



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE TUMORES
EPITELIALES DE TIMO: EXPERIENCIA DE UN
CENTRO ONCOLÓGICO EN MÉXICO**

TESIS

Para obtener el título de

Oncología Médica

P R E S E N T A (N)

Dra. Cecilia Nehmad Misri

DIRECTOR(A) DE TESIS

Dra. Raquel Gerson Cwilich



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., Julio 2023



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.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: Las neoplasias epiteliales de timo son una enfermedad muy rara, con una incidencia reportada en 0.13:100,000 personas/año ((Engels, 2010; Ruffini & Venuta, 2014). Los estudios realizados hasta la fecha, no han logrado determinar algún factor de riesgo claro. Hasta 30% de los casos se presentan asintomáticos, como hallazgo incidental en estudios de imagen de tórax, y el resto con síntomas locales. (Evoli et al., 2002; Ruffini & Venuta, 2014) La descripción y clasificación histológica se realiza de acuerdo a la publicada por la OMS y modificada en 2004 (Kondo et al., 2004). La base del tratamiento es quirúrgico. (Ahmad et al., 2015; Zhao et al., 2016) A este escenario, se agrega la radioterapia postoperatoria, la cual ha demostrado mejoría en la supervivencia global (Hamaji et al., 2017) En caso de ser irresecable, la terapia de elección sería el tratamiento sistémico, con la intención de lograr pasar a una terapia local eventualmente y reseca la enfermedad. Por la frecuencia de la enfermedad, existen pocos estudios con bajo nivel de evidencia para ayudarnos a normar nuestra conducta.

Objetivos: Identificar y describir las características así como los resultados oncológicos de los tumores epiteliales de timo diagnosticados y tratados en el Centro Médico ABC.

Material y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y analítico, realizado en un solo centro. Se calcula muestra con un 5 % de límites de confianza con una proporción estimada del 1 % de los diagnósticos oncológicos en nuestro centro estimando 16 casos.

Análisis estadístico: Se realizará un análisis descriptivo y exploratorio para conocer el comportamiento de los datos. Las variables dicotómicas se analizarán mediante prueba de Fischer de una cola. Para el análisis de supervivencia se realizaron curvas de Kaplan y Meyer, así como análisis con Log Rank. Se realizó análisis univariado y multivariado para evaluación de factores pronósticos asociados a supervivencia.

Resultados: en un periodo de 10 años se obtuvo una muestra de 18 pacientes para el análisis final. 61% fueron hombres, la edad media de 66 años, 39% tenían antecedente de tabaquismo, 33% de los timomas tuvieron miastenia gravis, la etapa clínica de presentación más frecuente fue I por Masaoka y TNM. En cuanto a la clasificación de la OMS 17% fueron carcinomas y el resto timomas. 83% de los pacientes recibieron cirugía como tratamiento primario, de los cuales 73% lograron una resección completa, en quienes no se logró resección completa recibieron radioterapia. De todos los casos 33% recibieron quimioterapia, y 11% inmunoterapia. La media de supervivencia fue de 36.9 meses; para timoma 62.3 y carcinoma 27.2 ($p=0.04$). En relación con las etapas clínicas tanto de Masaoka como TNM, con media de 90.8 meses para etapas localizadas o localmente avanzadas, y 33.8 para etapa IV ($p=0.022$). En relación a la supervivencia se encontraron como variables con tendencia a la significancia estadística la etapa clínica de Masaoka y TNM, la clasificación histológica de la OMS y la aplicación de quimioterapia.

Discusión y conclusiones: En México es el primer estudio en reportar la epidemiología de estas neoplasias. Se registran 18 casos, las características de los casos tienen similitudes en cuanto a la epidemiología, clasificación y etapificación, en relación con otros trabajos internacionales. En el análisis de supervivencia se encuentra por medio de Log Rank, mayor riesgo a mayor etapa clínica, tanto de Masaoka como TNM e histológica de la OMS. No se logran encontrar factores pronósticos por medio del análisis univariado y multivariado, esto se explica por el tamaño de muestra. Al momento presentamos la primer cohorte de tumores epiteliales de timo en México.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

Epidemiología:

Las neoplasias epiteliales de timo se consideran una enfermedad muy rara, con una incidencia reportada en 0.13:100,000 personas/año, de estos sólo el 10% son carcinomas, adoptando la definición de enfermedad huérfana. **(Engels, 2010; Ruffini & Venuta, 2014)**. Los estudios realizados hasta la actualidad, no han logrado determinar algún factor de riesgo claro, pero se ha encontrado tendencia a mayor frecuencia en personas originarias de Islas del Pacífico y Asia.

En América Latina hay dos reportes importantes, el primero realizado por Rioja et al, compilando 83 casos en 22 años; en este estudio no se reporta prevalencia ni incidencia; pero se describen los datos clínicos de los pacientes, encontrando timomas en 63.7% y carcinoma en 36.3%. (Rioja et al., 2021). Hasta la fecha no hay reportes en México ni en nuestro centro.

Fisiopatología:

El timo es el órgano encargado del entrenamiento y selección de las células linfoides progenitoras, para generar linfocitos T diversos y capaces de reaccionar frente a diferentes antígenos. Por la naturaleza de este tejido, la expresión de PD-L1 en estos tumores es alta encontrándose en un 70% de los carcinomas y 20% de los timomas. **(Chopp et al., 2023; Tateo et al., 2020)**.

Clínica:

Hasta 30% de los casos se presentan como hallazgo incidental en estudios de imagen de tórax, y el resto con síntomas locales, otra forma de presentación son los síndromes paraneoplásicos, los cuales se encontrarán en 50% de los casos; el más común es Miastenia Gravis, presente en un 30-50% de los pacientes con timoma y 0.5% de los pacientes con carcinoma **(Evoli et al., 2002; Ruffini & Venuta, 2014)**. Otros síndromes menos frecuentes son: aplasia pura de células rojas en un 5% de los casos, polimiositis en 5%, síndrome de Good en 5% y síndrome de Isaac en 5.6%. **(Bernard et al., 2016)**.

Diagnóstico, clasificación y etapificación:

En cuanto al abordaje diagnóstico, se puede realizar tomografía de tórax; los hallazgos más comunes son masa mediastinal ovoidea o esférica con bordes lisos y reforzamiento homogéneo. Para la determinación de la etapa de la enfermedad, se ha desarrollado un nomograma, el cual encuentra

como factores asociados a enfermedad avanzada: diámetro >7cm, infiltración grasa y contornos lobulados, eso con un valor predictivo positivo de 75%(Chen et al., 2020). A partir de esto se desarrollan los criterios de irreseccabilidad, los cuales fueron evaluados en un estudio retrospectivo en 41 pacientes, encontrando: Diámetro > 7.5cm, contacto > 25% con la circunferencia del vaso, ausencia de plano grasa entre el tumor y los vasos mediastinales, infiltración a grasa peritumoral. (Hayes et al., 2018)

La tomografía por emisión de positrones con 18 FDG fue evaluada en múltiples estudios y un metanálisis, el cual realiza Comparación entre SUVmax entre timomas de bajo riesgo, de alto riesgo y carcinoma; encontrando Diferencia media de SUVmax entre bajo riesgo y alto riesgo de 1.2, de 4.8 entre timomas de bajo riesgo y carcinomas y de 3.5 entre timomas de alto riesgo y carcinoma. (Treglia et al., 2014)

El diagnóstico definitivo es un reto por la poca frecuencia del tumor; se ha reportado una correlación interobservador de 70-80% **(Roden et al., 2015)**. La descripción y clasificación histológica se realiza de acuerdo a la publicada por la OMS, modificada en 2004 y 2021 **(Tabla 1)**(Marx et al., 2022; Suster & Moran, 2008); esta divide a los tumores epiteliales de timo según la diferenciación epitelial, morfología celular, presencia de atipia y de linfocitos. La correlación entre esta clasificación, la frecuencia de invasión y supervivencia, se han estudiado y corroborado **(Kondo et al., 2004)**.

La etapificación se realiza de acuerdo a los sistemas de Masaoka y TNM. La primera fue publicada originalmente en 1991, y revalorada en múltiples ocasiones, un estudio en 2010 la revalora y encontrando diferencias en supervivencia global, siendo peor a mayor etapa clínica(Detterbeck et al., 2011; Masaoka, 2010). En 2014 se publica la etapificación de TNM, la cual cuenta con mayor capacidad discriminativa que la anterior(Detterbeck et al., 2014; Ried et al., 2017)**(Tabla 1.1)**

Clasificación molecular:

Se ha analizado la evaluación molecular en este contexto, uno de los estudios publicado por Radovich et al. Realizó un análisis multiplataforma, incluyó 117 muestras. Encontró 4 genes mutados significativos. El primero fue GTF2I en el codón L424H en 39% en timomas A y AB. Las mutaciones en HRAS y NRAS sucedieron en codones con ganancia de función. Las mutaciones de TP53 fueron de pérdida de función. Al analizar las firmas genéticas, se encontraron enriquecidas las mutaciones con cambio C>T en dinucleótidos CpG; estas se han asociado con edad. En el análisis de carga mutacional (TMB), se encontró que el timoma, en comparación con otros tumores, es el de menor TMB. En este estudio se encontraron 4 subtipos moleculares, y se corroboró alta correlación con el subtipo de la OMS (Radovich et al., 2018):

- subtipo 1: Histología tipo B, mayor asociación con Miastenia Gravis, mayor contenido de linfocitos
- Subtipo 2: Histología carcinoma, menor supervivencia.
- Subtipo 3: Histología AB, mayor contenido de linfocitos, predominio de mutación en GTF2I
- Subtipo 4: Histología A y AB, predominio de mutación en HRAS y GTF2I.

Por otra parte se realiza análisis de una sola plataforma, encontrando cuatro grupos que de igual manera correlacionan con los tipos de la OMS (Radovich et al., 2018):

- Tipo A y AB de la OMS: mutaciones en GRF21 y sobreexpresión de un grupo grande de miRNA en el cromosoma 19q14.42.
- Tipo C de la OMS: pérdida de cromosoma 16q.

En otro análisis multiplataforma con PARADIGM se encontró sobreexpresión de p53 e infraregulación de MYC/Max, MYB y FOXM1 en grupos A, al contrario en los AB, B y C, en los cuales se encontró exactamente lo opuesto. (Radovich et al., 2018).

Clasificación de la OMS (Tabla 1)

Tipo	Clasificación OMS 2004	Clasificación OMS 2021
A A atípico	Células neoplásicas epiteliales, ahusadas u ovals. Nucleolo incipiente, sin atipia nuclear y pocos o ningún linfocito.	Células ovals o ahusadas, con células poligonales epiteliales con crecimiento fascicular o con patrón hemangioéicitomatoso raro. Células epiteliales con falta de necrosis y <4 mitosis/2mm ² Tipo A con: Incremento de actividad mitótica Necrosis coagulativa del tumor Hiper celularidad
AB	Áreas similares a timoma A, mixto con áreas ricas en linfocitos.	Tipo A + B1 o B2 Mínimo 10% debe ser B1 o B2
B		Incremento de células tumorales en relación con timocitos Atipia en células tumorales
B1	Tumor similar a apariencia típica del timo, asociado a áreas similares a la corteza del timo con áreas de diferenciación medular. Las áreas corticales son prevalentes. Las células neoplásicas epiteliales son pocas, pequeñas y dispersas en el componente linfocitario.	Islas medulares Pocas células epiteliales (<3 contiguas)
B2	Tumor compuesto de células neoplásicas poligonales grandes, núcleo vesicular y núcleo distinto, células neoplásicas superadas en número por linfocitos no neoplásicos. Espacios perivasculares comunes.	Mezcla de células epiteliales y linfocitos; las células epiteliales forman cúmulos pequeños. Islas medulares ocasionales Espacios perivasculares comunes.

B3	Tumor compuesto de predominantemente de células redomadas/poligonales neoplásicas, con atipia nuclear leve y pobre componente linfocítico. Espacios perivasculares y metaplasia escamosa frecuentes.	Células poligonales epiteliales, linfocitos raros. Espacios perivasculares intercalados.
C	Pérdida de arquitectura, con atipia citológica, población linfocítica madura.	Arquitectura distorsionada Desmoplasia Más atipia citológica con incremento de la actividad mitótica.
Tipos infrecuentes		
Timoma metaplásico		Morfología bifásica Componente A: islas de células poligonales oscuras, blandas, y con atipia nuclear variables. Componente B: células ahusadas elongadas, pálidas, blandas. Linfocitos escasos.
Timoma micronodular con estroma linfoide		Nódulos de células ovales o ahusadas blandas. Áreas abundantes de células linfoides reactivas sin células epiteliales, predominio por fenotipo B, formando folículos con centros germinales.
Lipofibroadenoma		Mezcla de tejido fibroso, y adiposo. El tejido fibroso contiene filamentos y nidos de tejido glandular tímico, con pocos linfocitos.
Neuroendocrinos		
Carcinoide típico		< 2 mitosis/2mm ² Ausencia de necrosis
Carcinoide atípico		2-10 mitosis Presencia de necrosis
Carcinoma de células pequeñas		>10 mitosis/2mm ²
Carcinoma neuroendocrino de células grandes		>10 mitosis/2mm ² Incluye tumor neuroendocrino con morfología carcinoide pero >10 mitosis.

La estadificación se puede realizar con dos sistemas: Masaoka y TNM (Tabla 1.1)(Detterbeck et al., 2011, 2014)

Etapa clínica	Masaoka	AJCC/TNM
I	Tumor completamente encapsulado, invasión dentro pero no a través de la capsula	T1N0M0 T1: tumor encapsulado o con extensión a grasa mediastinal, puede involucrar la pleural mediastinal. A- Sin involucro de pleural mediastinal B- Invasión directa a pleura mediastinal.
II	a- Invasión transcapsular microscópica b- Invasión a tejido graso circundante macroscópica, adherido, pero no atravesando la pleura mediastinal o pericardio.	T2N0M0 T2: invasión a pericardio, cualquier espesor.
III	Invasión a órganos vecinos: pleural mediastinal, pericardio, pleura visceral o pulmón, nervio frénico o vago, vasos mayores, adherencia a pulmón u órganos vecinos.	T3 o T4N0M0 T3: invasión directa a: pulmón, vena braquiocéfálica, vena cava superior, nervio frénico, pared torácica, vena o arteria pulmonar extrapericárdicas. T4: invasión a: aorta, arteria pulmonar intrapericárdica, miocardio, tráquea, esófago.
IV	Independiente al tumor, metástasis a órganos vecinos: a- Pleura o pericardio b- Metástasis linfáticas o hematógenas	A- Cualquier T N1M0 / Cualquier TN0-1 M1a B- Cualquier T N2M1a/ Cualquier T, cualquier N, M1b N1: ganglios peritímicos (anteriores) N2: ganglios intratorácicos profundos o cervicales. M1a- nódulo pericárdico o pleural separado M1b: nódulos pulmonares intraparenquimatosos o metástasis a distancia.

Tratamiento:

La base del tratamiento es quirúrgico con intención curativa, encontrando diferencias importantes en supervivencia global (RR 2.3) y en supervivencia libre de enfermedad según el tipo de resección (R0: resección completa, R1: resección incompleta microscópica, R2: resección incompleta macroscópica). (Ahmad et al., 2015; Zhao et al., 2016). Existen varios abordajes posibles: se ha

explorado tanto la toracoscopia videoasistida (VATS) como la esternotomía media, la cual a la fecha continua siendo el estándar de oro; esto no exime el uso mixto, por ejemplo, para tumores voluminosos se puede agregar VATS, para analizar más allá del tumor y el hilio pulmonar. Otro abordaje descrito es el “hemi-almeja”, útil para acceder al hilio pulmonar y diafragma. (Shintani et al., 2019)

En el contexto de resección incompleta, figura la radioterapia postoperatoria la cual ha demostrado mejoría en la supervivencia global con HR 0.66 y en supervivencia libre de progresión con un HR 0.54.(**Hamaji et al., 2017**). Dependiendo de la intención, las dosis serán diferentes. En caso de ser postoperatoria, para tumores con márgenes microscópicos, la dosis oscilará entre 40-50 Gy, para márgenes macroscópicos 54 Gy, y para márgenes voluminosos 60-70Gy, esto con un fraccionamiento convencional (1.8-2Gy por fracción).

En cuanto a la remisión de Miastenia gravis posterior al abordaje quirúrgico, en un estudio retrospectivo con 207 pacientes, no se logró corroborar esta hipótesis, encontrando tratamiento para Miastenia gravis posterior a la cirugía en 81% de los casos. (Evoli et al., 2002).

En caso de enfermedad irresecable, la terapia de elección es el tratamiento sistémico con quimioterapia, con la intención de lograr pasar a una terapia local eventualmente y reseca la enfermedad. Los esquemas propuestos son basados en platinos. Por la frecuencia de la enfermedad, existen pocos estudios con bajo nivel de evidencia para ayudarnos a normar nuestra conducta.(**Loehrer et al., 1994**; Giaccone et al., 1996; Grassin et al., 2010; Lemma et al., 2011; Merveilleux du Vignaux et al., 2018). El más comúnmente utilizado es el CAP, el cual consiste en: cisplatino 50mg/m², doxorubicina 50mg/m² y ciclofosfamida 500mg/m² día 1, ciclos de 21 días. Se ha explorado el uso de otros fármacos como sunitinib, y el uso innovador de inmunoterapia, en un estudio Fase II con 40 pacientes, todos con diagnóstico de carcinoma, encontrando tasa de respuesta objetiva del 23%. (Giaccone et al., 2018)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores epiteliales de timo son consideradas enfermedades muy raras, con escasos datos reportados en México (Corona-Cruz et al., 2018) , incluso sin guías ni normas. Por lo tanto, es de importancia documentar los casos presentados en este centro de concentración oncológico, para poder generar un panorama sobre los tumores epiteliales de timo en nuestro país y describir las características de los mismos en nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

El registro de los casos reportados de tumores epiteliales de timo en nuestro hospital puede servir como base para describir el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad.

Objetivo principal:

- 1) Estimar supervivencia general (mínimo a 5 años) de los sujetos con los distintos tipos de tumores epiteliales de timo.
- 2) Describir la supervivencia en función de etapa clínica y clasificación histológica.

Objetivos secundarios:

- 1) Caracterizar los datos demográficos, y clínicos de pacientes con tumor epitelial de timo.
- 2) Describir las características patológicas (estadio clínico, tipo histológico)
- 3) Describir las características de tratamientos otorgados.

Hipótesis

Se identificarán 16 pacientes con tumor epitelial de timo confirmado.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y analítico, realizado en un solo centro. Se realiza cálculo del tamaño de muestra para estimar una proporción del 1%, considerando que es una entidad muy rara, se estima una incidencia de 1.3/1.000.000 en la población general (**Engels, 2010**) y una prevalencia de 88 casos en 10 años de revisión en centro de referencia oncológica (**Rioja et al., 2021**). Se calcula con un 5 % de límites de confianza con una proporción estimada del 1 % de los diagnósticos oncológicos en nuestro centro estimando 16 casos.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados con tumores epiteliales de timo en el Centro Médico ABC.

PERIODO DE REVISIÓN DEL ESTUDIO

Enero 2012- Diciembre 2022

MODELO ARQUITECTÓNICO:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años.
- Tumor epitelial de timo diagnosticado por medio de histopatología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Sujetos con expedientes duplicados o con patología incompleta o inconclusa.
- Tumores no epiteliales de timo.

ESTADIFICACIÓN PRONÓSTICA

- Variables modificadoras: edad, antecedente de cáncer, enfermedades autoinmunes, miastenia gravis, síntomas locales, sobrepeso u obesidad, tabaquismo.
- Variables de confusión: Resultado de la cirugía, etapa clínica de Masoka o TNM, clasificación de la OMS

MANIOBRAS

- Maniobra: Tratamiento oncológico (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia)
- Maniobras periféricas: tratamiento para miastenia gravis, uso de esteroides, radioterapia por síntomas locales

DESENLACES:

- Desenlace primario: descripción epidemiológica.
- Desenlace secundario: supervivencia global, evaluación de factores pronósticos, eventos adversos inmunomediados.



Estratificación pronóstica:

- Variables modificadoras: edad, antecedente de cáncer, enfermedades autoinmunes, miastenia gravis, síntomas locales, sobrepeso u obesidad, tabaquismo.
- Variables de confusión: comorbilidades

PROCEDIMIENTOS GENERALES

1. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con tumores epiteliales de timo desde Enero 2012 hasta Diciembre 2022.
2. Se agregarán los datos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión a la base de datos. Se omitirán los nombres de los pacientes. Se capturarán todas las variables descritas en el cuadro de variables.
3. Los datos se recolectarán de las siguientes fuentes:
 - 1) Registros de base de datos de laboratorio clínico.
 - 2) Registros de patología.
 - 3) Expediente médico electrónico TIMSA
 - 4) Expediente físico.
4. El resguardo de la información consiste en una base de datos encriptada con contraseña, la cual se resguarda en físico en una sola computadora y que no contiene datos de identificación personal de los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo y exploratorio para conocer el comportamiento de los datos, es decir, detectar la distribución de cada una de las variables y comprobar una adecuada captura de datos. Se detectará por medio de medidas de tendencia central y de dispersión, qué variables tuvieron un comportamiento normal para poder ser evaluadas con estadísticas paramétricas o no paramétricas según corresponda. Las variables dicotómicas se analizarán mediante prueba de Fischer de una cola.

Para el análisis de supervivencia se realizaron curvas con método de Kaplan y Meyer, así como análisis con Log Rank.

Así mismo, se realizó análisis univariado y multivariado para evaluación de factores pronósticos asociados a supervivencia.

ASPECTOS ETICOS

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. Este estudio se considera con riesgo menor al mínimo, por lo que se solicita al comité de ética exención de firma de consentimiento

informado, pues pudiera conllevar un riesgo mayor para el paciente. No se realizará contacto de ningún tipo con los pacientes. Se someterá al comité de bioética, enseñanza e investigación correspondiente. Se considera un riesgo la probabilidad de vulneración de los datos. Una vez procesada la base de datos, se censurarán los datos sensibles que pudieran llevar a identificar al pacientes.

RESULTADOS

Características	N = 18	%
Sexo		
Hombre	11	61%
Mujer	7	39%
Edad*		
Media (años)	67	9.7
Antecedente de cáncer		
Si	1	6%
No	17	94%
Enfermedades autoinmunes		
Si	5	28%
No	13	72%
Miastenia Gravis		
Si	3	17%
No	15	83%
Síntomas locales		
Si	2	11%
No	16	89%
Estadio clínico Masaoka		
I	9	50%
II	3	17%
III	2	11%
IVa	1	6%
IVb	3	17%
Estadio Clínico TNM		
I	12	67%
II	0	0%
III	0	0%
IV	6	33%
Clasificación de la OMS		
A	0	0%
AB	5	28%
B1	6	33%
B2	4	22%
B3	0	0%
C	3	17%

Criterios de irresecabilidad por imagen		
Si	6	33%
No	12	67%
Sobrepeso u Obesidad		
Si	8	44%
No	10	56%
Tabaquismo		
Si	7	39%
No	11	61%
Cirugía		
Si	15	83%
No	3	17%
Resultado de la cirugía		
R0	11	73%
R1	2	13%
R2	2	13%
Radioterapia		
Si	4	22%
No	14	78%
Radioterapia Intención		
Adyuvante	3	75%
Paliativa	1	25%
Quimioterapia		
Si	6	33%
No	12	67%
Inmunoterapia		
Si	2	11%
No	16	89%
Eventos adversos inmunomediados		
Si	1	50%
No	1	50%
Respuesta a tratamiento**		
Completa	11	61%
Parcial	4	22%
Enfermedad estable	2	11%
Progresión	1	6%

Tabla 2

*La edad por tener distribución normal (evaluada con prueba de Jarque-Bera) se evalúa media y desviación estándar

** Por respuesta a tratamiento se refiere al resultado de la modalidad terapéutica elegida, no a la evaluación por RECIST. Se dio seguimiento a todos los pacientes con TAC y PET-CT 18 FDG.

Datos clínicos:

En un periodo de 10 años, 21 pacientes fueron identificados, 3 fueron excluidos por ser tumores no epiteliales de tiempo (un linfoma, dos neuroendocrinos). Las características generales se muestran en la tabla 2. De los 18 casos, 61% fueron hombres, la edad media fue de 66 años, 44% tenían diagnóstico de sobrepeso y obesidad y 39% historia de tabaquismo (Tabla 2).

En cuanto a los antecedentes de enfermedades autoinmunes, se observan en 33% de los timomas y 0% de los carcinomas; este escenario es similar en el contexto de Miastenia Gravis encontrándose en 20% de los timomas y 0% de los carcinomas. (Tabla 3). Se presentaron 6 enfermedades autoinmunes en 4 pacientes: hepatitis y colitis en un paciente, síndrome de Bechet, Síndrome de Guillian Barre, lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en otro paciente.

Clasificación histológica y estadificación:

La etapa clínica de presentación más frecuente de acuerdo a la estadificación de Masaoka fue I representando el 50% de los pacientes, seguida de etapa clínica IVb en 17% de los casos; de acuerdo a la estadificación de TNM 67% se presentaron en etapa I y 33% en etapa IV. Al momento del diagnóstico, 67% de los casos eran resecables. En cuanto a la clasificación de la OMS 17% fueron carcinomas (C), y el resto timomas (Tabla 2). De los timomas, 80% fue etapa clínica I por TNM y 60% por Masaoka, de los carcinomas 100% fue etapa clínica IV por TNM y 67% IVb de Masaoka (Tabla 3).

Tratamiento:

En cuanto a las modalidades de tratamiento, se realizó cirugía a la mayor parte de los pacientes (83%), de estos, en 73% se logró una resección completa (R0) (Tabla 2). 97% de los timomas y 33% de los carcinomas fueron intervenidos quirúrgicamente (Tabla 3). 22% de los pacientes recibieron radioterapia, de los cuales en 75% fue con intención adyuvante y 25% paliativa (1 paciente, por síndrome de vena cava superior).

De todos los casos, 33% tuvieron como indicación terapéutica la quimioterapia; el régimen más frecuentemente usado fue CAP (Cisplatino + Doxorubicina + ciclofosfamida) en 3 pacientes, en otro Epirubicina + cisplatino + etopósido y por último en 1 paciente carboplatino monodroga. Por intolerancia a CAP en un caso, se tuvo que cambiar de tratamiento por Pembrolizumab (Tabla 2). De los pacientes con carcinoma, el 100% recibieron quimioterapia, y de los casos con timoma 20%, de los cuales uno era B1 y otro B2, ambos etapa clínica IV por TNM y Masaoka (Tabla 3).

Únicamente 2 pacientes (11%) recibieron inmunoterapia, uno con indicación para carcinoma de timo y otro como tratamiento para melanoma metastásico previo a la resección del timoma; este último paciente tuvo toxicidad inmunomediada grado 4, caracterizada por miocarditis, miositis y síndrome de Miller Fischer; posterior a la resección del timoma se intentó reiniciar la inmunoterapia,

con reincidencia de la miocarditis. El otro paciente quien recibió inmunoterapia como manejo del carcinoma tímico, tuvo respuesta parcial (Tabla 2).

Supervivencia:

Con una mediana de seguimiento de 31.4 meses, la supervivencia fue de 36.9 meses; para timoma 62.3 y para carcinoma 27.2 meses (HR 15.5 IC 1.4-165.9 p=0.04) (Figura 1). De acuerdo a las etapas clínicas de Masaoka, la mediana fue de 90.8 para etapa clínica I-III, y de 33.8 para la IV (p=0.025) (Figura 2). De acuerdo a la estadificación de TNM la mediana para etapa clínica I fue de 90.8 meses y etapa clínica IV 33.8 meses (HR 15.5 IC 1.46-165.9 p=0.022) (Figura 3).

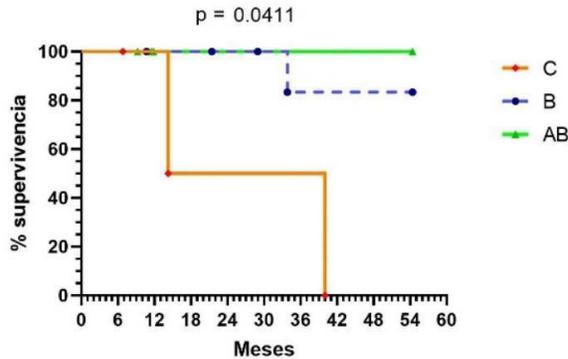


Figura 1. Supervivencia global de acuerdo a clasificación de la OMS

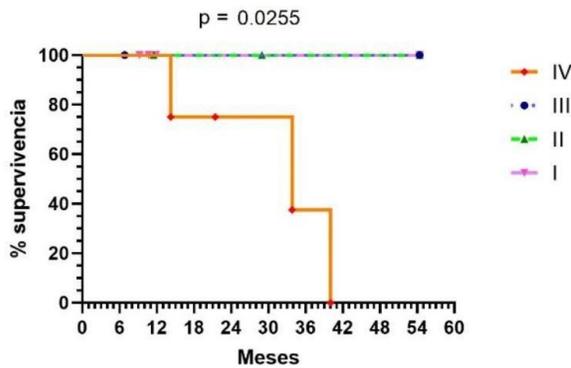


Figura 2 Supervivencia global de acuerdo a estadificación de Masaoka

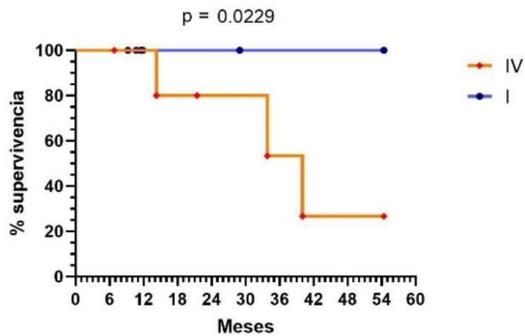


Figura 3. Supervivencia global de acuerdo a estadificación de TNM

Análisis univariado

En el análisis univariado para supervivencia, no obtuvimos significancia estadística en ningún área, pero tendencia a la misma en etapa clínica de Masaoka ($p=0.070$), etapa clínica de TNM ($p=0.070$), clasificación de la OMS ($p= 0.067$), y aplicación de quimioterapia ($p=0.070$). El resto de las variables no resultaron significativas (Tabla 4).

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado, se decide analizar la etapa clínica de Masaoka y la aplicación de quimioterapia, sin resultados estadísticamente significativo ($p=0.44$). (Tabla 4).

Diferencias entre timoma y carcinoma tímico

Características	Timoma		Carcinoma		P
	N = 15	%	N = 3	%	
Sexo					0.674
Hombre	9	60%	2	67%	
Mujer	6	40%	1	33%	
Edad					
Media (años)	66.7	7.9	66.3	18.9	
Antecedente de cáncer					NA
Si	1	7%	0	0%	
No	14	93%	3	100%	
Enfermedades autoinmunes					NA
Si	5	33%	0	0%	
No	10	67%	3	100%	
Miastenia Gravis					NA
Si	3	20%	0	0%	
No	12	80%	3	100%	
Síntomas locales					0.314
Si	1	7%	1	33%	
No	14	93%	2	67%	
Estadio clínico Masaoka					NA
I	9	60%	0	0%	
II	3	20%	0	0%	
III	1	7%	1	33%	
Iva	1	7%	0	0%	
Ivb	1	7%	2	67%	
Estadio Clínico TNM					NA
I	12	80%	0	0%	
II	0	0%	0	0%	
III	0	0%	0	0%	
IV	3	20%	3	100%	
Clasificación de la OMS					NA
A	0	0%	0	0%	
AB	5	33%	0	0%	

B1	6	40%	0	0%	
B2	4	27%	0	0%	
B3	0	0%	0	0%	
C	0	0%	3	100%	
Criterios de irresecabilidad por imagen					NA
Si	3	20%	3	100%	
No	12	80%	0	0%	
Sobrepeso u Obesidad					0.412
Si	6	40%	2	67%	
No	9	60%	1	33%	
Tabaquismo					0.326
Si	5	33%	2	67%	
No	10	67%	1	33%	
Cirugía					0.999
Si	14	93%	1	33%	
No	1	7%	2	67%	
Resultado de la cirugía					NA
R0	11	79%	0	0%	
R1	2	14%	0	0%	
R2	1	7%	1	100%	
Radioterapia					0.108
Si	2	13%	2	67%	
No	13	87%	1	33%	
Radioterapia Intención					NA
Adyuvante	2	100%	1	50%	
Paliativa	0	0%	1	50%	
Quimioterapia					NA
Si	3	20%	3	100%	
No	12	80%	0	0%	
Inmunoterapia					0.314
Si	1	7%	1	33%	
No	14	93%	2	67%	
Eventos adversos inmunomediados					NA
Si	1	100%	0	0%	
No	0	0%	1	100%	
Respuesta a tratamiento					NA
Completa	11	73%	0	0%	
Parcial	2	13%	2	67%	
Enfermedad estable	1	7%	1	33%	
Progresión	1	7%	0	0%	

Tabla 3

*Se realiza prueba de Fischer de una cola, sin resultado estadísticamente significativo.

Análisis univariado y multivariado para supervivencia global

Variable independiente	OR (IC)	p	HR	P
Edad	0.59 (0.88-1.12)	0.95		
Antecedente de cáncer	1 (0.10-0.94)	0.039		
Enfermedades autoinmunes	1 (NA)	NA		
Miastenia gravis	2 (0.13-30)	0.61		
Síntomas locales	1 (0.08-31.8)	0.057		
EC Masaoka	11 (0.81-147)	0.070	4.06 (0.11-146)	0.44
EC TNM	11 (0.81-147)	0.070	4.06 (0.11-146)	0.44
Clasificación de la OMS	4.4 (0.90-21)	0.067	1.93 (0.27-13.8)	0.66
Criterios de irreseccabilidad	11 (0.81-147.8)	0.070		
Sobrepeso u obesidad	5.4 (0.43-66.6)	0.188		
Tabaquismo	1.8 (0.19-16.9)	0.608		
Cirugía	0.49 (0.033-7.5)	0.617		
Resultado de la cirugía	6 (0.50-70)	0.154		
Radioterapia	6 (0.50-70)	0.154		
Radioterapia intención	1 (NA)	NA		
Quimioterapia	11 (0.81-147)	0.070	4.06 (0.11-146)	0.443
inmunoterapia	1 (NA)	NA		
Eventos adversos inmunomediados	1 (NA)	NA		

Tabla 4

DISCUSIÓN:

Realizamos un análisis retrospectivo, enfatizando en las características, y resultados de los tumores epiteliales de timo encontrados en un centro, en un periodo de 10 años. Logramos recabar 18 casos, de los cuales 3 (16%) fueron carcinomas, en otros estudios retrospectivos, como el de Rioja **(Rioja et al., 2021)** se reportó carcinoma en un 36% de los pacientes, y en el de Buitargo-Ramirez, en 12.9% de los casos **(Buitrago Ramirez et al., 2019)**. En un estudio realizado en Estados Unidos de América, con la base de datos del SEER, se encontraron 13586 casos, de los cuales 66% fueron timomas y 20.4% carcinomas **(Hsu et al., 2019)**. En México hay escasos datos sobre la epidemiología de estas neoplasias.

La edad media reportada en otros estudios es de 62 y 55 años **(Buitrago Ramirez et al., 2019; Rioja et al., 2021)**, en el estudio elaborado por Hsu et al, se encontró mayor frecuencia en el grupo de edad de 70-74 años **(Hsu et al., 2019)**. En nuestro estudio se encontró una media de 67 años, sin diferencia entre timoma y carcinoma. Se presentó con mayor frecuencia en hombres (61%). Todos los pacientes registrados en nuestro estudio son de origen Mexicano.

En cuanto a la clasificación de la OMS, la más reciente es la publicada en 2021 divide a los tumores epiteliales de timo en: Timomas tipo A, AB, B1, B2, B3 y carcinoma. Hay otras histologías no

epiteliales incluidas en esta clasificación, las cuales no son motivo de este estudio. En una serie de 250 casos se reportaron las siguientes frecuencias: A 21.6%, AB 15.2%, B1 13.2%, B2 3.2%, B3 9.2%; en este estudio no se reportaron carcinomas (**Moran et al., 2012**). En nuestro estudio reportamos las siguientes frecuencias: AB 28%, B1 33%, B2 22%, C 17%; no reportamos casos tipo A ni tipo B3; estas divergen a lo reportado en otras series. Pero al ser una enfermedad ultrarara, es difícil establecer frecuencias estándar.

En cuanto a la etapificación, se realiza un estudio incluyendo 76 pacientes, encontrando de acuerdo a la de Masaoka 9 casos Etapa clínica (EC) I, 14 EC II, 20 III, 28 IVa y 5 IVb. De acuerdo a la de TNM 23 EC I, 1 EC II, 17 EC III, 30 IVa y 5 IVb (**Ried et al., 2017**). En nuestro estudio encontramos de acuerdo a Masaoka 50% EC I, 17% EC II, 11% EC III, 6% IVa y 17% IVb. En cuanto al TNM 67% EC I y el resto EC IV, encontrando y de acuerdo a otros estudios, mejor capacidad discriminatoria de la etapificación TNM.

En general, el tratamiento de los TET es multimodal, dependiendo de la etapa clínica al momento del diagnóstico, la posibilidad de resección quirúrgica y los resultados de la misma. En nuestra muestra; una resección quirúrgica completa se ha asociado a mayor supervivencia global y libre de progresión al igual que en otros estudios reportados (**Ahmad et al., 2015; Zhao et al., 2016**). La radioterapia postoperatoria se ha estudiado en diversos escenarios, uno de ellos es el adyuvante, en casos que no se haya logrado resección completa, tanto microscópica como macroscópica (**Hamaji et al., 2017**). En nuestra muestra, 83% de los casos recibieron cirugía como primera intención terapéutica, logrando resección completa en 74% de los casos; los restantes recibieron radioterapia adyuvante.

En cuanto al tratamiento sistémico, por la rareza de la enfermedad, son estudios pequeños, en su mayoría no aleatorizados. La mayor evidencia se encuentra en la quimioterapia basada en platinos, como en el estudio reportado en (**Loehrer et al., 1994**). con 29 timomas y 1 carcinoma, todos con enfermedad metastásica o irresecable, quienes recibieron el régimen CAP (cisplatino 50mg/m², doxorubicina 50mg/m² y ciclofosfamida 500mg/m²), encontraron TRO 50%, y reportaron mediana de supervivencia global de 37 meses. En nuestro estudio 6 pacientes recibieron quimioterapia, de los cuales 4 recibieron régimen CAP, uno epirrubicina con cisplatino y etopósido, y carboplatino monodroga (este último recibió este régimen de quimioterapia como tratamiento de melanoma metastásico intratable con inmunoterapia).

De los pacientes a quienes se les dio régimen CAP, una presentó toxicidad gastrointestinal inaceptable, y fue virada a inmunoterapia con Pembrolizumab en 2021. Esta terapia se ha probado en 2 estudios reportados hasta el momento. El estudio realizado por Giaccone da Pembrolizumab a dosis de 200mg cada 21 días a pacientes en 1^a línea o posteriores para carcinoma tímico avanzado. Ellos reportan una tasa de respuesta objetiva de 23%, enfermedad estable 53% y supervivencia global de 24.9 meses (**Giaccone et al., 2018**). En este contexto, las enfermedades autoinmunes asociadas a tumores epiteliales de timo serían un punto a considerar; motivo por el cual en dicho estudio solo incluyeron pacientes con carcinoma, ya que se ha demostrado que esta histología se

asocia poco a enfermedades autoinmunes. A pesar de esto, Cho et al. Deciden buscar el efecto de la inmunoterapia también en timomas, por lo que realizan un estudio fase 2, con 33 pacientes, de los cuales 7 tenían diagnóstico de timoma; encontrando tasa de respuesta objetiva de 28.6% y enfermedad estable en 71% de los casos con timoma. Pero la frecuencia de eventos adversos inmunomediados fue mucho mayor en el grupo de timoma en comparación con el de carcinoma (71.4% vs 15.4%). **(Cho et al., 2019).**

En nuestro análisis univariado, encontramos algunas variables con tendencia a la significancia estadística, como las etapas clínicas tanto de Masaoka como TNM, la clasificación histológica de la OMS y la recepción o no de quimioterapia. A la hora de realizar el análisis multivariado, ninguna de estas cobró relevancia. De igual manera, se decide graficar con el método de Kaplan y Meyer y realizar prueba de Log Rank, encontrando diferencia estadísticamente significativa.

La principal fortaleza de nuestro estudio es el número de casos registrados en un solo centro, y para la rareza de la enfermedad; el cual puede ser de utilidad para describir el comportamiento de estos tumores en población mexicana. En cuanto a las debilidades, la principal es la naturaleza retrospectiva del estudio; y que a pesar de ser un número importante de pacientes en relación con la prevalencia, es difícil obtener resultados con significancia estadística, y los resultados de Log Rank deben ser tomados con reserva, otro punto a tener en consideración es la heterogeneidad en cuanto a diagnóstico y manejo por ser múltiples operadores.

En conclusión, se realiza un análisis retrospectivo de los tumores epiteliales de timo en un solo centro, encontrando 18 casos. Se describen las características clínicas de los mismos, y se valoran factores pronósticos, encontrando relevantes la etapa clínica de Masaoka, la etapa clínica de TNM y la clasificación histológica de la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad, U., Yao, X., Detterbeck, F., Huang, J., Antonicelli, A., Filosso, P. L., Ruffini, E., Travis, W., Jones, D. R., Zhan, Y., Lucchi, M., & Rimner, A. (2015). Thymic carcinoma outcomes and prognosis: Results of an international analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(1), 95-101.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.124>
2. Bernard, C., Frih, H., Pasquet, F., Kerever, S., Jamilloux, Y., Tronc, F., Guibert, B., Isaac, S., Devouassoux, M., Chalabreysse, L., Broussolle, C., Petiot, P., Girard, N., & Sève, P. (2016). Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmunity Reviews*, 15(1), 82–92. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.09.005>
3. **Buitrago Ramirez**, M. R., Mantilla Gaviria, H. J., & Carreño Dueñas, J. A. (2019). Tumores del Timo: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 23(3), 92–98. <https://doi.org/10.35509/01239015.17>
4. **Cho, J., Kim**, H. S., Ku, B. M., Choi, Y.-L., Cristescu, R., Han, J., Sun, J.-M., Lee, S.-H., Ahn, J. S., Park, K., & Ahn, M.-J. (2019). Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(24), 2162–2170. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.3184>

5. **Chopp, L., Redmond, C., O'Shea, J. J., & Schwartz, D. M. (2023). From thymus to tissues and tumors: A review of T-cell biology.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(1), 81–97. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.011>
6. Engels, E. A. (2010). Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(10 SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d>
7. Evoli, A., Minisci, C., Di Schino, C., Marsili, F., Punzi, C., Batocchi, A. P., Tonalì, P. A., Doglietto, G. B., Granone, P., Trodella, L., Cassano, A., & Lauriola, L. (2002). Thymoma in patients with MG: Characteristics and long-term outcome. *Neurology*, 59(12), 1844–1850. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000032502.89361.0C>
8. **Giaccone, G., Kim, C., Thompson, J., McGuire, C., Kallakury, B., Chahine, J. J., Manning, M., Mogg, R., Blumenschein, W. M., Tan, M. T., Subramaniam, D. S., Liu, S. V., Kaplan, I. M., & McCutcheon, J. N. (2018). Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study.** *The Lancet Oncology*, 19(3), 347–355. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30062-7)
9. Hamaji, M., Shah, R. M., Ali, S. O., Bettenhausen, A., Lee, H.-S., & Burt, B. M. (2017). A Meta-Analysis of Postoperative Radiotherapy for Thymic Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 103(5), 1668–1675. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.12.042>
10. Hsu, C.-H., Chan, J. K., Yin, C.-H., Lee, C.-C., Chern, C.-U., & Liao, C.-I. (2019). Trends in the incidence of thymoma, thymic carcinoma, and thymic neuroendocrine tumor in the United States. *PLOS ONE*, 14(12), e0227197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227197>
11. Kondo, K., Yoshizawa, K., Tsuyuguchi, M., Kimura, S., Sumitomo, M., Morita, J., Miyoshi, T., Sakiyama, S., Mukai, K., & Monden, Y. (2004). WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(4), 1183–1188. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.07.042>
12. Loehrer, P. J., Kim, K., Aisner, S. C., Livingston, R., Einhorn, L. H., Johnson, D., & Blum, R. (1994). Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 12(6), 1164–1168. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.6.1164>
13. Moran, C. A., Weissferdt, A., Kalhor, N., Solis, L. M., Behrens, C., Wistuba, I. I., & Suster, S. (2012). Thymomas I. *American Journal of Clinical Pathology*, 137(3), 444–450. <https://doi.org/10.1309/AJCP76KEGWQKWOKA>
14. Ried, M., Eicher, M.-M., Neu, R., Sziklavari, Z., Hofmann, H.-S. (2017). Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival. *World Journal of Surgical Oncology*, 15(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1283-4>
15. **Rioja, P., Ruiz, R., Galvez-Nino, M., Lozano, S., Valdiviezo, N., Olivera, M., Cabero, O., Guillen, M. E., De La Guerra, A., Amorin, E., Barrionuevo, C., & Mas, L. (2021). Epidemiology of thymic epithelial tumors: 22-years experience from a single-institution.** *Thoracic Cancer*, 12(4), 420–425. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13760>
16. Roden, A. C., Yi, E. S., Jenkins, S. M., Edwards, K. K., Donovan, J. L., Lewis, J. E., Cassivi, S. D., Marks, R. S., Garces, Y. I., & Aubry, M. C. (2015). Reproducibility of 3 histologic classifications and 3 staging systems for thymic epithelial neoplasms and its effect on

prognosis. *The American Journal of Surgical Pathology*, 39(4), 427–441.

<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000391>

17. Ruffini, E., & Venuta, F. (2014). Management of thymic tumors: A European perspective. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 6, Issue SUPPL.2). Pioneer Bioscience Publishing.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.19>
18. **Tateo, V., Manuzzi, L., De Giglio, A., Parisi, C., Lamberti, G., Campana, D., & Pantaleo, M. A. (2020). Immunobiology of Thymic Epithelial Tumors: Implications for Immunotherapy with Immune Checkpoint Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9056. <https://doi.org/10.3390/ijms21239056>**
19. Zhao, Y., Shi, J., Fan, L., Hu, D., Yang, J., & Zhao, H. (2016). Surgical treatment of thymoma: an 11-year experience with 761 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(4), 1144–1149. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv288>
20. Chen, X., Feng, B., Li, C., Duan, X., Chen, Y., Li, Z., Liu, Z., Zhang, C., & Long, W. (2020). A radiomics model to predict the invasiveness of thymic epithelial tumors based on contrast-enhanced computed tomography. *Oncology Reports*.
<https://doi.org/10.3892/or.2020.7497>
21. Corona-Cruz, J. F., López-Saucedo, R. A., Ramírez-Tirado, L. A., Pérez-Montiel, D., González-Luna, J. A., Jiménez-Fuentes, E., & Arrieta, O. (2018). Extended resections of large thymomas: importance of en-bloc thymectomy. *Journal of Thoracic Disease*, 10(6), 3473–3481. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.101>
22. Detterbeck, F. C., Nicholson, A. G., Kondo, K., Van Schil, P., & Moran, C. (2011). The Masaoka-Koga Stage Classification for Thymic Malignancies: Clarification and Definition of Terms. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(7), S1710–S1716.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31821e8cff>
23. Detterbeck, F. C., Stratton, K., Giroux, D., Asamura, H., Crowley, J., Falkson, C., Filosso, P. L., Frazier, A. A., Giaccone, G., Huang, J., Kim, J., Kondo, K., Lucchi, M., Marino, M., Marom, E. M., Nicholson, A. G., Okumura, M., Ruffini, E., & Van Schil, P. (2014). The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: Proposal for an Evidence-Based Stage Classification System for the Forthcoming (8th) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(9), S65–S72.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000290>
24. Evoli, A., Minisci, C., Di Schino, C., Marsili, F., Punzi, C., Batocchi, A. P., Tonalì, P. A., Doglietto, G. B., Granone, P., Trodella, L., Cassano, A., & Lauriola, L. (2002). Thymoma in patients with MG: Characteristics and long-term outcome. *Neurology*, 59(12), 1844–1850.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000032502.89361.0C>
25. Giaccone, G., Ardizzoni, A., Kirkpatrick, A., Clerico, M., Sahnoud, T., & van Zandwijk, N. (1996). Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 14(3), 814–820. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.814>
26. Giaccone, G., Kim, C., Thompson, J., McGuire, C., Kallakury, B., Chahine, J. J., Manning, M., Mogg, R., Blumenschein, W. M., Tan, M. T., Subramaniam, D. S., Liu, S. V., Kaplan, I. M., & McCutcheon, J. N. (2018). Pembrolizumab in patients with thymic carcinoma: a single-arm, single-centre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(3), 347–355.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30062-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30062-7)

27. Grassin, F., Paleiron, N., André, M., Caliandro, R., Bretel, J.-J., Terrier, P., Margery, J., Le Chevalier, T., & Ruffié, P. (2010). Combined Etoposide, Ifosfamide, and Cisplatin in the Treatment of Patients with Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. A French Experience. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(6), 893–897. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181db3dee>
28. Hayes, S. A., Huang, J., Golia Pernicka, J., Cunningham, J., Zheng, J., Moskowitz, C. S., & Ginsberg, M. S. (2018). Radiographic Predictors of Resectability in Thymic Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106(1), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.019>
29. Lemma, G. L., Lee, J.-W., Aisner, S. C., Langer, C. J., Tester, W. J., Johnson, D. H., & Loehrer, P. J. (2011). Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), 2060–2065. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.9607>
30. Marx, A., Chan, J. K. C., Chalabreysse, L., Dacic, S., Detterbeck, F., French, C. A., Hornick, J. L., Inagaki, H., Jain, D., Lazar, A. J., Marino, M., Marom, E. M., Moreira, A. L., Nicholson, A. G., Noguchi, M., Nonaka, D., Papotti, M. G., Porubsky, S., Sholl, L. M., ... Ströbel, P. (2022). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What Is New in Thymic Epithelial, Germ Cell, and Mesenchymal Tumors? *Journal of Thoracic Oncology*, 17(2), 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.010>
31. Masaoka, A. (2010). Staging System of Thymoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 5(10), S304–S312. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f20c05>
32. Merveilleux du Vignaux, C., Dansin, E., Mhanna, L., Greillier, L., Pichon, E., Kerjouan, M., Clément-Duchêne, C., Mennecier, B., Westeel, V., Robert, M., Quantin, X., Zalcmán, G., Thiberville, L., Lena, H., Molina, T., Calcagno, F., Fournel, P., Mazières, J., Besse, B., & Girard, N. (2018). Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RHYTHMIC Prospective Cohort. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(11), 1762–1770. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.005>
33. Radovich, M., Pickering, C. R., Felau, I., Ha, G., Zhang, H., Jo, H., Hoadley, K. A., Anur, P., Zhang, J., McLellan, M., Bowlby, R., Matthew, T., Danilova, L., Hegde, A. M., Kim, J., Leiserson, M. D. M., Sethi, G., Lu, C., Ryan, M., ... Zmuda, E. (2018). The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell*, 33(2), 244–258.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.003>
34. Ried, M., Eicher, M.-M., Neu, R., Szklavari, Z., Hofmann, H.-S. (2017). Evaluation of the new TNM-staging system for thymic malignancies: impact on indication and survival. *World Journal of Surgical Oncology*, 15(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1283-4>
35. Rioja, P., Ruiz, R., Galvez-Nino, M., Lozano, S., Valdiviezo, N., Olivera, M., Cabero, O., Guillen, M. E., De La Guerra, A., Amorin, E., Barrionuevo, C., & Mas, L. (2021). Epidemiology of thymic epithelial tumors: 22-years experience from a single-institution. *Thoracic Cancer*, 12(4), 420–425. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13760>
36. Shintani, Y., Funaki, S., Ose, N., Kanou, T., Fukui, E., & Minami, M. (2019). Surgical approach for thymic epithelial tumor. *Journal of Thoracic Disease*, 11(8), E127–E130. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.38>
37. Suster, S., & Moran, C. A. (2008). Histologic Classification of Thymoma: The World Health Organization and Beyond. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 22(3), 381–392. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2008.03.001>

38. Treglia, G., Sadeghi, R., Giovanella, L., Cafarotti, S., Filosso, P., & Lococo, F. (2014). Is 18F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. *Lung Cancer*, 86(1), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.008>

Nombre de variable	Tipo de Variable	Definición Operacional	Codificación
ISH	Nominal	Número otorgado de expediente por el hospital	Número
Sexo	Cualitativa Dicotómica	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo	Mujer/Hombre
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo Transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Años
Origen	Cualitativa continua	Sitio de nacimiento	Localización
Antecedente de cáncer	Cualitativa Dicotómica	Diagnóstico previo de tumor sólido o neoplasia hematológica	Sí/no
Enfermedades autoinmunes no Miastenia Gravis Cual es	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad generada por el propio sistema inmune hacia un tejido propio.	Sí/ no y cual.
Miastenia Gravis	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad neuromuscular autoinmune crónica caracterizada por debilidad muscular, puede ser seronegativa o positiva.	Sí/No
Síntomas locales	Cualitativa Dicotómica	Presentación inicial con síndrome de vena cava superior, disfagia, disnea, disfonía, alteraciones del estado de alerta, tos, dolor torácico	Sí/no
Estadio clínico Masaoka	Cualitativa continua	Estadificación de acuerdo a la extensión de la enfermedad, desde I hasta IV.	Estadio clínico
Estadio Clínico TNM	Cualitativa continua	Estadificación de acuerdo a la extensión de la enfermedad, desde I hasta IV.	Estadio clínico
Clasificación de la OMS	Cualitativa continua	Clasificación histológica de la enfermedad, se divide de la A-C	A, AB, B1-3, C
Criterios de irsecabilidad por imagen	Cualitativa Dicotómica	Diámetro >7.5cm, contacto con >25% de la circunferencia del vaso, ausencia de plano de grasa separando el tumor de los vasos mediastinales, infiltración a grasa peritumoral	Sí/no
Sobrepeso u Obesidad	Cualitativa Dicotómica	Índice de masa corporal de 25kg/m ² o más en el momento de llegada	Sí/No
Índice Tabáquico	Cuantitativa Discreta	Número de paquetes de cigarrillos/año fumados	Número total
Cirugía	Cualitativa Dicotómica	Tratamiento quirúrgico para el tumor epitelial de timo	Sí/no
Resultado/intención de la cirugía	Cualitativa continua	Resección completa (R0), incompleta (R1/2)	R0, R1, R2
Radioterapia	Cualitativa Dicotómica	Tratamiento con radioterapia para el tumor epitelial de timo	Sí/no
Quimioterapia	Cualitativa Dicotómica	Tratamiento sistémico para el tumor epitelial de timo	Sí/no
Esquema			Cual
Inmunoterapia	Cualitativa Dicotómica	Tratamiento sistémico con inmunoterapia para el tumor epitelial de timo	Sí/No
Esquema			Cual
Eventos adversos inmunomediados	Cualitativa Dicotómica	Eventos adversos derivados de la estimulación inmunológica por el uso de ICI	Sí/No
Respuesta a tratamiento Sólo aplica para sistémico o RT	Cualitativa continua	Definida por las guías de RECIST 1.1. Se divide en respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad	respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad
Muerte	Cualitativa dicotómica	Término permanente de las funciones vitales del cuerpo.	Sí/No
Seguimiento		Ultima ocasión en la que se supo del paciente }	
Modalidad de radioterapia	Cualitativa continua	IMRT, EBRT, SBRT	IMRT, EBRT; SBRT
Dosis de radioterapia	Cuantitativa continua	Greys administrados	Gy
Intención de radioterapia	Cualitativa dicotómica	Adyuvante / Paliativa	Adyuvante o paliativa.