

Carcinoma epidermoide tímico

A. Ríos*, M.J. Roca**, J. Torres***, E. Martínez**** y P. Parrilla Paricio*****.

*Médico Interno Residente de Cirugía. **Médico Adjunto de Cirugía Torácica. ***Jefe de Servicio de Cirugía Torácica.

****Médico Adjunto de Anatomía Patológica. *****Jefe de Servicio y Catedrático de Cirugía. Servicios de Cirugía Torácica, Cirugía General y del Aparato Digestivo I, y Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

Resumen

Las neoplasias epiteliales primarias de timo, son lesiones infrecuentes y muy heterogéneas. Actualmente existen múltiples subclasicaciones de estos tumores, sin existir un consenso sobre su nomenclatura. La evolución que presentan estos pacientes es muy diversa, dependiendo principalmente de la variedad histológica de neoplasia epitelial y de su estadio en el momento del diagnóstico. Las variedades más frecuentes son los llamados timomas benignos o malignos, siendo mucho más raros los carcinomas tímicos. Presentamos el caso clínico de un varón de 77 años de edad con un carcinoma epidermoide de timo en estadio III, que precisó mediastinotomía diagnóstica y fue tratado con radioterapia.

Palabras clave: Carcinoma epidermoide. Timo. Cirugía. Radioterapia.

(Cir Esp 2001; 70: 48-51)

THYMIC EPIDERMOID CARCINOMA

Primary thymic epithelial neoplasias are infrequent and highly heterogeneous lesions. Currently, these tumors have many subclassifications and there is no consensus on their nomenclature. The evolution of these patients is very varied and mainly depends on the histological type of the epithelial neoplasia and its stage at diagnosis. The most frequent varieties are the thymomas, whether benign or malignant, while thymic carcinomas are much less common. We present the case of a 77-year-old male with stage III thymic epidermoid carcinoma. The patient required diagnostic mediastinotomy and was treated with radiotherapy.

Key words: Epidermoid carcinoma. Thymus. Surgery. Radiotherapy.

Introducción

Las neoplasias epiteliales primarias de timo (NEPT) son lesiones infrecuentes con un amplio espectro de características biológicas y morfológicas¹. Dentro de estas neoplasias, las más frecuentes son los llamados timomas, representando los carcinomas del timo una variedad infrecuente. La rareza y heterogeneidad de las NEPT ha favorecido la aparición de múltiples subclasicaciones de estos tumores, sin existir hoy día un consenso sobre su nomenclatura^{2,3}. La evolución que presentan

estos pacientes es muy diversa, dependiendo principalmente de la subvariedad histológica de neoplasia epitelial y de su estadio en el momento del diagnóstico².

Presentamos una subvariedad de esta rara neoplasia, el carcinoma epidermoide, y se revisa la bibliografía respecto a los carcinomas epiteliales primarios de timo.

Caso clínico

Varón de 77 años, diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiopatía isquémica, que consultó por dolor torácico, de 3 meses de evolución, irradiado al hombro y la región cervical izquierda.

La analítica (hemograma, coagulación y bioquímica básica) fue normal. La radiografía simple de tórax (posteroanterior y lateral) demostró un aumento de densidad en el mediastino superior y la elevación del hemidiafragma izquierdo (figs. 1 y 2). La broncoscopia fue normal. La TC torácica demostró una masa mediastínica anterior, lateralizada a la izquierda, de 6 × 4 cm de tamaño (fig. 3), no evidenciándose adenopatías mediastínicas ni infiltración de estructuras vecinas, hallazgos compatibles con el diagnóstico de teratoma o timoma. Se realizó una punción-aspiración con aguja fina, obteniéndose un

Correspondencia: Dr. A. Ríos Zambudio.
Avda. de la Libertad, 208. Casillas. 30007 Murcia.
Correo electrónico: arzrios@teleline.es

Aceptado para su publicación en abril de 2001.

Fig. 1. Radiografía simple de tórax en proyección posteroanterior: elevación del hemidiafragma izquierdo (cabezas de flecha).

material seroproteináceo con presencia de linfocitos maduros con predominio del fenotipo T, compatible con timoma.

Con la sospecha diagnóstica de timoma, y ante la paresia frénica sugerente de invasión tumoral, se practicó una mediastinotomía anterior, en segundo espacio intercostal, hallándose una tumoración mediastínica que infiltraba el espacio intercostal, la segunda y tercera costillas izquierdas, y la cara posterior del esternón. La biopsia intraoperatoria informó de carcinoma. No se realizó ningún gesto terapéutico dada su extensión.

La histología informó de una neoformación epitelial intensamente anaplásica, con núcleos monstruosos y numerosas mitosis con frecuencia atípicas, que se disponen en cordones en un estroma fibroblástico muy abundante (figs. 4-5). Con cierta frecuencia se observan áreas de queratinización aislada y puentes intercelulares, pero sin globos cónicos bien constituidos. Existen frecuentes áreas de necrosis tumoral. Se observa infiltración de la grasa, fibras musculares y cartílago adyacentes.

Se estableció el diagnóstico de carcinoma epidermoide tímico de alto grado histológico.

El paciente recibió radioterapia (50 Gy) de forma paliativa. La evolución fue desfavorable, estando a los 4 meses vivo pero con una enfermedad avanzada.

Discusión

Las NEPT han sufrido múltiples clasificaciones y han sido muchos los intentos de consensuar y unificar las mismas³⁻⁷. Los grados más benignos corresponden a los timomas y los más malignos a los carcinomas tímicos. Es frecuente el hallazgo de dos tipos histológicos distintos de estos tumores en el mismo timo, con áreas de transición entre ambos componentes, lo cual sugiere que existe un espectro continuo de diferenciación en las NEPT, y aunque puedan surgir *de novo*, los carcinomas tímicos pueden originarse de la transformación maligna o de la pérdida progresiva de diferenciación de un timoma benigno¹.

Dentro de la globalidad de los tumores epiteliales, los carcinomas tímicos representan un pequeño grupo (2-22%) y se caracterizan histológicamente por una notable atipia citológica y arquitectural, con una alta actividad mitótica y necrosis⁷. No existe una prevalencia por edad ni sexo. Aunque actualmente se ha descrito alguna variante más, la clasificación más utilizada para los carcinomas tímicos es la histológica, donde se diferencian 9 tipos dis-

Fig. 2. Radiografía simple de tórax en proyección lateral: aumento de densidad en el mediastino superior (cabeza de flecha).

Fig. 3. Tomografía computarizada: masa mediastínica anterior en el timo lateralizada a la izquierda, de 6 × 4 cm de tamaño, con componente quístico en la porción inferior (cabezas de flecha).

tintos de carcinoma epitelial tímico (tabla 1), correspondiendo nuestro paciente a la variante epidermoide⁶.

Clínicamente, un tercio de las NEPT son asintomáticas, detectadas casualmente en una radiología de tórax⁸; otros pacientes presentan sintomatología local (dolor torácico, disnea, disfagia, síndrome de vena cava superior y/o tos), como nuestro caso, y el resto presentan al inicio

Fig. 4. Histología (HE x40). Neoformación epitelial intensamente anaplásica que se dispone en cordones en una estroma fibroblástica.

Fig. 5. Histología (HE x200). Detalle a mayor aumento de la figura 4.

TABLA 1. Clasificación histológica de los carcinomas epiteliales del timo

| |
|------------------------------------------------------------------|
| Cáncer epidermoide (células escamosas) |
| Cáncer linfoepitelial <i>like</i> |
| Cáncer indiferenciado |
| Cáncer de células pequeñas (<i>oat-cell</i>) |
| Cáncer basaloide |
| Cáncer mucoepidermoide |
| Cáncer de células claras |
| Cáncer sarcomatoide |
| Cáncer mixto (células pequeñas-indiferenciado-células escamosas) |

síntomas de miastenia gravis u otros síndromes paraneoplásicos⁸. La diferencia entre los carcinomas y los timomas es que los primeros no suelen presentarse asociados a síndromes clínicos⁹. En los carcinomas epidermoides la clínica más frecuente es: pérdida de peso, dolor torácico, tos, hemoptisis y/o dolor en el hombro¹⁰.

La radiografía simple de tórax suele objetivar una masa en el mediastino superior. Es importante un correcto diagnóstico diferencial, sobre todo dentro de las lesiones malignas. En dicha localización tenemos que descartar el linfoma, los tumores tiroideos y paratiroides, las

neoplasias de células germinales y, en menor frecuencia, las metástasis¹¹. Además, varias enfermedades benignas deben ser tenidas en cuenta, como la hiperplasia tímica, el bocio retrosternal, los quistes (pericardiales, tímicos, bronquiales y esofágicos), las linfadenitis y los aneurismas vasculares. La TC es una de las pruebas diagnósticas con mayor definición; permite detectar el origen de la tumoración y la posible infiltración de estructuras vecinas⁸. En nuestro paciente esta prueba evidenció la localización tímica del tumor, sin objetivar la afección de estructuras vecinas. Actualmente, se está empezando a utilizar la RM para valorar el timo, siendo los resultados iniciales descritos superiores a la TC, aunque se precisan más estudios para confirmarlos^{12,13}. Las técnicas de imagen de medicina nuclear no suelen aportar más información que la obtenida con las técnicas anteriores¹⁴. Como es difícil el diagnóstico diferencial, por técnicas de imagen, entre el carcinoma tímico, el timoma, el linfoma y los tumores de células germinales, se puede realizar la punción-aspiración con aguja fina, como se hizo en nuestro paciente, aunque los resultados no suelen ser concluyentes, requiriéndose la realización de una biopsia⁸.

El diagnóstico de carcinoma epidermoide tímico como neoplasia primaria debe ser hecho mediante histología y en ausencia de otros carcinomas primarios en otras localizaciones, para descartar que sea una metástasis^{10,15}. La presencia de tejido tímico residual no neoplásico en la periferia del carcinoma es también considerada como una evidencia adicional del origen tímico, aunque no excluye la posibilidad de metástasis. En nuestro paciente se realizó una mediastinotomía para confirmar el diagnóstico de timoma y valorar la resecabilidad del mismo. Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma epidermoide tímico, no se encontró ningún otro foco que indicara la presencia de una metástasis tímica.

Al igual que existen múltiples clasificaciones histopatológicas de estos tumores epiteliales, también hay diversos sistemas clínicos de estadificación. Los dos más importantes son los de Masaoka et al¹⁶ y la del GETT¹⁷, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Desafortunadamente, estos sistemas de estadificación, que son muy útiles para los timomas, no han demostrado tener gran utilidad para los carcinomas tímicos¹⁸. Por ello, algunos autores han utilizado el sistema TNM para la estadificación del carcinoma tímico, aunque no ha demostrado por el momento ser útil por varias razones¹⁸. A pesar de sus limitaciones, el sistema de Masaoka et al es el más utilizado.

En conjunto, las NEPT presentan diseminación extratímica (estadio II o superior) aproximadamente en el 30-40% de los casos. En los carcinomas este porcentaje es mayor; así, Engel et al¹⁹ describen que el 86% están en estadios II-III (diseminación local) y el 14% en estadio IV (diseminación a distancia), datos semejantes a los publicados en otras series^{9,20}. Nuestro paciente presentaba una enfermedad avanzada localmente (estadio III) en el momento del diagnóstico.

La cirugía es el tratamiento de primera línea en las NEPT²¹, variando la técnica a realizar en función del estadio de la enfermedad. En el estadio I la exérésis quirúrgica supone la curación del paciente en más del 90% de los casos a los 5 años⁸. En los pacientes con tumores in-

vasivos (estadios II y III) se aconseja la resección, aunque sea paliativa, y la utilización de tratamientos adyuvantes poscirugía²². La radioterapia es el tratamiento de elección para el estadio IV, y se utiliza como adyuvante en los estadios II y III para disminuir las recidivas locales⁸, aunque en las variedades más anaplásicas, como la de nuestro caso, los resultados son peores. La quimioterapia ha sido menos utilizada en los tumores tímicos. Parecen ser efectivas la doxorubicina y el cisplatino^{8,23}, aunque su efectividad en las variantes anaplásicas es mucho más baja.

Las distintas series demuestran como principales factores pronósticos la estadificación tumoral y el tipo histológico^{2,5,24,25}. El pronóstico del carcinoma epidermoide con cirugía y radioterapia es bueno, con una supervivencia a los 5 años alrededor del 80%. Sin embargo, cuando presenta signos anaplásicos o metástasis a distancia, su pronóstico es malo, con una supervivencia generalmente inferior al año^{7,20}.

Bibliografía

1. Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms showing combined features of thymoma and thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1469-1480.
2. Müller-Hermelink HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Supl 2): 5-14.
3. Yoneda S, Kawahara K, Okabayashi K, Shiraishi T, Iwasaki A, Shirakusa T et al. Evaluation of the malignant grade of thymic epithelial tumors according to the epithelial subclassification. *Surg Today* 2000; 30: 43-48.
4. Lattes R. Thymoma and other tumors of the thymus. An analysis of 107 cases. *Cancer* 1962; 15: 1224-1260.
5. Levine JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. *Cancer* 1987; 60: 2727-2743.
6. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymic epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 407: 119-149.
7. Rosai J, Sabin LH. Histological typing of tumours of the thymus. En: World Health Organization, International Histological Classification of Tumours. Heidelberg: Springer, 1999; 1-65.
8. Loehrer PJ. Current approaches to the treatment of thymoma. *Ann Med* 1999; 31 (Supl 2): 73-79.
9. Truong LD, Mody DR, Cagle PT, Jackson York GL, Schwartz MR, Wheeler TM. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 151-166.
10. Padilla JC, Pascual J, Vidal R. Carcinoma epidermoide del mediastino de muy probable origen tímico. *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 59-60.
11. Hoffman OA, Gillespie DJ, Aughenbaugh GL, Brown LR. Primary mediastinal neoplasms (other than thymoma). *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 880-891.
12. Camera L, Brunetti A, Romano M, Larobina M, Marano I, Salvatore M. Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Supl 2): 57-62.
13. Molina PL, Siegel MJ, Glazer HS. Thymic masses on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155: 495-500.
14. Lastoria S, Palmieri G, Muto P, Lombardi G. Functional imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Supl 2): 63-69.
15. Hammond EH, Flinner RL. The diagnosis of thymoma: a review. *Ultrastruct Pathol* 1991; 15: 419-438.
16. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485-2492.
17. Mornex F, Resbeut M, Richaud P, Jung GM, Mirabel X, Marchal C et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. The FNCLCC trialist Federation Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 651-659.
18. Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of thymic epithelial neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 826-833.
19. Engel P, Marx A, Müller-Hermelink HK. Thymic tumours in Denmark. A retrospective study of 213 cases from 1970-1993. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 565-570.
20. Guerrero FM, Beltrán M, Rodríguez R, Herrero MI. Carcinoma tímico: a propósito de un caso. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 378-379.
21. Persico G, Martignetti A, Imbrioni A, Montella L, Aprea G, Coto M et al. Role of surgery in thymic disorders. *Ann Med* 1999; 31 (Supl 2): 70-72.
22. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 888-892.
23. Loehrer PJ, Kim KM, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1164-1168.
24. Ho FCS, Fu KH, Lam SY, Chiu SW, Chan ACL, Müller-Hermelink HK. Evaluation of a histogenetic classification for thymic epithelial tumors. *Histopathology* 1994; 25: 21-29.
25. Quintanilla-Martínez L, Wilkins EW Jr, Choi N, Efird J, Hug E, Harris NL. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74: 606-617.