

TUMORES EPITELIALES DEL TIMO

Clasificación y Pronóstico

Saul Suster, M.D.
Director de Anatomía Patológica
Ohio State University Hospitals
Columbus, Ohio, USA

Los tumores epiteliales primarios del timo comprenden una familia de lesiones histológicamente heterogéneas que presentan problemas para clasificación y diagnóstico. Además de los problemas para el diagnóstico histopatológico, el comportamiento clínico de estos tumores ha sido notoriamente difícil de pronosticar. A pesar de los muchos avances en el entendimiento de la inmunología del timo, existen aun controversias respecto a la clasificación y pronosticamiento de estos tumores.

Factores Pronósticos de Timomas

Actualmente los criterios pronósticos de los tumores epiteliales del timo continúan siendo un tema controversial. Tradicionalmente, el pronóstico de tumores en la mayoría de los sistemas tumorales se basa en la evaluación de varios parámetros clínicos y en el grado histológico y estadio clínico de la lesión. Además, nuevos protocolos y refinamientos en el tratamiento del cáncer han creado una mayor demanda por parte de los clínicos para elaborar factores pronósticos que permitan estratificar a los pacientes en esquemas más sofisticados, tales como la evaluación del estatus hormonal de la lesión, el contenido del DNA e índices proliferativos, las anomalías citogenéticas, y finalmente, la detección de oncogenes o mutaciones específicas por métodos moleculares.

Debido a la rareza de los tumores epiteliales del timo, se ha logrado un muy limitado progreso en estas áreas para estos tumores. Un sinnúmero de estudios clinicopatológicos retrospectivos reportados en la literatura han estudiado el posible rol de varios parámetros clínicos en la evaluación de estos tumores. La mayoría de los estudios no han podido establecer una correlación directa entre varios parámetros tales como la edad, el sexo, y la presentación clínica con el comportamiento de estos tumores (1-13). El tamaño de las lesiones ha sido correlacionado en algunos estudios con un comportamiento más agresivo (4,12), pero esto último no ha sido substanciado por varios otros estudios.

La influencia de la miastenia gravis y otras enfermedades autoinmunes sobre la evolución de estos tumores ha sido también objeto de intenso estudio. A pesar que inicialmente se pensó que los pacientes con timoma afectados de miastenia gravis estaban asociados a un peor pronóstico (1,14,15), estudios más recientes han demostrado que este no es el caso (2-13). El mal pronóstico reportado en la literatura antigua probablemente haya sido un reflejo de las muertes relacionadas con crisis miasténicas y no de los efectos del tumor en sí. De hecho, la mayoría de los estudios recientes han demostrado que la mortalidad, índice de recurrencia y la supervivencia promedio en estos pacientes no son afectados por la miastenia. En varios estudios recientes se observó que los pacientes con timoma que presentaban con miastenia gravis estaban asociados a un mejor pronóstico debido al diagnóstico más temprano de la lesión, lo cual presumiblemente permitía identificar y tratar estos tumores en estadios clínicos más tempranos (5,6,8).

El rol de la citometria de flujo para la determinacion del pronostico en timoma tambien ha sido inconcluso. Los estudios de Davies et al (16) mostraron que los tumores en estadios mas avanzados eran aneuploides. Asamura et al (17) tambien demostro aneuploidia en 92.3% de carcinomas del timo, pero no pudo observar diferencias entre los timomas invasivos y los no-invasivos. Obviamente, aun se requieren estudios adicionales para determinar el rol preciso de la citometria de flujo en el pronostico de timoma.

De manera similar, la determinacion de la actividad proliferativa de las celulas tumorales mediante tecnicas de inmunohistoquimica utilizando el antígeno de proliferacion nuclear (PCNA) o el antígeno asociado a proliferacion nuclear Ki-67 tambien ha sido estudiados en timomas, sin haberse obtenido resultados de valor practico hasta la fecha (18). Otro campo que tambien ha sido estudiado es el de las alteraciones de oncogenes; en un estudio se pudo observar una expresion aumentada del oncogen bcl-2 en timomas invasivos y en carcinomas del timo, pero hubo una falta de correlacion entre la expresion del p53 con los diversos subtipos histologicos (19). Un estudio subsecuente, sin embargo, mostro una relacion inversa entre la expresion de bcl-2 y p53, con el oncogen p53 siendo sobreexpresado mas frecuentemente en tumores agresivos e invasivos que en los timomas de celulas fusiformes (20). Debido al limitado numero de casos examinados hasta aqui, estudios adicionales seran necesarios para definir mejor este tema.

Los dos parametros que la mayoría de los estudios parecen considerar como los mas importantes para la evaluacion del pronostico en estos tumores son el estadio clinico y la histologia. Existe, sin embargo, controversia aun con respecto al valor relativo de estos dos parametros. Una mayoría de investigadores afirma que el estadio clinico es el unico parametro de importancia para el pronostico de estos tumores, mientras otros investigadores afirman que la histologia tambien representa un factor pronostico independiente. La evaluacion de estos dos factores pronosticos ha sido impedida hasta ahora por la falta de uniformidad con respecto a la clasificacion histologica de las lesiones en los varios estudios publicados en la literatura. Un avance importante en años recientes ha sido la introduccion del nuevo esquema de clasificacion de la WHO para los tumores del timo, ya que dicho esquema basicamente facilita la comparacion de las varias terminologias existentes en las diversas clasificaciones de estos tumores, permitiendo de esta manera comparar los resultados de estudios que han utilizado clasificaciones histologicas diferentes de estos tumores (21).

Meta-Analisis de la Literatura

Con la ayuda del nuevo esquema propuesto por la WHO se hizo posible por primera vez hacer una comparacion de los principales estudios clinicopatologicos de timomas reportados en la literatura en los ultimos 30 años (Tabla I).

Estudios clinicopatologicos principales de timoma - 1973-1996:

- Bernatz et al, *Surg Clin N A*, Vol.53, 1973 (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)
- Masaoka et al, *Cancer*, Vol.48, 1981 (Nagoya University, Japan)
- Verley and Hollman, *Cancer*, Vol.55, 1985 (Natl. Inst. Med. Research, France)
- Lewis et al, *Cancer*, Vol.60, 1987 (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)
- Nakahara et al, *J Thor C-V Surg*, Vol.95, 1988 (Osaka University, Japan)
- Pescarmona et al, *Ann Thorac Surg*, Vol.50, 1990 (University of Rome, Italy)
- Maggi et al, *Ann Thorac Surg*, Vol.51, 1991 (University of Torino, Italy)
- Wilkins et al, *Ann Thorac Surg*, Vol.51, 1991 (Mass. Gen. Hosp., Boston, USA)
- Park et al, *Cancer*, Vol.73, 1994 (M.D. Anderson Cancer Center, Texas, USA)
- Pan et al, *Hum Pathol*, Vol.25, 1994 (National Medical College, Taiwan)
- Quintanilla et al, *Cancer*, Vol.74, 1994 (Mass. Gen. Hosp., Boston, USA)
- Blumberg et al, *Ann Thorac Surg*, Vol.60, 1995 (Memorial Sloan-Kettering, USA)
- Regnard et al, *J Thorac C-V Surg*, Vol.112, 1996 (Lannelongue Hosp., France)

Para efectos de practicar este meta-analisis, tan solo fueron considerados aquellos estudios en los cuales se analizaron parametros similares, y en los cuales habia disponible informacion similar que permita una comparacion directa. Un total de 4 clasificaciones histologicas diferentes fueron halladas en los estudios citados en la tabla I. Estas 4 diferentes clasificaciones fueron convertidas al nuevo esquema del WHO (Tabla II).

Table II: Comparacion de las varias clasificaciones de timoma con el esquema del WHO

WHO schema	Traditional (Barnatz)	Muller-Hermelink	Verley & Hollman	Masaoka
Type A	Spindle cell	Medullary	Type I (spindle)	Spindle cell
Type AB	-----	Mixed	-----	-----
Type B1	Predominantly lymphocytic	Predominantly cortical (organoid)	Type II (lymphocyte-rich)	Lymphocytic
Type B2	Mixed lymphoepithelial	Cortical	-----	Lymphoepithelial
Type B3	Predominantly epithelial	Well-differentiated thymic carcinoma	Type III (differentiated epithelial thymoma)	Polygonal/clear cell
Type C	Thymic carcinoma		Type IV (undifferentiated epithelial thymoma)	

A diferencia de la mayoria de las clasificaciones tumorales en otros organos y sistemas en los cuales el pronostico de las lesiones se correlaciona con la histologia tanto como el estadio clinico, los timomas han presentado dificultades para utilizar este abordaje. Durante muchos años se considero que la histologia no tenia valor alguno para predecir el pronostico de estos tumores y que el unico metodo confiable de pronostico estaba basado en el estadio clinico de la lesion (1-4,15). En años mas recientes, los proponentes de la clasificacion histogenetica introducida por los doctores Marino y Muller-Hermelink han declarado que la histologia representa un factor pronostico independiente de importancia para estos tumores (6,11,22,23). La realidad probablemente se halle en la mitad del camino de estas dos posturas, y es nuestro criterio que la mejor manera de abordar el pronostico de estos tumores es mediante el uso de una combinacion de estos dos parametros (24-26).

El meta-análisis efectuado de los estudios de la literatura tuvo como objetivo identificar tendencias comunes en estos tumores que permitan esclarecer su comportamiento biológico. El meta-análisis efectuado de la literatura comprendió un total de 2050 pacientes a lo largo de un periodo de 23 años. La supervivencia promedio para todos los pacientes en este estudio a los 5, 10 y 15 años fue de 75, 61 y 47%, respectivamente. La supervivencia para los pacientes con tumores no-invasivos (encapsulados) a los 5, 10 y 15 años fue de 83, 75 y 50% respectivamente; la supervivencia para los tumores invasivos en cambio descendió a 49, 30 y 12% respectivamente (Figura 1).

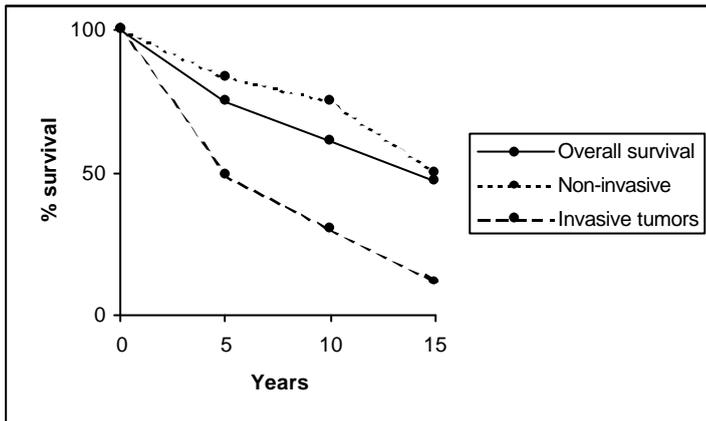


Fig.1: Overall actuarial survival for 2050 patients with thymoma, and comparison of invasive and non-invasive tumors

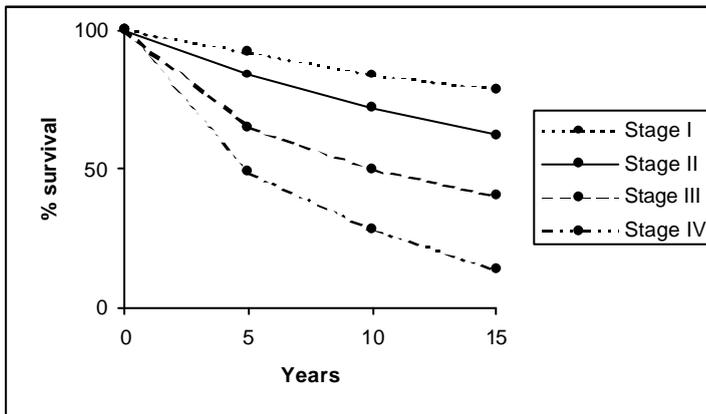


Fig. 2: Survival according to Masaoka staging for 2050 patients with thymoma.

La supervivencia de acuerdo a los estadios clínicos de Masaoka muestra un incremento progresivo en las muertes por timoma conforme era mayor el estadio (Figura 2). Sin embargo, la supervivencia para los estadios I y II correspondientes a tumores que están básicamente confinados al mediastino sin infiltración de órganos adyacentes fue muy similar y no mostró diferencias estadísticamente significativas, a diferencia de la disminución marcada que se observa en los estadios más avanzados en tumores que ya han infiltrado más allá de los límites del mediastino.

La supervivencia de acuerdo a la clasificación histológica de los tumores se observa en la Figura 3. Para efectos de este análisis los grupos histológicos estudiados comprendieron el tipo A del WHO (timomas de células fusiformes o “medulares”), los timomas tipo B1-B2 (timomas de predominio linfocítico, timomas mixtos linfoepiteliales, timomas “corticales”, timomas “organoides”), y los timomas de tipo B3 (timoma con predominio de células

epiteliales, timoma atípico, timoma de células poligonales, “carcinoma de timo bien diferenciado”).

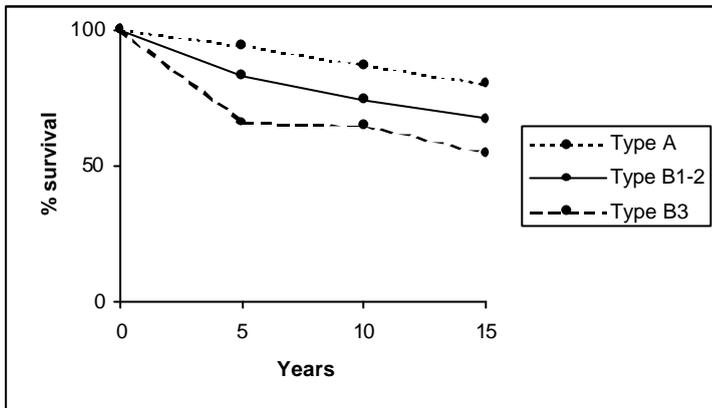


Fig. 3: Survival by WHO histologic type in 2050 patients with thymoma

A pesar que no se pudieron observar diferencias marcadas entre las diferentes variantes histológicas de timomas, los tumores a predominio epitelial (WHO tipo B3) mostraron un comportamiento biológico un poco más agresivo que los demás tipos histológicos. Un dato interesante fue que en dos de los estudios en los cuales los autores compararon las curvas de supervivencia para los diferentes tipos histológicos de acuerdo al estadio clínico (1,3), se observó que todos los tumores tenían la tendencia a comportarse de la misma manera independiente de el tipo histológico de la lesión (Figuras 4 y 5).

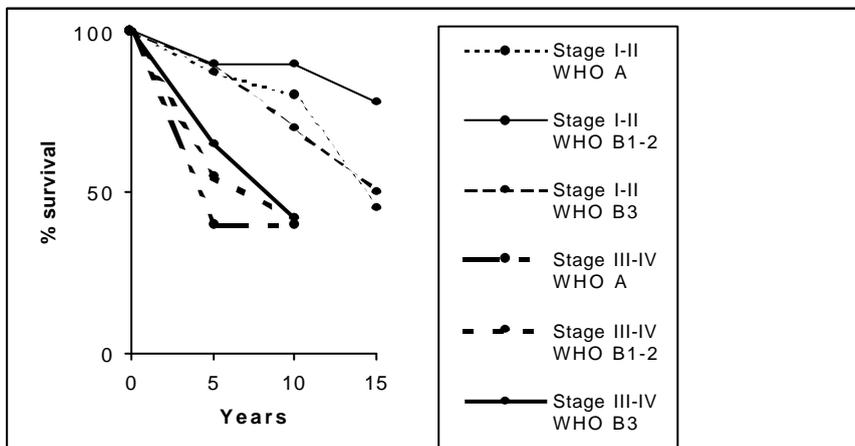


Fig. 4: Survival according to stage and histology (Adapted from Nakahara et al, J Thorac C-V Surg, 1988)

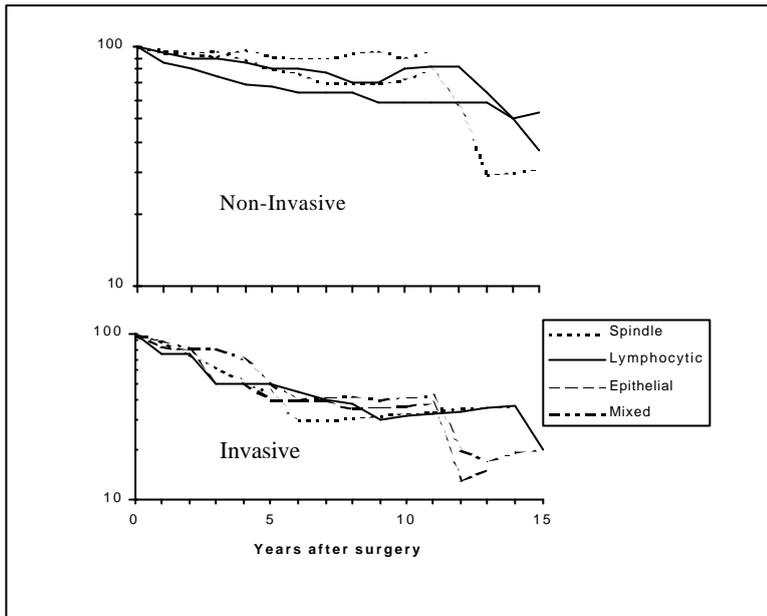


Fig.5: Comparison of survival curves for different histologic types depending on status of capsular integrity (Barnatz et al, Surg Clin NA, 1973).

Otro parametro adicional que fue reconocido como un factor pronostico importante en estos tumores en varios de los estudios fue la resectabilidad de la lesion (2,5,7,12,13). Este factor fue analizado en 5/13 estudios y mostro que habia una marcada correlacion entre la resectabilidad de la lesion y el comportamiento biologico del tumor (Figura 6).

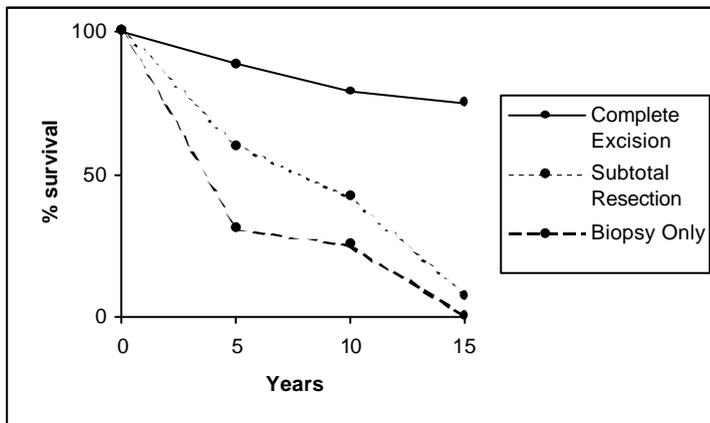


Fig. 6: Comparison of survival curves depending on extent of surgical resection.

Interesantemente, en uno de estos estudios (5), cuando las curvas de sobrevivida para los diversos tipos histologicos fueron comparados con la resectabilidad de las lesiones se pudo observar que no existian diferencias substanciales entre los tumores completamente extirpados y los no-resecables, independiente del tipo histologico de la lesion.

Algunas de las conclusiones importantes que pudimos establecer de este meta-analisis es que existen al menos tres parametros que juegan un rol importante en el comportamiento de estos tumores: la histologia, el estadio clinico, y el estatus de resectabilidad quirurgica de la lesion. La mayoria de los estudios parecen apoyar el concepto de que los timomas compuestos predominantemente de celulas epiteliales con minimo componente linfocitario muestran una evolucion mas agresiva que los demas; que los timomas compuestos predominantemente de celulas fusiformes estan asociados con el comportamiento mas indolente entre estos tumores, y que todos los demas tipos histologicos parecen caer entre el medio de estos dos extremos.

Es importante, sin embargo, no asumir que todos los timomas compuestos predominantemente de células fusiformes son universalmente benignos y que aquellos compuestos predominantemente de células redondas epiteliales son malignos. La mayoría de los estudios han demostrado que cuando todas las variantes histológicas de timoma son estratificadas de acuerdo al estatus de su integridad capsular (v.g., invasivos vs. no-invasivos), los tumores tienden a comportarse de la misma manera independientemente del tipo histológico. De hecho, existen numerosos ejemplos documentados en la literatura de timomas de células fusiformes que mostraron recurrencias, metastasis y en términos generales, se comportaron como tumores biológicamente agresivos (27).

En el último fascículo del AFIP de tumores del mediastino, los doctores Shimosato y Mukai (28) relatan su experiencia con dos casos de timomas de células fusiformes que mostraron múltiples metastasis hematogénas a pulmón. En una serie grande publicada por Regnard et al (13) de Francia, los autores también observaron varios timomas de células fusiformes invasivos con recurrencias y eventual muerte debido al tumor. Nosotros también reportamos recientemente nuestra experiencia con una serie de casos de timomas de células fusiformes en los cuales se observó progresión del tumor con transformación a carcinoma invasivo del timo (29). En nuestra experiencia con aproximadamente 200 casos de timomas de células fusiformes, hasta un 10% de estos tumores pueden mostrar un carácter invasivo y estar asociados con un comportamiento agresivo. Por este motivo, nosotros consideramos que todos los timomas representan tumoraciones malignas con potencial comportamiento agresivo y por lo tanto es imprescindible correlacionarlos con el estadio clínico para determinar el pronóstico de la lesión (25).

El hecho demostrado en este meta-análisis de que cuando las distintas variantes histológicas son ajustadas para el estadio clínico (encapsulado vs. invasivo) y para el grado de resectabilidad, todas muestran un similar comportamiento clínico, nos indica claramente que estos dos últimos parámetros juegan un rol más importante en el pronóstico de estas lesiones que la histología. La determinación del estadio clínico y el estatus de resectabilidad quirúrgica de la lesión por lo tanto representan dos elementos críticos en la evaluación de estos tumores.

La determinación del estadio clínico de estas lesiones también ha generado controversia en la literatura. El sistema de estadio clínico más ampliamente adoptado para los timomas fue el propuesto por Masaoka et al (2) en el año 1981. Un estudio más reciente por Koga y colegas (30), sin embargo, ha introducido una modificación a los estadios de Masaoka, mediante la cual el estadio II-2 (correspondiente a invasión microscópica de la capsula) es ahora incluido bajo el estadio I. Esto ha sido basado en estudios que demuestran que las tasas de supervivencia en los dos estadios son esencialmente idénticas y el factor pronóstico más importante es la presencia de invasión del tumor de órganos y tejidos adyacentes fuera del mediastino. Estos autores por tanto han propuesto que el estadio de estos tumores sea simplificado y dividido en tumores francamente invasivos y tumores no-invasivos.

Otro cambio importante a los estadios de Masaoka ha sido introducido por Regnard et al (13) en uno de los estudios clinicopatológicos más grandes e importantes publicados en la literatura. Estos autores señalaron la importancia del grado de resectabilidad quirúrgica de las lesiones, y han propuesto que dicho factor también sea tomado en cuenta para la evaluación pronóstica de los timomas (Tabla III). Al mismo tiempo, cualquier sistema para predecir el

pronostico de timoma deberia tambien tomar en consideracion la histologia de los tumores. Un abordaje combinado fue propuesto por Pescarmona et al (6) en un estudio limitado de timomas en que los autores recomendaron asignar dichos tumores a tres grupos pronosticos: 1) Timomas de tipo WHO A y AB en estadios I y II; 2) Timomas tipo B2 en estadio I y II o timoma tipo AB en estadio II y III; y 3) timoma tipo B2 en estadio III y IV. En dicho estudio, los tumores del grupo 1 estuvieron asociados a un mucho mejor comportamiento que los del grupo 3, y el grupo 2 observo un comportamiento intermedio. La adopcion de un esquema similar obviamente tendria ventajas sobre los esquemas actuales que se limitan a considerar solamente el estadio clinico o el tipo histologico de manera aislada.

Table III: Modified Staging of Thymoma – Regnard et al, 1996

Stage Ia: Complete resection of completely encapsulated thymoma with no microscopic capsular invasion.

Stage Ib: Complete resection of completely encapsulated thymoma with peritumoral adhesions to surrounding structures.

Stage IIa: Complete excision of thymoma with gross invasion into surrounding fat or mediastinal pleura.

Stage IIb: Complete excision of thymoma with microscopic invasion into the capsule.

Stage IIIa: Complete excision of thymoma with gross invasion of neighboring organs (pericardium, great vessels, lung).

Stage IIIb: Incomplete excision or biopsy of thymoma with gross invasion of neighboring organs.

Stage IVa: Complete resection of metastatic thymoma.

Stage IVb: Incomplete excision of metastatic thymoma.

La introduccion del esquema de la WHO nos ha brindado un metodo valioso de establecer comparaciones entre las diversas clasificaciones de timoma en existencia y nos permitira hacer estudios comparativos entre diferentes investigadores. Esto probablemente lleve a un mejor entendimiento de estas lesiones y permita establecer un sistema mas confiable para poder establecer el pronostico de estos tumores.

REFERENCIAS

- 1) Barnatz PE, Khonsari S, Harrison EG Jr, Taylor WF. Thymoma: factors influencing prognosis. Surg Clin N A 53:885-892, 1973.
- 2) Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. Cancer 48:2485-2492, 1981.
- 3) Verley JM, Hollman KK. Thymoma. A comparative clinical study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. Cancer 55:1074-1086, 1985.
- 4) Lewis JE, Wick MR, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. A clinicopathologic review. Cancer 60:2727-2743, 1987.
- 5) Nakahara A, Ohno K, Hashimoto J et la. Thymoma: results with complete resection and adjuvant postoperative irradiation in 141 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 95:1041-1047, 1988.
- 6) Pescarmona E, Rendina EA, Venuta F et al. Analysis of prognostic factors and clinicopathologic staging of thymoma. Ann Thorac Surg 50:534-538, 1990.
- 7) Maggi G, Casadio C, Cavallo A et al. Thymoma: results of 241 operated cases. Ann Thorac Surg 51:152-156, 1991.
- 8) Wilkins EW, Grillo HC, Scannell JG, et al. Role of staging in prognosis and management of thymoma. Ann Thorac Surg 51:888-892, 1991.

- 9) Park HS, Shin DM, Lee JS et al. Thymoma. A retrospective study of 87 cases. *Cancer* 73:2491-2494, 1994.
- 10) Pan C-C, Wu H-P, Yang C-F, Chen YK, Chiang H. The clinicopathologic correlation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Hum Pathol* 25:893-899, 1994.
- 11) Quintanilla-Martinez L, Wilkins EW, Choi N et al. Thymoma. Histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 74:606-617, 1994.
- 12) Blumberg D, Port JL, Weksler B et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 60:908-914, 1995.
- 13) Regnard J-F, Magdeleinat P, Drower C et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112:376-384, 1996.
- 14) Lattes R. Thymoma and other tumors of the thymus. An analysis of 107 cases. *Cancer* 15:1224-1260, 1962.
- 15) Salyer WR, Eggleston JC. Thymoma. A clinical and pathological study of 65 cases. *Cancer* 37:229-249, 1976.
- 16) Davies SE, MaCartney JC, Camplejohn RS et al. DNA flow cytometry of thymomas. *Histopathology* 15:77-83, 1989.
- 17) Asamura H, Nakajima T, Mukai K, Noguchi M, Shimosato Y. Degree of malignancy of thymic epithelial tumors in terms of nuclear DNA content and nuclear area. An analysis of 39 cases. *Am J Pathol* 133:615-622, 1988.
- 18) Yang W, Efrid JT, Quintanilla-Martinez L, Choi L, Harris NL. Cell kinetic study of thymic epithelial tumors using PCNA (PC10) and Ki-67 (MIB-1) antibodies. *Hum Pathol* 27:70-76, 1996.
- 19) Chen F-F, Yan J-J, Jin Y-T, Su I-J. Detection of bcl-2 and p53 in thymoma: expression of bcl-2 as a reliable marker of tumor aggressiveness. *Hum Pathol* 27:1089-1092, 1996.
- 20) Stefanaki K, Rontogianni D, Kouvidou CH, et al. Expression of p53, mdm2, p21/waf1 and bcl-2 proteins in thymomas. *Histopathol* 30:549-555, 1997.
- 21) Rosai J. Histological typing of tumours of the thymus; in: World Health Organization International Histological Classification of Tumors, 2nd. Ed, Springer, Berlin, 1999, pp.9-14.
- 22) Marino M, Muller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of the thymus. *Virch Arch Pathol Anat* 407:119-149, 1985.
- 23) Kirchner T, Muller-Hermelink HK. New approaches to the diagnosis of thymic epithelial tumors. *Prog Surg Pathol* 10:167-189, 1989.
- 24) Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms. Current concepts and controversies. *Anat Pathol* 1997, Vol. 2, Fechner RE, Rosen PP, (eds), ASCP Press, Chicago, IL, 1997, pp.1-19.
- 25) Suster S, Moran CA. Thymoma, atypical thymoma, and thymic carcinoma. A novel conceptual approach to the classification of neoplasms of thymic epithelium. *Am J Clin Pathol* 111:826-833, 1999.
- 26) Suster S, Moran CA. Primary thymic epithelial neoplasms. Spectrum of differentiation and histological features. *Semin Diagn Pathol* 16:2-17, 1999.
- 27) Suster S, Moran CA. Thymoma classification. The ride of the Valkyries? *Am J Clin Pathol* 112:308-310, 1999.
- 28) Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the mediastinum. In: Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 21, third series, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1997, pp.40-119.
- 29) Suster S, Moran CA. Spindle cell thymic carcinoma. Clinicopathologic and immunohistochemical study of a distinctive variant of primary thymic epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 23:691-700, 1999.
- 30) Koga K, Matsuno Y, Noguchi M et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Internat* 44:359-367, 1994.