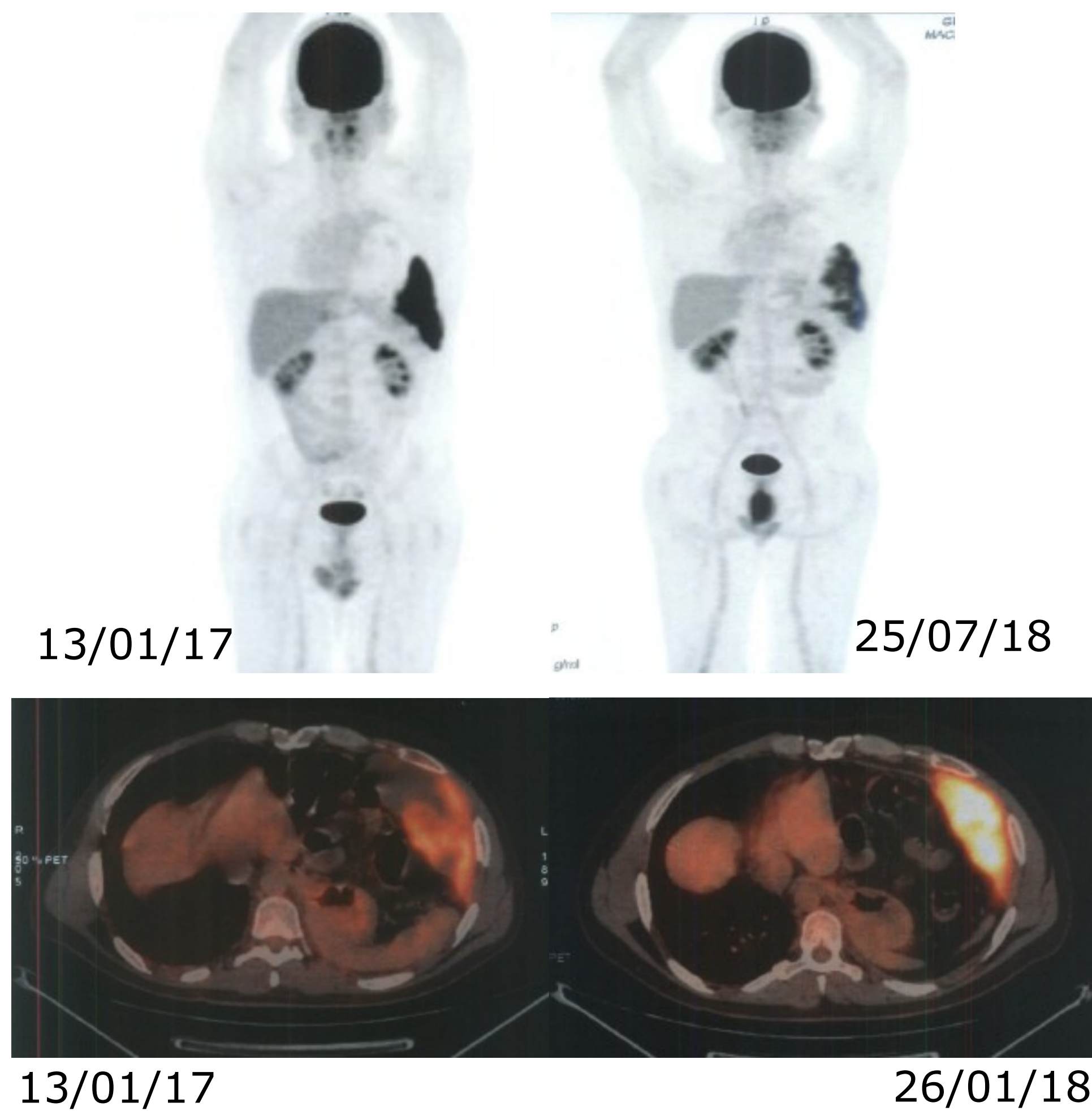


# CARCINOMA TÍMICO EN TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS

Tapia Marin Marina Walezka, Llantada López Anabella Rosalía, Lopez Velasco Marco Antonio, Gutiérrez Mota Guadalupe Montserrat, Ramírez Padilla Felipe de Jesús, Morgan Villela Gilberto.

**BACKGROUND** Las neoplasias tímicas son el tipo de tumor más común del mediastino anterior <sup>(1, 2)</sup>. En 1981 se publicó la clasificación de Masaoka para estadiarlo en base a su extensión anatómica y estimar su pronóstico. Potencialmente se podría crear un modelo de riesgo combinando los sistemas Masaoka y de la OMS para estratificar el riesgo de recurrencia después de la resección de estos tumores <sup>(5)</sup>. En el 2015 la OMS describió esta enfermedad como una entidad rara, altamente maligna y de pobre pronóstico. La mitad de los casos están asociado a VEB, particularmente en paciente menores de 30 años <sup>(7)</sup>. La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección en carcinomas sin metástasis a distancia. Si son irresecables o con metástasis se lleva tratamiento multimodal. Por la baja incidencia de estos tumores, un régimen quimioterapéutico estándar no se ha establecido. El carcinoma tímico es definido como una neoplasia epitelial primaria del timo, agresiva que se tiende a asociar a síndromes paraneoplásicos como miastenia gravis. En la mayoría de los casos, se diagnostica por exclusión ya que se debe descartar primero su origen metastásico <sup>(7)</sup>. Se ha demostrado que tiene expresión aumentada de CD5 y CD117, positividad para p63/p40, CK AE1/AE3, MOC31, CK18, CK 5/6 y P16 <sup>(7)</sup>. Estudios retrospectivos han demostrado la presencia de varios oncogenes, entre ellos EGFR, HER2, KIT, KRAS y BCL2 y genes supresores tumorales TP53 y CDKN2A/B <sup>(3)</sup>.

**CASO CLINICO** Paciente masculino de 40 años, operado el 17 julio del 2014, RHP: carcinoma tímico EC IV resecado en su totalidad sin infiltración a pericardio o pleura, pulmón negativo. Presenta un implante subdiafragmatico izquierdo el cual se documenta en PET previo y post-quirúrgico, no tiene datos de actividad tumoral. Se decide manejo local y sistémico iniciando con radioterapia y posterior quimioterapia con esquema de platinos y taxanos. Cursa con periodo libre de progresión de 27 meses. El 13/01/17 PET-CT con masa en hemiabdomen izquierdo altamente sospechosa a recurrencia. Se solicita biopsia de tumoración y el RHP es tumor maligno pobremente diferenciado. Inicia terapia sistémica a base de carboplatino (600 mg) más paclitaxel (400 mg) cada 3 semanas por 6 ciclos (21 febrero 2017 – 30 junio 2017). Secuenciación genética se reporta negativa para mutaciones. PET-CT 27/04/17 reporto disminución de metabolismo en 46%. PET-CT 07/2017 hemiabdomen izquierdo con SUV máx. de 8.4 en lesión ya conocida que en esta ocasión mide 51 x 134 x 157 mm. Es candidato a iniciar tratamiento con terapia anti-mTOR con everolimus 10 mg (una tableta diaria sin suspender). PET-CT 28/01/18 disminución de volumen tumoral, sin embargo, incremento en tasa metabólica, se encuentra respuesta significativa. Hasta el momento solamente ha presentado dislipidemia mixta como efecto secundario al tratamiento con everolimus. PET-CT 25/07/18 reporta SUV máx. 6.6 en lesión ya conocida con zonas de necrosis que en esta ocasión mide 142 x 60 x 162 mm. Continúa con mismo manejo al día de hoy 30/10/18.



**DISCUSION** El carcinoma tímico es definido como una neoplasia epitelial primaria del timo, en 2015 fue descrita por la OMS como una enfermedad altamente maligna, de pobre pronóstico y rara, sin embargo, son el tipo de tumor más común del mediastino anterior abarcando el 40% de las masas mediastinales en los adultos <sup>(1, 7, 11)</sup>. Recientemente, varios estudios han identificado que expresan PDL1 y PD1, sugiriendo que estas lesiones podrían responder a terapia inhibidora de PDL1/PD1 <sup>(8)</sup>. Sin embargo, en la enfermedad avanzada se sabe que al no ser resecable se recomienda neoadyuvancia con quimioterapia para posteriormente valorar su resecabilidad por imagen <sup>(6)</sup>. Los regímenes quimioterapéuticos utilizados más a menudo incluyen cisplatino, doxorrubicina y ciclofosfamida (PAC) con o sin prednisona; cisplatino, doxorrubicina, ciclofosfamida y vincristina (ADOC); etopósido y cisplatino (EP); y etopósido, cisplatino e ifosfamida (VIP) <sup>(3)</sup>. Otros estudios <sup>(11)</sup> demuestran que la terapia con sunitinib es una buena opción para pacientes con enfermedad progresiva. La vía de mTOR juega un papel crítico en el crecimiento neoplásico por lo que se considera que el manejo anti-mTOR es importante para esta patología, por lo cual se han iniciado varios estudios con everolimus <sup>(12)</sup>. El everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR que tiene actividad inmunosupresora y antitumoral aprobado para el tratamiento de cáncer renal, entre otros tumores <sup>(13)</sup>. En otros estudios se han realizado combinaciones de terapia con medicamentos anti-mTOR, encontrándose mejores tasas de periodo libre de enfermedad, de tiempo sin eventos de recurrencia o muerte causa tumoral <sup>(14)</sup>.

**CONCLUSION** El tratamiento del carcinoma tímico es un reto en la actualidad. La primera línea de tratamiento en los reportes de casos es con quimioterapia basada en platinos, hoy en día, la medicina personalizada y el uso de terapia blanco ha incrementado de forma significativa la sobrevida de los pacientes con enfermedades raras, como es el caso de este paciente, y, en la actualidad se piensa que, dada la pobre respuesta de los tumores tímicos a los agentes quimioterapéuticos, la administración de inmunoterapia es una alternativa prometedora para los estadios avanzados de esta enfermedad.

(1) Kossai, M., Duchemann, B., Boutros, C., Caramella, C., Hollebecque, A., Angevin, E., Gazzah, A., Bahlleda, R., Ileana, E., Massard, C., Vielh, P., Soria, J. and Besse, B. (2015). Antitumor activity in advanced cancer patients with thymic malignancies enrolled in early clinical drug development programs (Phase I trials) at Gustave Roussy. *Lung Cancer*, 89(3), pp.306-310. (2) Funaishi, K., Yamasaki, M., Saito, N., Daido, W., Ishiyama, S., Deguchi, N., Taniwaki, M. and Ohashi, N. (2017). First-Line Treatment with Carboplatin plus nab-Paclitaxel and Maintenance Monotherapy with nab-Paclitaxel for a Thymic Carcinoma: A Case Report. *Case Reports in Oncology*, 10(2), pp.571-576. (3) Wheeler, J., Hong, D., Swisher, S., Falchook, G., Tsimberidou, A., Helgason, T., Nain, A., Stephen, B., Janjku, F., Stephens, P., Yelensky, R. and Kurzrock, R. (2013). Thymoma Patients Treated in a Phase I Clinic at MD Anderson Cancer Center: Responses to mTOR Inhibitors and Molecular Analyses. *Oncotarget*, 4(6), (4) Lee GD, Kim HR, Choi SH, Kim YH, Kim DK, Park SI. Prognostic stratification of thymic epithelial tumors based on both Masaoka-Koga stage and WHO classification systems. *J Thorac Dis* 2016;8(5):901-910. doi:10.21037/jtd.2016.03.53 (5) Willmann J, Rimmer A. The expanding role of radiation therapy for thymic malignancies. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 21):S2555-S2564. doi: 10.21037/jtd.2018.01.154 (6) Imbimbo, M., Ottaviano, M., Vitali, M., Fabbri, A., Leuzzi, G., & Fiore, M. et al. (2018). Best practices for the management of thymic epithelial tumors: A position paper by the Italian collaborative group for Thymic Malignancies (TYME). *Cancer Treatment Reviews*, 71, 76-87. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.10.001 (7) Suster, D., Pihan, G., Mackinnon, A. and Suster, S. (2018). Poorly Differentiated Nonkeratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Thymus. *The American Journal of Surgical Pathology*, 42(9), pp.1224-1236. (8) Suster, D., Pihan, G., Mackinnon, A. and Suster, S. (2018). Expression of PD-L1/PD-1 in lymphoepithelioma-like carcinoma of the thymus. *Modern Pathology*, (9) Helm, J., Lavy, D., Figueroa-Bodine, J. and Joseph, S. (2017). Metastatic Malignant Thymoma to the Abdomen: A SEER Database Review and Assessment of Treatment Strategies. *World Journal of Oncology*, 8(5), pp.147-150. (10) Yokoyama S, Miyoshi H. Thymic tumors and immune checkpoint inhibitors. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 13):S1509-S1515. doi: 10.21037/jtd.2017.10.157 (11) Cabezon-Gutiérrez, L., Khosravi-Shahi, P., Custodio-Cabello, S., García-Martos, M., Palka-Kotłowska, M., & Franco-Moreno, A. (2018). Metastatic Thymic Carcinoma with Long Survival After Treatment with Sunitinib. *Cureus*. doi: 10.7755/cureus.2982 (12) Palmieri, G. (2012). Everolimus plus long-acting somatostatin analogs in thymic epithelial malignancies. *World Journal of Clinical Oncology*, 3(7), p.111. (13) Ozturk, N., Ozturk, D., Pala-Kara, Z., Kaptan, E., Sarca-Bas, S., Ozsoy, N., Cinar, S., Deniz, G., Li, X., Giacchetti, S., Lévi, F. and Okyar, A. (2018). The immune system as a chronotoxicity target of the anticancer mTOR inhibitor everolimus. *Chronobiology International*, 35(5), pp.705-718. (14) Ferolla, P., Brizzi, M., Meyer, T., Mansoor, W., Mazieres, J., Do Cao, C., Léna, H., Berni, A., Damiano, V., Bulkhuysen, W., Gronzbak, H., Lombard-Bohas, C., Grohé, C., Minotti, V., Tiseo, M., De Castro, J., Reed, N., Gislimberti, G., Singh, N., Stankovic, M., Öberg, K. and Baudin, E. (2017). Efficacy and safety of long-acting pasireotide or everolimus alone or in combination in patients with advanced carcinoids of the lung and thymus (LUNA): an open-label, multicentre, randomized phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 18(12), pp.1652-1664. (15) Hayes, S., Huang, J., Golia Pernicka, J., Cunningham, J., Zheng, J., Moskowitz, C., & Ginsberg, M. (2018). Radiographic Predictors of Resectability in Thymic Carcinoma. *The Annals Of Thoracic Surgery*, 106(1), 242-248. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.019