Jr, Wright CD, Loehrer PJ Sr. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol* 1999;17:2280
6. Latz D, Schraube P, Oppitz U, et al. Invasive thymoma: treatment with postoperative radiation therapy. *Radiology* 1997; 204:859.
7. Graham MV, Emami B. Mediastinum and trachea. In: Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:1221.
8. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim KM, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:3093.
9. Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994; 12:1164.