



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR  
ZUBIRÁN"

**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y TERAPIA ADYUVANTE EN NEOPLASIAS  
EPITELIALES DEL TIMO: EVALUACION DE RESULTADOS EN UN  
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE**

ESPECIALISTA EN MEDICINA  
CIRUGIA GENERAL

**PRESENTA**

ROCÍO ELISA CARRERA CERÓN

**ASESORES**

DRA. FRANCINA VALEZKA BOLAÑOS MORALES  
DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY

MÉXICO D.F. A 19 DE NOVIEMBRE DE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A papá y mamá, por ustedes y para ustedes, siempre**

**A Pepe, mi compañero de aventuras desde que tengo memoria, por siempre preocuparse si tenía hambre, sueño o frío**

**A mis abuelitos, por enseñarme cosas valiosas y por su enorme cariño y apoyo**

**A mis amigos, por compartir las risas y las lágrimas, los momentos buenos y los malos y porque sin ustedes no habría sido lo mismo**

**A mis maestros y profesores, porque gracias a ustedes camino en hombros de gigantes**

**Al INNSZ, mi casa, donde he pasado muchos de los mejores momentos de mi vida**

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>6</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>7</b>
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>15</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>20</b>
<b>7. REFERENCIAS</b>	<b>21</b>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Los timomas son neoplasias derivadas de las células epiteliales del timo. Existen diversos factores utilizados para determinar el pronóstico acerca de la sobrevida y recurrencia. La cirugía es el tratamiento de elección; el rol de la radioterapia y/o quimioterapia neo/adyuvante sigue siendo controversial. Objetivo: Evaluar las características de los pacientes con NET y el efecto de las diferentes modalidades terapéuticas disponibles en un hospital de tercer nivel en México.

**METODOLOGÍA.** Estudio observacional, retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de NET, sometidos a resección quirúrgica, quimioterapia y/o radioterapia en el INCMNSZ. Mediante revisión y análisis de expedientes clínicos se obtuvieron y registraron las características demográficas e información sobre el tipo de tratamiento recibido, además de las posibles complicaciones y EA. Se realizó un análisis de sobrevida tomando en cuenta los diferentes brazos de tratamiento y estadios clínicos.

**RESULTADOS.** Se estudiaron 68 pacientes; el 60% fueron hombres con una edad promedio de 49.8 años. La principal comorbilidad fue MG (66%). El 100% se sometió a cirugía y el 35% recibió además quimio y/o radioterapia. La mayoría de los EA se presentó con la cirugía (68%). El tiempo promedio de seguimiento fue de 5.03 años. La sobrevida a 5 y 10 años fue de 84 y 72% respectivamente. El PLR a 5 años fue de 87%. Factores pronósticos significativos fueron edad, estadio y tipo de resección.

**CONCLUSIONES.** La sobrevida obtenida es similar a lo reportado anteriormente. La cirugía es el tratamiento de elección; el papel de la radio y quimioterapia debe ser reevaluado.

**INTRODUCCIÓN:** En nuestro país, las enfermedades neoplásicas representan la segunda causa de mortalidad en la población general. Diversos grupos en

investigación han enfocado sus estudios a los aspectos clínicos, de biología molecular, inmunología, terapéutica médica y quirúrgica de las patologías tumorales. El término timoma es utilizado para referirse a las neoplasias derivadas de las células epiteliales del timo<sup>1</sup>. Esta enfermedad representa alrededor de 30% de las masas de mediastino anterior en adultos<sup>2</sup>. Se presentan en casi todas las edades (7-89 años), presentando un pico de incidencia entre los 55 y 65 años de edad<sup>3</sup>. Casi siempre se manifiestan con invasión local y es raro que desarrollen metástasis extratorácicas. Clínicamente un tercio de los pacientes presentan una masa de mediastino anterior diagnosticada mediante radiografía de tórax con síntomas de miastenia gravis, tos, disnea, disfagia y dolor torácico o incluso, sin síntomas. Los timomas son inmunológicamente funcionales, ya que se relacionan con una alta incidencia de síntomas paraneoplásicos autoinmunes<sup>4</sup>. Representan un problema clínico y un desafío para el médico en el sentido de la sospecha, la evaluación diagnóstica y las decisiones terapéuticas. En 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una clasificación para las neoplasias epiteliales del timo (NET), el cual se basa en la morfología de las células epiteliales, la organotipicidad y la población de linfocitos<sup>5</sup>. Suster y Moran<sup>6</sup> propusieron que los tumores bien diferenciados corresponden a los usualmente denominados como timomas, mientras que los pobremente diferenciados se consideran carcinomas tímicos y los que muestran características intermedias se designan como timoma atípico<sup>7</sup>. Ésta clasificación ha mostrado ser reproducible y tener un poder pronóstico adecuado para sobrevida y recurrencia<sup>8</sup>. El sistema más aceptado actualmente para la estadificación tumoral es la clasificación de

Masaoka-Koga, mismo que ha demostrado ser un excelente predictor en el pronóstico del timoma<sup>9,10</sup>. Otro sistema utilizado es el del grupo italiano del Istituto Nazionale Tumori (INT), que demostró en una serie que este sistema permite una mejor descripción de la enfermedad que la propuesta por Masaoka-Koga lo que resulta en un estadiaje que permite un pronóstico más acertado<sup>11</sup>. Para el timoma no invasivo, la cirugía es el tratamiento de elección con tasas de supervivencia a 5 años mayores del 80%<sup>12</sup>; en cuanto al rol de la radioterapia y/o quimioterapia neo/adyuvante sigue sin existir un consenso y su uso todavía es controversial en ciertos estadios clínicos<sup>13,14</sup>. Este estudio presenta una serie institucional de 68 pacientes con NET para evaluar el efecto de las diferentes modalidades terapéuticas disponibles en un hospital de tercer nivel en México.

**MATERIAL Y MÉTODOS (METODOLOGÍA).** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con diagnóstico de NET, sometidos a resección quirúrgica, quimioterapia y/o radioterapia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se excluyeron a aquellos pacientes que no aceptaron ser incluidos en el protocolo, a los que tuvieron diagnóstico de hiperplasia tímica, timo en involución y/o linfoma intratímico y a los que no se logró dar el seguimiento mínimo establecido. Mediante revisión y análisis del expediente clínico de cada paciente se obtuvieron y registraron las variables iniciales (edad, sexo y fenómenos autoinmunes asociados). Asimismo, se registró el tipo de tratamiento que recibió cada paciente (resección quirúrgica, radio y/o quimioterapia). Por seguimiento en el área de consulta externa o encuesta

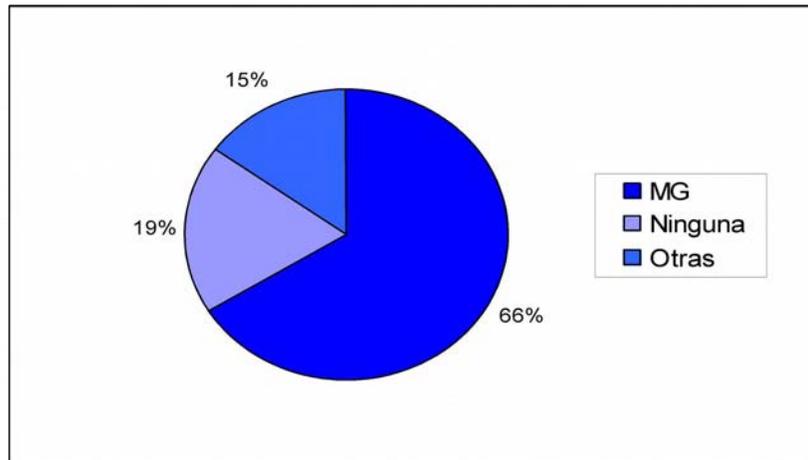
telefónica se obtuvo información acerca de las complicaciones y efectos adversos de las diferentes modalidades terapéuticas.

Como sistemas de clasificación histológica, se utilizaron el propuesto por la OMS y el de Suster-Moran, y como sistemas de estadificación clínica el de Masaoka-Koga y el del INT, los cuales se determinaron mediante revisión de los reportes quirúrgicos y de patología obtenidos del expediente clínico. Se realizó un análisis de supervivencia tomando en cuenta los diferentes brazos de tratamiento y estadios clínicos mediante el método de Kaplan-Meier comparados con la prueba de log-rank. También se realizó análisis univariado. Se estableció como significativo un valor de  $p$  menor a 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS Statistics® versión 19.0 (Windows, Chicago, E.U.A.). Las variables categóricas y sus respectivos resultados se analizaron con el método de Chi-cuadrada.

**RESULTADOS.** En el período comprendido entre enero de 1987 y mayo de 2015 se identificaron un total de 86 pacientes con diagnóstico de timoma en los registros del instituto. De éstos, se excluyeron 18 pacientes por tener diagnóstico de hiperplasia tímica ( $n=8$ ), timo residual ( $n=6$ ) y/o linfoma intratímico ( $n=1$ ) y por no contar con el seguimiento mínimo establecido ( $n=3$ ). Los 68 pacientes restantes fueron considerados para este estudio. Los expedientes clínicos y las notas de evolución de los pacientes fueron cuidadosamente revisados.

41 (60%) pacientes fueron hombres y 27 (40%) mujeres con una edad promedio de 49.8 años (19-81). Al momento del diagnóstico, el 66% (45/68) tenía diagnóstico de miastenia gravis. Otras enfermedades asociadas (15%) fueron:

Hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren y aplasia pura de serie roja. 19% (13/68) no presentó comorbilidades (**Figura 1**).



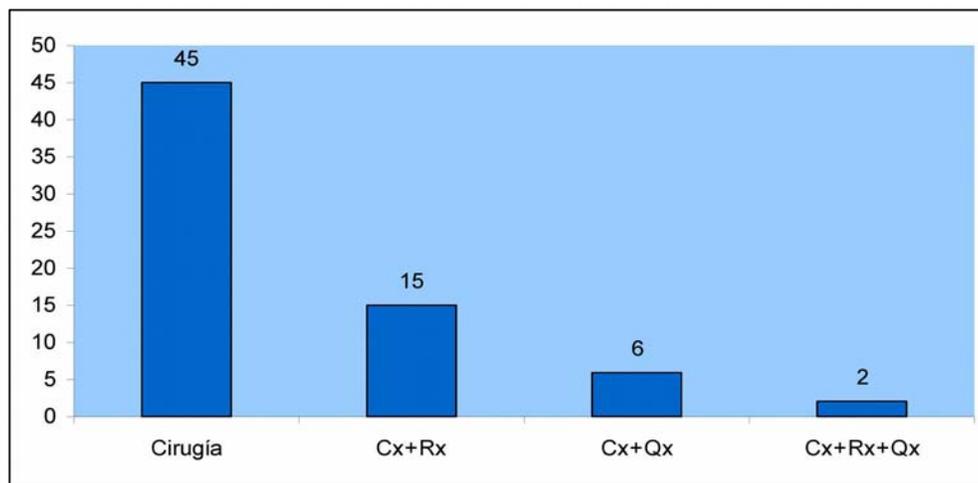
**Figura 1.** Principales comorbilidades asociadas. MG= Miastenia gravis

**Clasificación histológica.** De acuerdo a la clasificación de la OMS, 9% (6/68) de los pacientes presentó el tipo A, 22% (15/68) AB, 9% (6/68) B1, 26% (18/68) B2, 16% (11/68) B3 y 12% (8/68) carcinoma tímico. En el 6% (4/68) no se tuvo información acerca del tipo histológico del tumor. Utilizando la clasificación de Suster-Moran 43 pacientes (65%) tuvieron un timoma típico, 12 (18%) atípico, 8 (12%) carcinoma tímico y en 3 de ellos (5%) no se obtuvo información.

**Estadificación.** Según el sistema de Masaoka-Koga, 25 pacientes (37%) presentaron enfermedad en estadio I, 18 (27%) estadio II, 8 (12%) estadio III, 11 (16%) tipo IVa y 3 (4%) tipo IVb. No se pudo obtener información acerca de esta clasificación en 3 pacientes (4%). Utilizando el sistema propuesto por el INT el 62% (42/68) presentó enfermedad localizada (estadio I), 24% (16/68) enfermedad

localmente avanzada (estadio II) y 7% (5/68) enfermedad sistémica (estadio III). En el 7% (5/68) no se obtuvieron datos suficientes para estadificar la enfermedad.

**Cirugía.** El 100% de los pacientes (68/68) recibió tratamiento quirúrgico. De éstos, 45 (66%) fueron tratados exclusivamente con cirugía. 15 (22%) con cirugía y radioterapia, 6 (9%) con cirugía y quimioterapia y 2 pacientes (3%) recibieron tratamiento multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia (**Figura 2**).



**Figura 2.** Tipos de tratamiento. Cx+Rx=Cirugía y radioterapia; Cx+Qx= Cirugía y quimioterapia; Cx+Rx+Qx= Cirugía, radio y quimioterapia

En cuanto al tipo de abordaje quirúrgico el 90% (61/68) se realizó por esternotomía media; 4% (3/68) por toracotomía, 4% (3/68) por VATS (Cirugía Torácica Video-Asistida), y en el 2% (1/68) se realizó toracoscopia. En 53 pacientes (78%) se logró una resección completa, en 12 (18%) se trató de una resección incompleta y como ya se mencionó, en 3 (4%) sólo se realizó biopsia.

**Radioterapia.** Los pacientes recibieron tratamiento con radioterapia postoperatoria entre 5-8 semanas después de la cirugía; la radiación se llevó a

cabo por medio de la técnica convencional (fraccionada), con una dosis media de 45 Gy, en un promedio de 20 sesiones.

**Quimioterapia.** La quimioterapia adyuvante fue administrada a 6 pacientes con estadios avanzados después de la cirugía. El régimen quimioterapéutico estuvo basado en las combinaciones de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino (CAP) o doxorubicina, cisplatino, vincristina y ciclofosfamida (ADOC) en un promedio de 5 ciclos.

2 pacientes recibieron tratamiento multimodal (cirugía+radio y quimioterapia) para tratar una recurrencia local o metástasis a distancia detectadas durante el período de seguimiento.

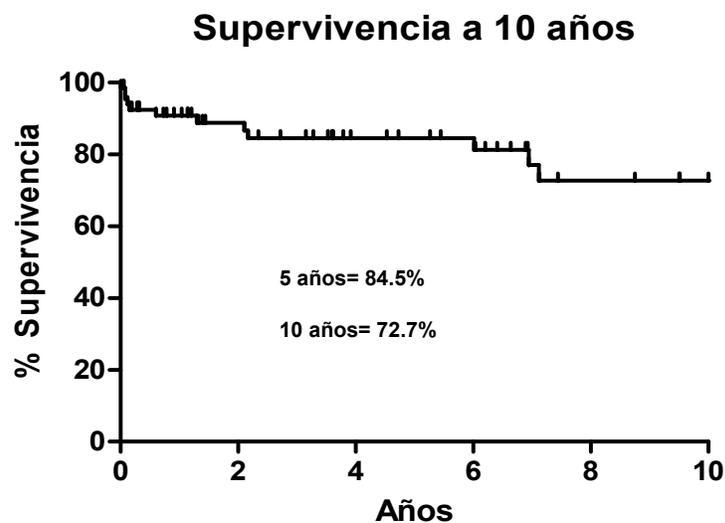
**Efectos adversos del tratamiento.** El 41% (28/68) presentó efectos adversos ante las distintas modalidades terapéuticas. La mayoría se presentó con el tratamiento quirúrgico (68%) y los restantes (32%), en los pacientes que además recibieron radio y/o quimioterapia. Los principales efectos adversos se mencionan en la Tabla 1.

Cirugía	Radioterapia/Quimioterapia
- Dolor en sitio quirúrgico	- Astenia/adinamia
- Infección del sitio quirúrgico	- Náusea/vómito
- Disnea	- Alopecia
- Sangrado	- Disfagia
- Neumotórax	- Mucositis
- Derrame pleural	- Neutropenia
- Lesión del nervio frénico	- Neuropatía
	- Insuficiencia cardíaca

**Tabla 1.** Principales efectos adversos de acuerdo al tipo de tratamiento

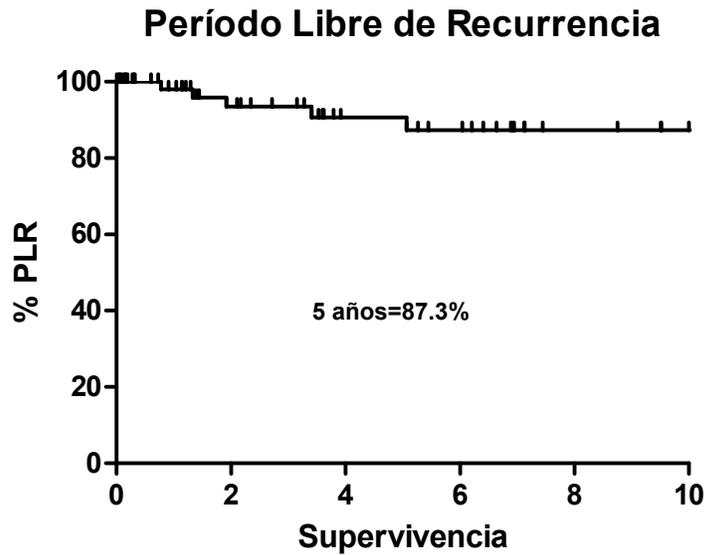
**Seguimiento.** El último seguimiento se realizó en octubre de 2011 con un tiempo promedio de seguimiento de 60.36 meses (5.03 años). Hasta ese momento, 14 pacientes habían fallecido debido a enfermedad local con fallo en el tratamiento (n=2), metástasis (n=3), miastenia gravis (n=3) o enfermedades concurrentes (n=6). 50 pacientes continúan vivos sin evidencia de enfermedad (n=46) o con recurrencia local (n=4). 4 pacientes se encuentran con status desconocido. Las variables que se sometieron a análisis como factores pronósticos fueron edad, género, miastenia gravis, clasificación histológica, estadio clínico, cirugía, radioterapia y quimioterapia.

La tasa de supervivencia a los 5 y a los 10 años de seguimiento fue de 84.5% y 72.7% respectivamente (**Figura 3**).



**Figura 3.** Tasa de supervivencia de 68 pacientes con NET

El período libre de recurrencia (PLR) a los 5 años fue de 87.3% (**Figura 4**). Sólo 5 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, todas en un período menor a 5 años (promedio 2.5 años).



**Figura 4.** Período libre de recurrencia de 68 pacientes con NET

Dependiendo del tipo de tratamiento, la supervivencia a 5 y a 10 años puede verse en la **Tabla 2**.

Tipo de Tratamiento	Sobrevida a 5 años	Sobrevida a 10 años
Cirugía	84.5%	78.5%
Cirugía +Radioterapia	92.8%	74.2%
Cirugía+Quimioterapia	55.5%	55.5%
Cirugía+Radio+Quimioterapia	100%	0%

**Tabla 2.** Sobrevida a 5 y 10 años dependiendo del tipo de tratamiento

Aunque en general, el tiempo de supervivencia es mayor en los pacientes tratados exclusivamente con cirugía y disminuye bastante en aquellos tratados con terapias

neo/adyuvantes, la diferencia entre las modalidades terapéuticas no fue significativa ( $p>0.05$ ).

En cuanto al período libre de recurrencia a los 5 años dependiendo del tipo de tratamiento, éste fue de 100% en los pacientes tratados únicamente con cirugía, de 72.1% en los del grupo de cirugía+radioterapia y de 100% en los de cirugía+quimioterapia. En los pacientes que fueron tratados con terapia multimodal (Cirugía+quimio+radioterapia) la sobrevida se calculó a 3 años y fue del 50% mostrando una diferencia significativa respecto a las otras modalidades ( $p<0.0001$ ).

**Factores pronósticos.** Después de realizar el análisis univariado se demostró que la edad, el tipo de resección, el estadio de Masaoka-Koga y el estadio según el INT correlacionaron para una sobrevida significativamente mayor ( $p<0.05$ ) a 10 años en favor de edad temprana (84.8% en el rango de 19-39 años, 73.2% en el rango de 40-59 años y 46.3% en el de 60-81 años), resección completa (79.3% para timectomía total, 33.3% para timectomía parcial y 66.6% para biopsia), estadio de Masaoka temprano (75.8% en estadio I, 83.3% en estadio II, 75% en estadio III y 33.6% en estadio IV) y para enfermedad local (79.3% para enfermedad localizada, 65% para localmente avanzada y 30% para enfermedad sistémica) (**Tabla 3**).

Factor	N	Sobrevida a 10 años	
		(%)	AUV (p)
<b>EDAD</b>			
19-89 años	16	84.8	<b>0.006</b>
40-59 años	34	73.2	
60-81 años	18	46.3	
<b>SEXO</b>			
Femenino	27	82.2	0.231
Masculino	41	64.2	
<b>MIASTENIA GRAVIS</b>			
Presente	47	64.5	0.609
Ausente	21	82	
<b>CIRUGÍA (TIPO)</b>			
Timectomía total	54	79.3	<b>0.017</b>
Timectomía parcial	11	33.3	
Biopsia	3	66.6	
<b>OMS</b>			
A,AB	21	64.6	0.538
B1,B2,B3	35	67.5	
Carcinoma tímico	8	56.2	
<b>SUSTER-MORAN</b>			
Típico	45	79	0.179
Atípico	12	61.1	
Carcinoma tímico	8	56.2	
<b>MASAOKA-KOGA</b>			
I	25	75.8	<b>0.003</b>
II	18	83.3	
III	8	75	
IV	14	33.6	
<b>INT</b>			
Localizada	42	79.3	<b>0.039</b>
Localmente avanzada	16	65	
Sistémica	5	30	

RADIOTERAPIA			
Si	17	64.2	0.592
No	51	75.4	
QUIMIOTERAPIA			
Si	8	70*	0.380
No	60	86*	

**Tabla 3.** Factores pronósticos para sobrevida a 10 años en pacientes con timoma. AUV=Análisis univariado. \*Sobrevida a 3 años.

**DISCUSIÓN.** Los timomas son tumores relativamente poco comunes; en la literatura, aún no se ha aceptado un tratamiento estándar. La mayoría de los artículos publicados sobre el tema consisten en estudios de series retrospectivas llevadas a cabo en un solo centro que, regularmente, se extienden por varias décadas para lograr contar con un número razonable de pacientes.

El presente estudio retrospectivo se llevó a cabo con el objetivo de determinar la sobrevida general, el período libre de recurrencia y los factores pronósticos en pacientes con NET tratados en nuestra institución.

Determinar los factores pronósticos es esencial para el manejo y orientación del paciente. La mayoría de los pacientes con cáncer recibe tratamiento dependiendo de la presencia o ausencia de varios factores de riesgo. La sobrevida general ha sido la forma más utilizada para conocer la evolución de las neoplasias epiteliales del timo debido a que es fácil de medir<sup>15</sup>. Aún así, no es el parámetro ideal, ya que muchos pacientes con timoma mueren por causas no relacionadas y, algunos pueden sobrevivir muchos años con recurrencia de la enfermedad. Las tasas de sobrevida para timoma reportadas en la literatura varían significativamente, encontrándose datos que varían desde 39%<sup>16</sup> hasta 67-72% a los 10 años<sup>17</sup>. En el

presente estudio, la tasa de sobrevida a los 5 y a los 10 años fue de 84.5% y 72.7% respectivamente. Aunque estos datos concuerdan con reportes anteriores, el porcentaje de sobrevida obtenido puede deberse al tipo de pacientes incluidos (la mayoría en estadios tempranos y, por lo tanto, mayor sobrevida).

Recientemente, según un artículo publicado por el ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group)<sup>15</sup>, la recurrencia es probablemente el mejor parámetro para evaluar la evolución de los tumores tímicos debido al comportamiento que presentan. En este estudio se tomó como período libre de recurrencia el tiempo transcurrido desde el momento en que se completó un tratamiento curativo exitoso (resección quirúrgica completa o respuesta total por control radiográfico después de radio y/o quimioterapia) hasta la recurrencia. El porcentaje de PLR a los 5 años fue de 87.3%. El tiempo promedio de recurrencia en un timoma completamente resecado es de aproximadamente 5 años (con rangos reportados entre 3 y 7 años)<sup>18</sup>. Un estudio sugiere que existen diferencias de acuerdo al estadio, observándose un PLR de 10 años en pacientes en estadio I y de 3 años en aquellos con timomas en estadios II-IV<sup>19</sup>. Debido a estos resultados, se recomienda que para estudios que evalúan el período libre de recurrencia, una evaluación del mismo a 5 años es lo apropiado. Es por esto, que en este estudio el PLR se evaluó sólo a los 5 años.

Como se ha demostrado en múltiples publicaciones, la cirugía es el tratamiento de elección (independientemente del estadio del paciente) con un porcentaje de sobrevida mayor respecto a las otras modalidades tanto a 5 como a 10 años aunque esta diferencia no fue significativa. El rol de la radioterapia postquirúrgica

después de una resección incompleta o biopsia ha sido bien establecido. La mayoría de los autores recomiendan radioterapia postquirúrgica para pacientes en estadios II y III después de una resección radical o paliativa. La tasa de supervivencia encontrada a 5 y a 10 años en pacientes que recibieron radioterapia fueron de 92.8% y 74.2% respectivamente, cifras que son bastante optimistas respecto a la evolución de los pacientes que reciben esta modalidad terapéutica.

Aunque las cifras de supervivencia de pacientes con quimioterapia pre o postquirúrgica son menores que aquellos que recibieron cirugía o radioterapia, la supervivencia tanto a 5 como a 10 años fue del 55.5%, lo que podría indicar que esta modalidad puede ser de utilidad en pacientes con estadios avanzados. Considerando que los timomas son quimiosensibles y frecuentemente existen fallas en el control local o distal de la enfermedad de pacientes en estadios avanzados, la quimioterapia adyuvante podría tener un beneficio potencial en la supervivencia.

Los pacientes que recibieron tratamiento multimodal son los que tienen peor pronóstico en el análisis de supervivencia ya que a los 10 años ambos habían fallecido. Esto puede explicarse por el número de pacientes (sólo 2) y por el peor pronóstico inicial que tenían (tumor irreseccable, invasivo, edad avanzada).

La única modalidad que demostró tener un peor pronóstico (significativo,  $p < 0.05$ ) en cuanto al PLR a 5 años fue la cirugía+quimio+radioterapia. Esto también se explica por los factores descritos anteriormente.

Tanto el rol de la radioterapia como el de la quimioterapia como tratamiento neo/adyuvante debe ser evaluado con estudios prospectivos.

Al realizar las pruebas estadísticas para cada factor pronóstico, se decidió realizar únicamente el análisis univariado debido al número de pacientes incluidos en este estudio. Se ha demostrado, que para realizar análisis multivariado para factores pronósticos en neoplasias epiteliales del timo, es necesario un mínimo de 75 pacientes para obtener un poder estadístico de al menos 80%<sup>15</sup>.

El factor que se ha identificado mayormente como significativo (tanto para la recurrencia como para la sobrevida) es el estadio<sup>20</sup>. En este estudio, se demostró que el estadio (Masaoka e INT) fue un predictor significativo para la sobrevida a 10 años lo que confirma una vez más el valor del sistema de estadificación de Masaoka-Koga y la posible introducción del sistema del INT basado en el TNM, como ya ha sido comprobado anteriormente<sup>11</sup>. Otro factor consistentemente significativo en el pronóstico es la resección completa<sup>21</sup>. Esto fue posible de evaluar ya que todos nuestros pacientes recibieron alguna modalidad de tratamiento quirúrgico. A pesar de que es un hecho que la tasa de resección completa está claramente asociada al estadio tumoral, se ha demostrado que una timectomía total es un factor independiente y significativo como sucedió en este estudio. Una timectomía total lleva a una mayor sobrevida al compararse con una resección parcial o toma de biopsia, lo que sugiere que la resección quirúrgica completa debe ser el tratamiento de elección (sobrevida a 10 años del 79.3% con timectomía total vs 33.6% con resección parcial).

La edad no parece tener un impacto en la recurrencia por lo que se podría predecir que si no existe efecto sobre ésta, la edad avanzada sería un predictor negativo sobre la sobrevida debido a muerte por otras causas. A pesar de esto, varios estudios han encontrado que la edad avanzada es un buen factor pronóstico para la sobrevida general y que predice una menor sobrevida<sup>20</sup>. Esto pudo comprobarse en nuestro estudio, donde el grupo de mayor edad (60-81 años) tuvo una sobrevida significativamente menor a los 10 años (46.3%) en comparación con pacientes más jóvenes.

En cuanto al género, éste no tuvo un impacto significativo en la sobrevida como lo reportan otros estudios. La presencia de miastenia gravis solía considerarse como un factor adverso en pacientes con timoma. Sin embargo, puede existir cierta ventaja en cuanto a sobrevida, ya que los pacientes con MG tienen una alta probabilidad de ser diagnosticados de forma incidental más tempranamente. Se ha aceptado que tanto el sexo del paciente como la presencia de MG no tienen significancia pronóstica, lo que concuerda con nuestros resultados.

El subtipo histológico del timoma también parece ser importante, pero resulta un poco más difícil de evaluar de forma correcta<sup>22</sup>. En primer lugar, se han utilizado varios sistemas de clasificación aunque, en la actualidad, el sistema predominante ha sido el propuesto por la OMS. Además, existe el problema de la variación interobservador al asignar un determinado tipo histológico pero el problema más importante proviene del hecho de que los estudios que han reportado el valor de la histología como un factor pronóstico no establecen con claridad que subtipos son los que realmente tienen valor predictivo<sup>23</sup>. En nuestro estudio, se decidió agrupar

en los subtipos A/AB, B1/B2/B3 y carcinoma tímico sin que ninguno mostrara un valor significativo en la sobrevida.

**Limitaciones.** Se trata de un estudio retrospectivo y todo estudio de esta naturaleza es propenso a sesgos. También es posible que existan resultados falsos negativos, por el pequeño número de pacientes, debido al bajo poder de detección. A pesar de esto, nuestro estudio es el primero de su tipo que se realiza en nuestro país y sus resultados pueden ser relevantes tanto al momento de considerar cierto tipo de tratamiento como al realizar el pronóstico de cada uno de los pacientes con timoma que se presentan en nuestra institución y otros centros de referencia a pesar de su relativa poca frecuencia, ya que todo su manejo representa un reto para los médicos.

**CONCLUSIONES.** Los timomas son tumores de curso indolente y lento crecimiento. A pesar del número de pacientes, el estudio cuenta con una muestra representativa de las características que se han reportado para NET a nivel mundial. Además, varios pacientes han tenido más de 10 años de seguimiento. Aún así, existen varias limitaciones en cuanto a nuestro entendimiento de la enfermedad. La cirugía es el tratamiento de elección. El estadio del tumor, la resección completa y la edad avanzada son factores significativos para la sobrevida general, mientras que el sexo del paciente, la presencia de MG y el grado histológico mostraron no ser relevantes. El papel de la radio y quimioterapia debe ser reevaluado. Es necesario realizar un estudio clínico prospectivo y aleatorizado para aclarar el rol de los diferentes tipos de tratamiento en la sobrevida dependiendo del estadio del tumor. Las investigaciones futuras en

cuanto a factores pronósticos deben centrarse en la recurrencia y en la búsqueda de nuevos factores tales como los biomarcadores. Esto puede ser posible si se realiza una colaboración interinstitucional entre los centros que tratan con regularidad a estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest* 2008;55:17-28.
2. Casey EM, Kiel PJ, Loehrer PJ, Sr. Clinical management of thymoma patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:457-73.
3. Morrissey B, Adams H, Gibbs AR, Crane MD. Percutaneous needle biopsy of the mediastinum: review of 94 procedures. *Thorax* 1993;48:632-7.
4. Okumura M, Hiroyuki S, Masato M, Masayoshi I, et al. Clinical and pathological aspects of thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008 56:10-16.
5. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: Press I, ed. *WHO classification of tumours*. Lyon; 2004:145-97.
6. Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 2006;125:542–54.
7. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Thymoma and thymic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009.

8. Weydert JA, De Young BR, Leslie KO. Recommendations for the reporting of surgically resected thymic epithelial tumors. *Hum Pathol* 2009; 40(7):918-23.
9. Kim D, Yang W, Choi S, Kim K, Chung K. Prognostic and Clinical Relevance of the World Health Organization Schema for the Classification of Thymic Epithelial Tumors. A Clinicopathologic Study of 108 Patients and Literature Review. *Chest* 2005; 127:755-61.
10. 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 Int* 44(5):359-67.
11. Bedini AV, Andreani SM, Tavecchio L, et al. Proposal of a novel system for the staging of thymic epithelial tumors. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):1994-2000.
12. Kaiser L. Surgical Treatment of Thymic Epithelial Neoplasms. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2008; 22:475-488.
13. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2009; 4(7):911-9.
14. Korst RJ, Kansler AL, Christos PJ, Mandal S. Adjuvant radiotherapy for thymic epithelial tumors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(5):1641-7.

15. Huang J, Wang Z, Loehrer P, et al. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2010;5:2017–2023.
16. Bernatz, P.E.; Khonsari, S.; Harrison, E.G., Jr.; Taylor, W.F. Thymoma: factors influencing prognosis. *Surg Clin North Am* **1973**, 53, 885–892.
17. Zhu, G.P.; He, S.Q.; Fu, X.L.; Jinag, G.L.; Liu, T.F. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2004**, 60, 1113–1119.
18. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg* 1999;230:562–574.
19. Verley JM, Hollmann KH. Thymoma. A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases. *Cancer* 1985;55:1074–1086.
20. Detterbeck F, Youssef S, Ruffini E, Okumura M. A review of prognostic factors in thymic malignancies. *J Thorac Oncol*. 2011;6: S1698–S1704
21. Detterbeck FC, Parsons AM. Thymic tumors: a review of current diagnosis, classification, and treatment. In GA Patterson, Cooper JD, J Deslauriers, et al. (Eds.), *Thoracic and Esophageal Surgery*, 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. Pp. 1589–1614.
22. Verghese E, den Bakker M, Campbell A, et al. Interobserver variation in the classification of thymic tumours; a multicentre study using the WHO classification system. *Histopathology* 2008;53:218 –223.

23. Dawson A, Ibrahim NB, Gibbs AR. Observer variation in the histopathological classification of thymoma: correlation with prognosis. *J Clin Pathol* 1994;47:519–523.