






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

RESULTADOS DE LA TIRECTOMÍA MÁXIMA VIDEOTORACOSCÓPICA
(VATS) Y SU IMPACTO EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS

Juan Carlos Trujillo Reyes

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

TESIS DOCTORAL

RESULTADOS DE LA TIMECTOMÍA MÁXIMA VIDEOTORACOSCÓPICA
(VATS) Y SU IMPACTO EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS

Trabajo realizado para obtener grado de Doctor por:

Juan Carlos Trujillo Reyes

Barcelona, 2022



DIRECTORES:

- Prof. Dr. Antonio Moral Duarte
- Prof. Dra. Isabel Illa Sendra
- Prof. Dr. Josep Belda Sanchis

TUTOR:

- Prof. Dr. Antonio Moral Duarte



Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

Antonio Moral Duarte, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona (UB), profesor asociado del Departamento de Cirugía, especialista en Cirugía General y Digestiva y Director del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona.

Isabel Illa Sendra, Doctora en Medicina y Cirugía por la UAB. Catedrática de Neurología de la UAB, Directora de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares (ENM) del Servicio Neurología del HSCSP de Barcelona y Directora del Laboratorio de Neurología Experimental del Instituto de Investigación del HSCSP.

Josep Belda Sanchis, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona (UB), profesor asociado del Departamento de Cirugía de la UAB, especialista en Cirugía Torácica y Director del Servicio Mancomunado de Cirugía Torácica de los Hospitales HSCSP y Parc de Salut Mar, Barcelona.

CERTIFICAN

Que la tesis titulada RESULTADOS DE LA TIMECTOMÍA MÁXIMA VIDEOTORACOSCÓPICA (VATS) Y SU IMPACTO EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS, de la que es autor el licenciado Juan Carlos Trujillo Reyes, ha sido realizada bajo nuestra dirección y está en condiciones de ser presentada para su lectura y defensa delante del Tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctor.

Barcelona, de Febrero de 2022

Antonio Moral Duarte
(Director y Tutor)

Isabel Illa Sendra
(Directora)

Josep Belda Sanchis
(Director)

*A Elisabeth,
por ser el verso perfecto para componer el soneto de mi vida*

*A Helena, Aina y Carlota
por enseñarnos qué es el amor incondicional*

*A Luisa,
que seguro estaría muy orgullosa de nosotros*

“No lo hagas si no conviene. No lo digas si no es verdad.”

Marco Aurelio

Índice de contenidos

· I Agradecimientos	9
· II Abreviaturas	12
· III Sumario de tablas y figuras	16
· IV Resumen/Summary/Resum	24
1. INTRODUCCIÓN.....	31
2. FUNDAMENTOS	35
2.1. El Timo	35
2.1.1 Breve reseña histórica	
2.1.2 Anatomía de la glándula tímica	
2.1.3 Fisiopatología de la glándula tímica	
2.1.4 Los tumores tímicos y otras alteraciones de la glándula tímica	
2.1.5 Diagnóstico y estadificación de los tumores tímicos	
2.1.6 Tratamiento de los tumores tímicos	
· Tratamiento quirúrgico	
· Tratamiento radioterápico	
· Tratamiento sistémico	
2.1.7 Factores pronóstico de los tumores tímicos	
2.1.8 El timo y los síndromes paraneoplásicos asociados	
2.2. La Miastenia Gravis (MG)	72
2.2.1 Definición	
2.2.2 Historia de la MG	
2.2.3 Epidemiología	
2.2.4 Fisiopatología	
· La transmisión neuromuscular	
· Autoanticuerpos	
2.2.5 Características clínicas	
2.2.6 Diagnóstico	
2.2.7 Tratamiento farmacológico	
2.2.8 Etiología	
2.3 El timo y la autotolerancia	79
2.3.1 Funciones del timo en la autotolerancia	
2.3.2 La relación del timo y la MG	

2.4 La cirugía de la glándula tímica en la MG	81
2.4.1 Historia de la cirugía del timo en MG	
2.4.2 Evidencia actual de la cirugía del timo en MG	
2.4.3 Manejo perioperatorio en la cirugía de MG	
2.4.4 Tipos de abordaje en MG y extensión de la timectomía recomendada	
2.4.5 La irrupción de la cirugía toracoscópica en la cirugía del timo para la MG	
3. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	88
4. OBJETIVOS	90
4.1 Objetivo principal	
4.4 Objetivos secundarios	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	92
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Ámbito del estudio	
5.3 Periodo de inclusión	
5.4 Población de estudio	
· 5.4.1 Selección de casos	
· 5.4.2 Criterios de inclusión y exclusión	
5.5 Variables del estudio	
· 5.5.1 Variables independientes	
· 5.5.2 Variables dependientes	
· 5.5.3 Variables cualitativas	
· 5.5.4 Variables cuantitativas	
5.6 Metodología	
· 5.6.1 Fuentes de información	
· 5.6.2 Almacenamiento de datos y procesamiento	
· 5.6.3 Tamaño de la muestra previsto	
5.7 Análisis estadístico	
5.8 Aspectos éticos	
5.8.1 Evaluación del beneficio riesgo de la investigación	
5.8.2 Consideraciones éticas sobre información a los sujetos y consentimiento informado	
5.8.3 Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas	
5.8.4 Confidencialidad de los datos	
5.8.5 Conflicto de intereses	

6. RESULTADOS	107
6.1 Cohorte de población de referencia del estudio	
6.1.1 Características preoperatorias	
6.1.2 Características postoperatorias	
6.1.3 Complicaciones postoperatorias	
6.2 Cohorte de pacientes según la vía de abordaje (VATS vs esternotomía)	
6.2.1 Características preoperatorias	
6.2.2 Características postoperatorias	
6.2.2 Complicaciones postoperatorias	
6.3 Cohorte de pacientes con MG	
6.3.1 Características preoperatorias	
6.3.2 Características postoperatorias	
6.4 Cohorte de pacientes con MG u otro SPN asociado a lesión tímica	
6.4.1 Características postoperatorias	
6.5 Cohorte de pacientes con diagnóstico de tumor tímico	
6.5.1 Características preoperatorias	
6.5.2 Características postoperatorias	
7. DISCUSIÓN	130
7.1 Representatividad	
7.2 Validez de la timectomía VATS comparada con la esternotomía	
7.3 La timectomía en MG	
7.3.1 Su indicación	
7.3.2 Impacto según la vía de abordaje	
7.3.3 Factores predictores de respuesta de la MG a la timectomía	
7.4 Resultados oncológicos según la vía de abordaje	
8. CONCLUSIONES	144
8.1 Conclusiones derivadas de los objetivos primarios	
8.2 Conclusiones derivadas de los objetivos secundarios	
9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	146
10. BIBLIOGRAFÍA	148

I. Agradecimientos

Ha sido un camino largo para conseguir llegar a este momento. Un camino repleto de alegrías, tristezas e innumerables horas de trabajo que han requerido de un gran esfuerzo y perseverancia. Para superar los innumerables momentos difíciles es indispensable estar rodeado de personas que con su cariño, amistad, respaldo y dándonos ese empujón que de tanto en tanto necesitamos, nos ayuden a tirar hacia delante.

Quiero dar las gracias a Antonio Moral por su tutorización durante este trabajo de tesis, su apoyo y por hacerme ver que la ciencia necesita esfuerzo, tiempo y rigurosidad.

Gracias a Josep Belda, por su amistad y porque sin su ayuda, enseñanzas y confianza no podría haber llegado dónde he llegado.

Gracias a Isabel, por transmitirme el interés por una patología tan desconocida y apasionante y dejarme formar parte de su excelente equipo.

A mis compañeros del servicio de cirugía torácica del Hospital de Sant Pau, Esther, Georgina, Mauro, por nunca tener un no por respuesta y vuestras ganas de seguir remando para mejorar sin ponernos límites. Y como no, por aguantar mis malos humos de vez en cuando.

Al personal de quirófano, enfermería, auxiliares y nuestro equipo de anestesiología por su manera de hacer fáciles las cosas y ver el cambio como una oportunidad de progreso.

Gracias a Ramón Rami por enseñarme el rigor científico y mostrarme la mejor manera de cuidar y cultivar las raíces de nuestra profesión.

Gracias al resto del equipo de Cirugía Torácica de MutuaTerrassa por enseñarme las bases y guiarme en los primeros pasos de la cirugía torácica.

Gracias a Diego Castillo, por tu amistad y porque no sé cómo, pero siempre sabes como poder ayudarme.

Gracias a Oriol Sibila, por tus consejos, tu amistad y por compartir conmigo uno de los mejores tesoros que tenemos, las montañas.

Gracias a mis padres, a los que les estaré eternamente agradecido por su educación y por transmitirme los valores que me han ayudado a ser quien soy. Por priorizar siempre nuestro bienestar por encima del suyo.

Gracias a mis hermanos por su cariño y ser el mejor espejo en el que reflejarme. Sus logros en lo personal y profesional han sido fuente de inspiración.

Gracias a Ana, Jordi, Eugenia, Ferran y Montse por estar siempre, en los buenos y los malos momentos.

Gracias a Marc, Roger, Biel y Martina “per ser els millors cosins del món”

Gracias a Rosa por tu manera de demostrarnos que siempre se puede, tu cariño y porque sin tu ayuda el día a día no sería posible.

Gracias a Quique porque a pesar del tiempo y la distancia, nuestra amistad sigue fuerte como el primer día. La música nunca dejó de sonar...

Gracias a Carlos por tu amistad durante todos estos años y porque siempre me convences para disfrutar de esos ratos de baloncesto que nos apasiona.

Gracias a Elisabeth por su amor, por ser ese hombro donde apoyarme siempre que lo necesito y por enseñarme que se puede ser el mejor desde la humildad. TEM!

Gracias a Aina y Carlota por dejarme ser parte de sus vidas y enseñarme cada día como es el respeto y el cariño más sincero.

Gracias a Helena por aportar una luz maravillosa e inesperada a mi vida.

II. Abreviaturas

II. ABREVIATURAS

- **AC's:** Anticuerpos
- **ACh:** Acetilcolina
- **AC's anti-RACH:** anticuerpos anti receptor de la acetilcolina
- **AC's anti-MuSK:** anticuerpos anti receptor MuSK
- **Ag:** Antígeno
- **AP:** Anatomía Patológica
- **AR:** Artritis reumatoide
- **CD3:** Anticuerpo utilizado en inmunohistoquímica para detectar población linfoide de estirpe T.
- **CD5:** Anticuerpo utilizado en inmunohistoquímica para detectar población linfoide de estirpe T y alguna subpoblación de linfocitos B. En algunos tumores del timo marca positivamente también las células epiteliales, por lo que es útil para el diagnóstico de Carcinoma tímico.
- **CD20:** Anticuerpo utilizado en inmunohistoquímica para detectar población linfoide de estirpe B. En algunos timomas marca células epiteliales, por lo que es útil en la subclasificación de los mismos.
- **CD117:** Receptor para la proteína de KIT cuyo anticuerpo es utilizado en inmunohistoquímica para diferenciar poblaciones celulares.
- **CKs:** Acrónimo del grupo de citoqueratinas que son Anticuerpos utilizados en inmunohistoquímica para detectar población celular epitelial.
- **CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad
- **EVA:** Escala Visual Analógica del dolor
- **¹⁸F-FDG-PET/TC:** tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada utilizando ¹⁸F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa
- **HLA:** Antígeno mayor de histocompatibilidad
- **ITMIG:** International Thymic Malignancy Interest Group. Es una asociación de profesionales que sigue las clasificaciones de los tumores del timo, las evalúa y hace aportaciones para las siguientes revisiones.
- **LES:** Lupus eritematoso sistémico
- **LTc:** Linfocitos T citotóxicos

- **LTh:** Linfocitos T helper
- **LRP4:** Low- density lipoprotein receptor-related protein 4
- **MG:** Miastenia Gravis
- **MG- ADL:** MG activities of daily living
- **MGFA:** Myasthenia Gravis Foundation of America
- **MuSK:** Receptor de tirosin-kinasa específico de músculo
- **NCCN:** National Comprehensive Cancer Network
- **NEJM:** New England Journal of Medicine (N Engl J Med)
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud. Organización que genera la clasificación oficial de la mayoría de los tumores, incluyendo los del Timo.
- **p40/63:** Anticuerpos utilizados en inmunohistoquímica para detectar diferenciación escamosa en las células epiteliales. Comparativamente, p40 es más restringido que p63, que por tanto es menos específico.
- **RACH:** Receptores de acetilcolina
- **RATS:** Cirugía torácica asistida por robot
- **RM:** Resonancia Magnética
- **SNG:** Sonda Nasogástrica
- **SPECT:** Gammagrafía planar o tomografía por emisión de fotón único
- **SPN:** Síndrome paraneoplásico
- **SUV:** Standard Uptake Value
- **TET:** Tumores Epiteliales del Timo
- **TC:** Tomografía computarizada
- **TEMLA:** Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy
- **Tdt:** Terminal deoxynucleotidyl transferase es un anticuerpo utilizado en inmunohistoquímica para detectar población linfocítica de estirpe T inmadura, útil en la subclasificación de los timomas.
- **²⁰¹Tl:** Talio
- **TmT:** Tumor Tímico
- **TOF:** Train of four

- **UNM:** Unión neuromuscular
- **VATS:** Cirugía torácica videoasistida
- **VEB:** Virus Epstein-Barr

III. Sumario de tablas y figuras

III. SUMARIO DE TABLAS y FIGURAS

TABLAS

· **Tabla 1.** Clasificación de la OMS tumores torácicos Lyon IARC Press 2021

Referencia bibliográfica: 13

Página en el texto: *Pág. 39*

· **Tabla 2.** Adaptado por J. Ramírez (autor) de: Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages.

Referencia bibliográfica: 16

Página en el texto: *Pág. 41*

· **Tabla 3.** Diagramas de cajas de pacientes estratificados según la clasificación de la OMS en cuanto a caracterización por PET/TC de masas tímicas. Se observan diferencias significativas de SUV_{máximo} y SUV_{máximo} corregido por actividad tumoral entre timomas de bajo/alto riesgo y carcinoma tímico. No se observan diferencias significativas entre timomas de alto y de bajo riesgo.

Modificado de: Tomita M, Ayabe T, Tsuchiya K y Nakamura K.. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Can Provide Useful Information for Differentiating Thymic Epithelial Tumors.

Referencia bibliográfica: 28

Página en el texto: *Pág. 52*

· **Tabla 4.** Tasa de remisión de la MG según la extensión de la resección según la serie publicada por Zielinski et al.

Referencia bibliográfica: 39

Página en el texto: *Pág. 57*

· **Tabla 5.** Síndromes paraneoplásicos asociados a Timoma (Clasificación OMS 2015)

Referencia bibliográfica: 4

Página en el texto: *Pág. 71*

· **Tabla 6.** Clasificación clínica de la MGFA

Referencia bibliográfica: 38

Página en el texto: *Pág. 76*

· **Tabla 7.** Pacientes con diagnóstico de MG, otro SPN o alguna alteración anatómica en la celda tímica por TC

Página en el texto: *Pág. 108*

· Tabla 8. Titulación de anticuerpos en sangre periférica	
Página en el texto:	<i>Pág. 110</i>
· Tabla 9. Resultado anatomopatológico en la cohorte de población de referencia	
Página en el texto:	<i>Pág. 111</i>
· Tabla 10. Días de estancia hospitalaria en la cohorte de población de referencia	
Página en el texto:	<i>Pág. 111</i>
· Tabla 11. Dolor postoperatorio según escala EVA en la cohorte de población de referencia	
Página en el texto:	<i>Pág. 112</i>
· Tabla 12. Valoración clínica de la MG o SPN en la cohorte de población de referencia	
Página en el texto:	<i>Pág. 113</i>
· Tabla 13. Empeoramiento de la MG/SPN tras cirugía en la cohorte de población de referencia	
Página en el texto:	<i>Pág. 113</i>
· Tabla 14. Pacientes y porcentaje de tumores en estadio T1 o superior a T1	
Página en el texto:	<i>Pág. 114</i>
· Tabla 15. Estadios TNM en el subgrupo de tumores tímicos	
Página en el texto:	<i>Pág. 114</i>
· Tabla 16. Tasa de conversión en el grupo intervenido por VATS	
Página en el texto:	<i>Pág. 115</i>
· Tabla 17. Tipo de complicación postquirúrgica. Se puede observar el tipo de complicación más frecuente y el porcentaje que representa cada complicación en el total de la cohorte	
Página en el texto:	<i>Pág. 115</i>
· Tabla 18. Tasa de complicaciones asociada a la presencia de tumor tímico	
Página en el texto:	<i>Pág. 116</i>
· Tabla 19. Factores predictores de complicación post cirugía – Regresión Logística Multivariante	
Página en el texto:	<i>Pág. 117</i>
· Tabla 20. Edad de los pacientes según vía de abordaje realizada	
Página en el texto:	<i>Pág. 118</i>
· Tabla 21. Días de estancia hospitalaria según vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 118</i>

· Tabla 22. Dolor postoperatorio según vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 119</i>
· Tabla 23. Porcentaje de complicaciones según vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 120</i>
· Tabla 24. Tasa y tipo de complicaciones objetivadas según vía de abordaje. Se especifica respecto al total de complicaciones y respecto al total de cada subgrupo	
Página en el texto:	<i>Pág. 121</i>
· Tabla 25. Titulación de anticuerpos en sangre periférica según la vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 122</i>
· Tabla 26. Empeoramiento de la MG post cirugía según vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 122</i>
· Tabla 27. Valoración clínica post cirugía menor en el grupo VATS	
Página en el texto:	<i>Pág. 123</i>
· Tabla 28. Porcentaje de pacientes en tratamiento corticoideo pre intervención y a los 12 meses de seguimiento	
Página en el texto:	<i>Pág. 123</i>
· Tabla 29. Relación entre la mejoría de los síntomas de la MG y días de estancia hospitalaria	
Página en el texto:	<i>Pág. 124</i>
· Tabla 30. Relación entre la presencia de hiperplasia y evolución clínica de la MG	
Página en el texto:	<i>Pág. 125</i>
· Tabla 31. Relación entre la presencia de tumor tímico y evolución clínica de la MG	
Página en el texto:	<i>Pág. 125</i>
· Tabla 32. Estadios TNM tras la resección quirúrgica dividido según tipo de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 126</i>
· Tabla 33. Estado de la enfermedad neoplásica según la vía de abordaje	
Página en el texto:	<i>Pág. 127</i>
· Tabla 34. Características de los 14 estudios analizados en el meta-análisis de Yang et al.	
Referencia bibliográfica: 131	
Página en el texto:	<i>Pág. 130</i>
· Tabla 35. Estudios seleccionados en el meta-análisis de Kang Qi et al.	
Referencia bibliográfica: 132	
Página en el texto:	<i>Pág. 131</i>

FIGURAS

- **Figura 1.** Esquema de la selección positiva y negativa de los linfocitos T

Referencia bibliográfica: 10

Página en el texto: Pág. 37

- **Figura 2.** Selección positiva y negativa

Referencia bibliográfica: 11

Página en el texto: Pág. 38

- **Figura 3.** Pieza de resección macroscópica de un timoma B3. *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.* Se observa la pieza de timectomía orientada en mapa de mediastino con resección atípica de parénquima pulmonar infiltrado por tumor

Referencia bibliográfica: 18

Página en el texto: Pág. 41

- **Figura 4. Pieza de resección de paciente con hiperplasia tímica y MG.**

Página en el texto: Pág. 44

- **Figura 5. Imagen Hematoxilina-Eosina hiperplasia tímica servicio de cirugía torácica, hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona**

Página en el texto: Pág. 44

- **Figura 6. Imagen correspondiente a una hiperplasia tímica por TC.** Aumento de tamaño de los restos tímicos con bordes ligeramente convexos compatible con hiperplasia tímica.

Página en el texto: Pág. 45

- **Figura 7.** Imagen correspondiente a un quiste tímico por TC. Masa mediastínica anterior de bordes convexos, heterogénea, con calcificaciones en su interior. Diagnóstico anatomopatológico de quiste multilobulado con contenido denso

Página en el texto: Pág. 45

- **Figura 8.** Voluminosa lesión polilobulada en mediastino anterior con vasos prominentes que drenan en la cava superior, muy dilatada, con flebolitos en su interior, en relación con malformación vascular/hemangioma.

Página en el texto: Pág. 46

- **Figura 9.** Linfoma en mediastino anterior, hipocaptante que engloba los vasos regionales sin obstruirlos y se extiende a región paratraqueal derecha.

Página en el texto: Pág. 46

- **Figura 10.** Gran masa en mediastino anterior heterogénea compatible con tumor germinal

Página en el texto: Pág. 47

- **Figura 11.** Masa sólida heterogénea que invade el pericardio en relación con metástasis de adenocarcinoma de páncreas.

Página en el texto: Pág. 48

- **Figura 12.** Pequeño nódulo homogéneo, sin signos de invasión de la grasa, en mediastino anterior con calcificaciones puntiformes compatible con timoma.

Página en el texto: Pág. 49

- **Figura 13.** Tumor carcinoide tímico. Las imágenes del PET/TC con ^{18}F -FDG muestran gran masa mediastínica con hiperemtabolismo glicídico. Las imágenes SPECT/TC con ^{111}In -octeotrido también muestran captación del radiofármaco, pero en este caso, por expresión de receptores de somatostatina por parte del tumor. El conjunto de estudios muestran diferentes grados de diferenciación intratumoral.

Página en el texto: Pág. 53

- **Figura 14.** Mapa de mediastino recomendado por la ITMIG y pieza de timentomía orientada en el mapa. *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

Referencia bibliográfica: 12

Página en el texto: Pág. 55

- **Figura 15.** Anatomía de la glándula tímica

Referencia bibliográfica: 38

Página en el texto: Pág. 56

- **Figura 16.** Estudio KART

Referencia bibliográfica: 40

Página en el texto: Pág. 58

- **Figura 17.** Esquema con la definición de los compartimentos mediastínicos definido por el grupo ITMIG

Referencia bibliográfica: 37

Página en el texto: Pág. 59

· **Figura 18.** Imagen de timectomía transesternal *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

Página en el texto: Pág. 60

· **Figura 19.** Posición del paciente para realización de una timectomía VATS unilateral derecha . *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

Página en el texto: Pág. 60

· **Figura 20.** Esquema para colocación de puertos para una timectomía por robot imagen cedida por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron

Página en el texto: Pág. 61

· **Figura 21.** Distribución de los casos nuevos de MG por grupo de edad y sexo

Referencia bibliográfica: 89

Página en el texto: Pág. 73

· **Figura 22.** Resultados estudio NEJM 2016. Randomized Trial of Thymectomy in MG

Referencia bibliográfica: 7

Página en el texto: Pág. 83

· **Figura 23.** Monitorización mediante TOF en paciente intervenido de MG. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Página en el texto: Pág. 84

· **Figura 24.** Criterios de Leventhal

Referencia bibliográfica: 124

Página en el texto: Pág. 85

· **Figura 25.** Remisión de la MG según extensión de la resección

Referencia bibliográfica: 39

Página en el texto: Pág. 86

- **Figura 26.** Imagen de la hoja de calculo excel con las variables recogidas
Página en el texto: *Pág. 100*

- **Figura 27.** Imagen del acceso a información desde el programa SAP Pacientes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Página en el texto: *Pág. 103*

- **Figura 28.** Porcentaje de pacientes con diagnóstico de SPN en toda la serie
Página en el texto: *Pág. 109*

- **Figura 29.** Porcentaje de pacientes con alteración anatómica tímica en TC
Página en el texto: *Pág. 109*

- **Figura 30.** Número de pacientes intervenidos según la técnica quirúrgica
Página en el texto: *Pág. 109*

- **Figura 31.** Porcentaje de cada tipo histológico dentro de aquellos en los que se objetiva alguna alteración anatómica
Página en el texto: *Pág. 111*

- **Figura 32.** Porcentaje de complicaciones según vía de abordaje
Página en el texto: *Pág. 120*

- **Figura 33.** Factores predictores de buena respuesta tras timectomía según Mantegazza et al
Referencia bibliográfica: 125
Página en el texto: *Pág. 137*

IV. Resumen/Summary/Resum

IV. RESUMEN

Durante los primeros años de nuestra vida, en el interior del timo se produce la activación e inactivación de los linfocitos T consiguiendo así una correcta maduración de la inmunidad central. Las alteraciones en la selección positiva y negativa de los linfocitos T se han estudiado como origen de patologías autoinmunes siendo quizás la más representativa la Miastenia Gravis (MG), una enfermedad en que alteraciones estructurales en el timo estarían implicadas en la respuesta autoinmune inicial observada. De ahí que la timectomía se haya valorado como parte del tratamiento de la enfermedad.

La timectomía es una técnica quirúrgica indicada para el tratamiento de patologías muy heterogéneas, donde destacan la exéresis de tumores tímicos o la MG en pacientes seleccionados. En los últimos años, la irrupción de técnicas quirúrgicas menos invasivas ha hecho más frecuente la realización de la timectomía por videotoroscopia (VATS) desplazando a la técnica clásica, la esternotomía. A pesar de su utilización, no ha sido validada como una técnica equiparable a la esternotomía. Si hablamos concretamente del papel de la cirugía en la MG, los resultados del ensayo aleatorizado publicado en 2016 en el New England Journal of Medicine remarcan el beneficio de la timectomía en pacientes seleccionados, pero todos ellos fueron intervenidos mediante esternotomía.

El objetivo del presente estudio es la validación de la timectomía máxima realizada por VATS comparada con la esternotomía. Analizar el impacto en la sintomatología y en la terapia corticoidea en pacientes con MG.

Nuestra hipótesis es que la timectomía por VATS es una técnica con menor morbilidad, dolor postoperatorio y estancia hospitalaria postoperatoria que la esternotomía, ofreciendo además mejores resultados en términos de mejora clínica en pacientes con MG.

Para confirmar nuestra hipótesis diseñamos un estudio observacional unicéntrico que incluye a 113 pacientes timectomizados. De 1990 a 2016 se recogieron de forma retrospectiva los datos de 40 pacientes intervenidos mediante esternotomía. De 2017 a 2021 se recogieron prospectivamente los datos de 73 pacientes intervenidos por VATS.

En cada grupo se analizaron las variables: complicaciones quirúrgicas a 30 días, dolor postoperatorio y días de estancia hospitalaria; además, en aquellos pacientes con diagnóstico de MG se analizó la presencia de crisis miasténica después de la cirugía, la respuesta clínica a la timectomía mediante exploración física y si existió un descenso en los corticoides al mes, 6 y 12

meses.

El resultado de los análisis bivariante y multivariante mostraron que la VATS presenta menos complicaciones asociadas, menor dolor y menor estancia hospitalaria postoperatoria. Además, se asocia a un beneficio en términos de mejora clínica de los pacientes miasténicos. El beneficio de la cirugía es menor en los pacientes que asocian la MG a un tumor tímico.

También analizamos el resultado en términos oncológicos en pacientes con un tumor tímico operados por VATS respecto a los intervenidos por esternotomía, observando una menor la tasa de recidiva local y a distancia en el grupo VATS.

La conclusión es que la timectomía máxima realizada por VATS es una técnica segura, con menor morbilidad asociada que la esternotomía y un impacto mayor sobre la MG. La presencia de un tumor tímico es un factor negativo para la evolución de la MG tras la timectomía. En cuanto al resultado oncológico, la timectomía VATS presenta menor tasa de recidiva local y a distancia. Probablemente los resultados oncológicos son fruto del diferente enfoque global que se realiza actualmente en estos tumores.

IV. SUMMARY

During the first years of our life, the activation and inactivation of T lymphocytes take place inside the thymus, thus achieving a correct maturation of central immunity. Alterations in the positive and negative selection of T lymphocytes have been studied as the origin of autoimmune pathologies, perhaps being Myasthenia Gravis (MG) the most representative, a disease in which structural alterations in the thymus seem to be involved in the initial autoimmune response observed. Hence, thymectomy has been valued as part of the treatment of the disease. Thymectomy is a surgical technique indicated for the treatment of very heterogeneous pathologies, including the removal of thymic tumors or MG in selected patients. In recent years, the emergence of less invasive surgical techniques has made video-assisted thoracoscopic thymectomy (VATS) more common, displacing the classic technique, sternotomy. Despite its use, it has not been validated as a technique comparable to sternotomy. If we specifically talk about the role of surgery in MG, the results of the randomized trial published in 2016 in the New England Journal of Medicine highlighted the benefit of thymectomy in selected patients, but all of them underwent sternotomy. The main objective of the present study is the validation of maximal thymectomy performed by VATS compared to sternotomy. In addition, to analyze the impact of VATS thymectomy on symptoms and on the dose of corticosteroids in patients with MG. Our hypothesis is that VATS thymectomy is a technique with less morbidity, postoperative pain and postoperative hospital stay than sternotomy, also offering better results in terms of clinical improvement in patients with MG. To confirm our hypothesis, we designed a single-center observational study that included 113 thymectomized patients. From 1990 to 2016, data from 40 patients who underwent sternotomy were collected retrospectively. From 2017 to 2021, data from 73 patients operated on for VATS were prospectively collected. The following variables were analyzed in each group: surgical complications at 30 days, postoperative pain and days of hospital stay; In addition, in those patients with a diagnosis of MG, the presence of myasthenic crisis after surgery, the clinical response to thymectomy through physical examination and whether there was a decrease in corticosteroids treatment at one, 6 and 12 months after surgery were analyzed.

The results of the bivariate and multivariate analyses showed that VATS presents fewer associated complications, less pain, and a shorter postoperative hospital stay. In addition, it is associated with a benefit in terms of clinical improvement in myasthenic patients. The benefit of surgery is less in those patients where the MG is associated with a thymic tumor. We also analyzed the

results in oncological terms in patients with a thymic tumor operated by VATS compared to those operated by sternotomy, observing a lower rate of local and distant recurrence in the VATS group. We concluded that maximal thymectomy performed by VATS is a safe technique, with less associated morbidity than sternotomy and a greater impact on MG. The presence of a thymic tumor is a negative factor for the evolution of MG after thymectomy. Regarding the oncological result, VATS thymectomy has a lower rate of local and distant recurrence. The oncological results are probably due to the different global approach that is currently carried out in these tumors.

IV. RESUM

Durant els primers anys de la nostra vida, a l'interior del timell es produeix l'activació i la inactivació dels limfòcits T aconseguint així una correcta maduració de la immunitat central. Les alteracions en la selecció positiva i negativa dels limfòcits T s'han estudiat com a origen de patologies autoimmunes sent potser la més representativa la Miastenia Gravis (MG), una malaltia on sembla que alteracions estructurals al timell estarien implicades en la resposta autoimmune inicial observada. Per això la timectomia s'ha valorat com a part del tractament de la malaltia.

La timectomia és una tècnica quirúrgica indicada per al tractament de patologies molt heterogènies on destaquen l'exèresi de tumors tímics o la MG en pacients seleccionats. En els darrers anys, la irrupció de tècniques quirúrgiques menys invasives ha fet més freqüent la realització de la timectomia per videotoracoscòpia (VATS) desplaçant la tècnica clàssica, l'esternotomia. Tot i la seva utilització, no ha estat validada com una tècnica equiparable a l'esternotomia.

Si parlem concretament del paper de la cirurgia a MG, els resultats de l'assaig aleatoritzat publicat el 2016 al New England Journal of Medicine (NEJM) remarquen el benefici de la timectomia en pacients seleccionats, però tots van ser intervinguts mitjançant esternotomia. L'objectiu principal del present estudi és la validació de la timectomia màxima realitzada per VATS comparada amb l'esternotomia. A més, analitzar l'impacte en la simptomatologia i en la dosi de corticoides que té la timectomia VATS en pacients amb MG. La nostra hipòtesi és que la timectomia per VATS és una tècnica amb menor morbiditat, dolor postoperatori i estada hospitalària postoperatoria que l'esternotomia, oferint a més millors resultats en termes de millora clínica en pacients amb MG.

Per confirmar la nostra hipòtesi vam dissenyar un estudi observacional unicèntric que inclou 113 pacients timectomitzats. Del 1990 al 2016 es van recollir de forma retrospectiva les dades de 40 pacients intervinguts mitjançant esternotomia. Del 2017 al 2021 es van recollir prospectivament les dades de 73 pacients intervinguts per VATS. A cada grup es van analitzar les variables: complicacions quirúrgiques a 30 dies, dolor postoperatori i dies d'estada hospitalària; a més, en aquells pacients amb diagnòstic de MG es va analitzar la presència de crisi miastènica després de la cirurgia, la resposta clínica a la timectomia mitjançant exploració física i si va existir un descens del tractament corticoideo al 1, 6 i 12 mesos.

El resultat de les anàlisis bivariant i multivariant van mostrar que la VATS presenta menys complicacions associades, menor dolor i menor estada hospitalària postoperatòria. A més, s'associa a un benefici en termes de millora clínica dels pacients miastènics. El benefici de la cirurgia és menor en aquells pacients on la MG està associada a un tumor tímic. També analitzem el resultat en termes oncològics en pacients amb un tumor tímic operats per VATS respecte als intervinguts per esternotomia, observant una menor la taxa de recidiva local i a distància al grup VATS.

Podem concloure que la timectomia màxima realitzada per VATS és una tècnica segura, amb menor morbiditat associada que l'esternotomia i un impacte més gran sobre la MG. La presència d'un tumor tímic és un factor negatiu per a l'evolució de la MG després de la timectomia. Pel que fa al resultat oncològic, la timectomia VATS presenta menor taxa de recidiva local i a distància. Probablement els resultats oncològics són fruit del diferent enfoc global que es fa actualment en aquests tumors.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La glándula tímica o timo, es el principal órgano linfoide encargado de la maduración de los linfocitos T, proliferación de clonas de linfocitos T maduros y control de linfocitos T auto-reactivos. Durante los primeros años de nuestra vida, en el interior de la glándula, se producirá la activación y sobre todo, la inactivación de los linfocitos T consiguiendo una correcta maduración de la inmunidad central. **(1,2)**

La exéresis quirúrgica del timo, conocida como timectomía, es una técnica clásica descrita por primera vez en 1912 por Ferdinand Sauerbruch, realizando una timectomía más tiroidectomía por vía transcervical en un paciente con hipertiroidismo y Miastenia Gravis (MG).

Uno de los aspectos mas relevantes de la función del timo es su relación (o implicaciones) con la autoinmunidad. Las teorías que han intentado explicar los cambios o alteraciones causantes del trastorno autoinmune parecen demasiado simples (o incompletas), más aun atendiendo a la complejidad del proceso de maduración que se produce en el córtex tímico. **(3)**

La patología más estudiada donde queda reflejada la relación entre el timo y la autoinmunidad es la MG. Ya a principios de siglo XX, 1901, Weigert fue el primero en relacionar el timo y la MG al hallar en la autopsia de una mujer con MG la presencia de un tumor en el mediastino anterior. Oppenheim en 1903 también describe dicha relación al objetivar un tumor de “*la medida de una mandarina*” en el mediastino anterior de una mujer con diagnóstico de MG. Años más tarde, en 1936, Blalock ya recomienda la exploración del mediastino y realización de una timectomía en pacientes afectados por MG severa.

Actualmente, se nos plantean dos escenarios donde la timectomía podría estar indicada:

- Un primer escenario, ante el diagnóstico de un tumor de origen tímico. La cirugía es el pilar del tratamiento ya esté el tumor asociado o no a la presencia de MG. A finales del 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica la 4a edición de la clasificación de los tumores torácicos donde por primera vez pasan a considerarse todos los tumores tímicos de etiología maligna. **(4)**

Este es un hecho fundamental a la hora de plantear el tratamiento estando indicada la resección quirúrgica incluso en estadios avanzados.

- Un segundo escenario dónde puede estar indicada la timectomía sería en pacientes seleccionados con MG sin tumor tímico asociado. El papel de la cirugía tímica en la MG ha estado en entredicho durante años. Esta publicación de Jaretzki y Sonett del 2008 ponía de manifiesto la falta de ensayos aleatorizados que respaldaran el papel de la timectomía en pacientes con MG. **(5)** Otra muestra de ello, en 2010, **(6)** tras la publicación de las guías sobre tratamiento de patologías neuromusculares donde queda reflejada la falta de criterios de selección homogéneos y de valoración de respuesta tras timectomía.

Dicha controversia sobre el papel de la cirugía, motivó la realización de un ensayo prospectivo, randomizado y multicéntrico cuyos resultados fueron publicados en la revista *New England of Medicine* (NEJM) en 2016. **(7)** Dicho estudio comparaba dos grupos. Un primer grupo donde se realizaba la timectomía por vía transesternal + tratamiento con prednisona versus un segundo grupo que recibía tratamiento únicamente con prednisona. Los resultados fueron claramente favorables en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente con mejoría de los síntomas, requerimiento menor de corticoterapia y un menor número de recidivas a tres años de seguimiento.

Tras la publicación de dichos resultados volvió a coger fuerza el papel del cirujano torácico como parte del tratamiento multidisciplinar de la MG. Los resultados de la publicación en NEJM y la nueva clasificación de la OMS refuerza el papel de la timectomía tanto en el escenario de pacientes con MG como en aquellos con diagnóstico de tumor tímico.

Desde el punto de vista quirúrgico, uno de los avances de los últimos años ha sido la implementación progresiva y exitosa de las técnicas mínimamente invasivas. Primero la videotoracoscopia (VATS) y posteriormente la cirugía robótica (RATS) han pasado a ser las técnicas de elección en la mayoría de procedimientos torácicos.

Pero, ¿realmente hemos validado dichas técnicas en la cirugía del timo?, ¿qué ventajas nos ofrece respecto a la técnica clásica de elección, la esternotomía?

En el presente estudio, queremos analizar nuestra serie de timectomías por toracoscopia y comparar sus resultados con aquellos pacientes intervenidos por esternotomía. Además,

pretendemos analizar aquellos pacientes intervenidos que presentaron MG, asociada o no asociada a la presencia de un tumor tímico y ver el resultado terapéutico sobre la MG y sobre el tumor tímico.

2. FUNDAMENTOS

2. FUNDAMENTOS

2.1 EL TIMO

2.1.1 Breve reseña histórica

La glándula tímica era conocida en la antigua Grecia como *Thymos*, que quiere decir corazón o alma. Seguramente se le otorgó ese nombre debido a su localización en el interior del tórax.

Galeno fue el primero en identificar que su tamaño y forma iba variando según la edad. En época denominó “cementerio de linfocitos” todavía desconocedores de la función real de la glándula. No fue hasta 1961 cuando Jaques Miller describió la importancia del timo en el desarrollo del sistema inmune. **(1)**

2.1.2 Anatomía de la glándula tímica

· DESARROLLO EMBRIONARIO

El timo se desarrolla de una porción epitelial en la porción ventral de la tercera bolsa faríngea de cada lado. **(8)** La glándula tímica está formada principalmente por células epiteliales además de linfocitos y timocitos.

Entre la 7^a y 8^a semana de desarrollo, el timo crece migrando en dirección caudal y ventromedial situándose en el mediastino anterosuperior. De esta forma quedará situado delante del corazón y de los grandes vasos extendiéndose a la zona cervical.

Durante la semana 9, los linfocitos llegan desde el hígado y la médula ósea. Se colocan entre las células epiteliales, separadas del espacio perivascular por una línea de células epiteliales, creando una lámina basal y la barrera sanguínea tímica. Las células linfoides seguirán su maduración y diferenciación en un ambiente libre de antígeno, con la ayuda de factores humorales liberados por las células epiteliales tímicas.

La semana 12^a se evidencia una separación entre corteza y médula y septos de tejido mesenquimal que desarrollan espacios perivasculares que contendrán vasos sanguíneos.

2.1.3 Fisiopatología de la glándula tímica

El timo es un órgano linfoide primario junto a la médula ósea. Es una pieza clave en el desarrollo de la tolerancia central. Los linfocitos T inmaduros son incapaces de reconocer el antígeno o iniciar una respuesta inmune y deben seguir una maduración sistemática en la glándula tímica. (9)

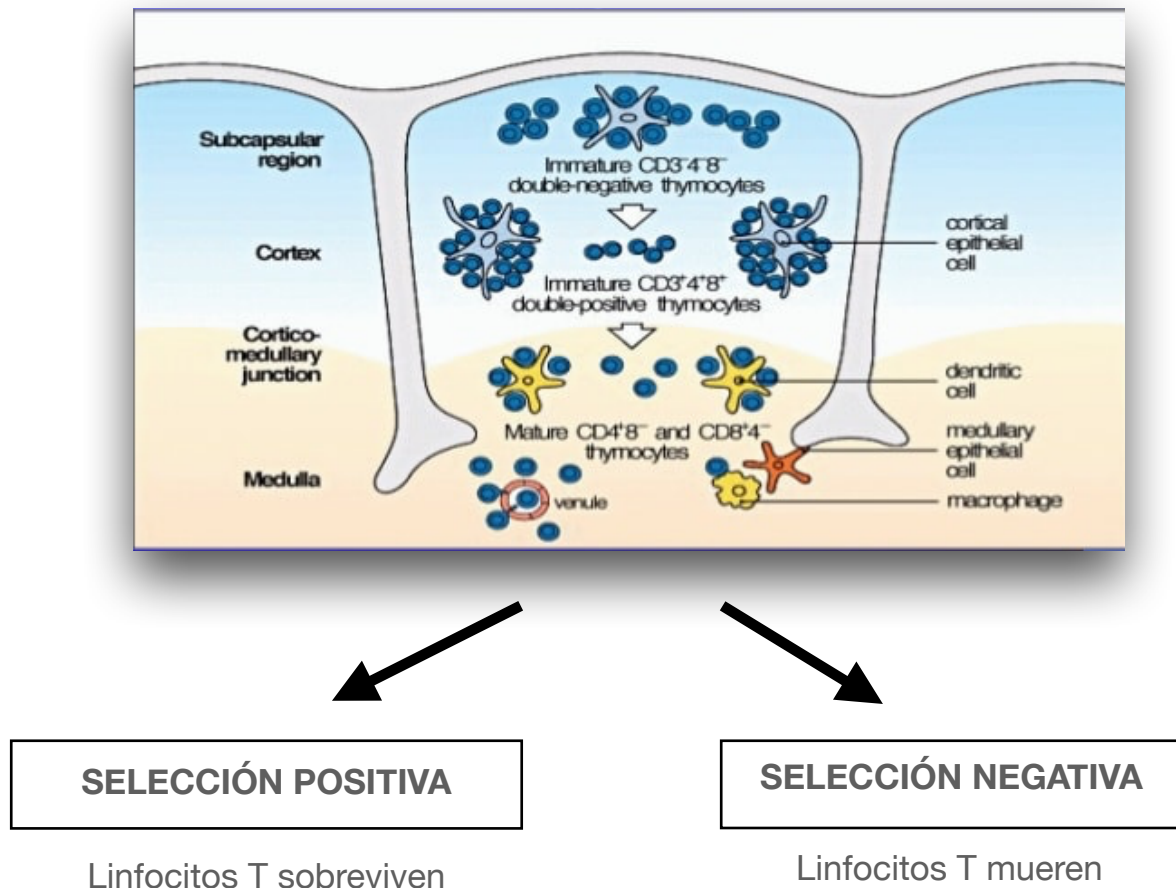


Figura 1. Esquema de la selección positiva y negativa de los linfocitos T. Tomado de Siachoque et al. (10)

Los protimocitos son atraídos a la glándula tímica iniciando la selección clonal. Es lo que se denomina selección positiva y negativa tal y como se observa en la **Figura 1**.

Dicha diferenciación se da cuando las células pasan de la corteza a la médula tímica. Durante el tránsito de los timocitos de la corteza a la médula, estos entran en contacto con células epiteliales y con un medio hormonal que producen un medioambiente especializado para el desarrollo de los linfocitos T. (9)

La diferenciación de los timocitos en poblaciones de células efectoras específicas (Linfocitos T helper LTh y linfocitos T citotóxicos LTc) comienza en la corteza tímica. Durante la proliferación en

la corteza, los timocitos comienzan a expresar CD1, CD5 y CD3. Este último marcador está estrechamente relacionado con el complejo receptor de antígeno mayor de histocompatibilidad (HLA). Cuando los timocitos atraviesan la unión corticomedular, CD4 y CD8 se expresan juntos y es posteriormente en la médula donde se diferenciarán.

La glándula tímica tiene un papel crucial en el desarrollo de la capacidad de los linfocitos T para reconocer los marcadores del complejo HLA propio. Solo los que presentan dicho receptor proliferarán, el resto serán destruidos. **(11) Figura 2**

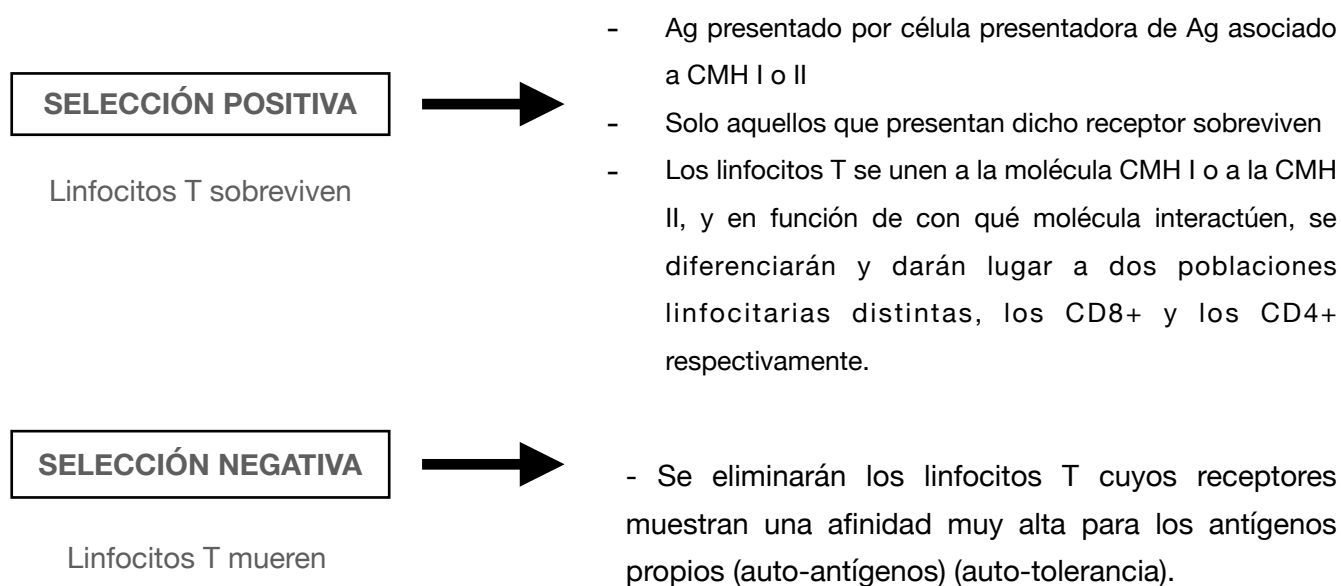


Figura 2: Selección positiva y negativa

El tamaño de la glándula tímica en la edad adulta no es homogéneo y las funciones que se mantienen una vez pasada la pubertad continúan siendo tema de debate. Lo que sí es cierto es que, a pesar de su importante papel en la inmunoregulación, su exéresis en el adulto no se asocia con alteración de la inmunidad.

Numerosos síndromes se han relacionado con el desarrollo anormal del timo. Además, patologías inmunológicas, siendo la más común la Miastenia Gravis (MG) presentan una estrecha relación con patologías de la glándula tímica como los timomas.

2.1.4 Los tumores tímicos y otras alteraciones de la glándula tímica

La clasificación de los tumores del timo ha generado históricamente desavenencias en la literatura mundial. **(12)**

A pesar de las discrepancias descritas, la última clasificación de la OMS publicada en 2021 **(13)** sigue la misma pauta que en las ediciones de 2005 y 2015. **(14,4)** La clasificación de la OMS es la que internacionalmente se considera para realización de las diferentes guías.

En la **Tabla 1** podemos ver la adaptación de dicha clasificación. **(13)**

Timoma
Timoma A
Timoma AB
Timoma B1
Timoma B2
Timoma B3
Timoma micronodular con estroma linfoide
Timoma metaplásico
Lipofibroadenoma
Carcinoma tímico
<i>Carcinoma escamoso, Carcinoma Basaloide, Carcinoma linfoepitelial, NUT Carcinoma, Carcinoma de células claras, Adenocarcinoma papilar de bajo grado, Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma tímico con rasgos de tipo adenoide quístico, Adenocarcinoma tipo entérico, Adenocarcinoma NOS, Carcinoma adenoescamoso, Carcinoma sarcomatoide, Carcinoma indiferenciado y Carcinoma tímico NOS.</i>
Tumores neuroendocrinos
<i>Tumor neuroendocrino grado1 (Carcinoide) y grado 2 (Carcinoide atípico)</i>
<i>Carcinoma de células pequeñas</i>
<i>Carcinoma Neuroendocrino de células grandes</i>
Otros tumores

Tabla 1: Clasificación de la OMS tumores torácicos Lyon IARC Press 2021 **(13)**
*cedida por Ramírez J.

Debido a la falta de bases de datos homogéneas que ayudaran a mejorar dichas clasificaciones, en el año 2010, se creó el grupo ITMIG (International Thymic Malignancy Interest Group), liderado por el Dr F Detterbeck, cuyo objetivo era crear una base de datos unificada y poder realizar aportaciones prácticas de cara a mejorar las clasificaciones de la OMS. **(15)**

El timo es una estructura con doble componente, epitelial y linfoide. Este hecho explica que la mayor parte de subtipos de neoplasias tímicas sean epiteliales, siendo los más frecuentes los timomas y en segundo lugar las diversas variantes de carcinomas tímicos.

Los tumores neuroendocrinos del timo presentan una menor incidencia.

La clasificación de la OMS del 2015 **(4)** afirma por primera vez que todos los tumores tímicos deben considerarse malignos. Se deben considerar los timomas como tumores epiteliales con un denso componente de linfocitos y por otra parte tumores que son semejantes a los de otras localizaciones, tanto los englobados como carcinomas tímicos, como los del grupo de tumores neuroendocrinos.

A continuación se describen las variantes principales incorporando las evaluaciones inmunohistoquímicas, que pueden ayudar a definir mejor el tumor.

Clasificación anatomo-patológica

El primer grupo de tumores, denominados timoma, son proliferaciones epiteliales que se asocian a un número de linfocitos cuyo conjunto y relación con las células epiteliales nos permite subclasificar los timomas.

Los clasificamos en letras que nos indican la progresión de agresividad de los timomas, siendo la variante timoma A la de menos capacidad de infiltración y de diseminación. En el otro extremo, el tumor más agresivo es la variante B3.

Los timomas son ocasionalmente tumores de tamaño significativo, pudiendo alcanzar más de 10 cm.

Macroscópicamente, la norma de estos tumores es la buena delimitación periférica, si bien encontramos timomas con infiltración de pulmón o de otras estructuras del mediastino.

Figura 3 La presencia de buena delimitación histológica y por tanto quirúrgica pero con la posibilidad de que se produzca infiltración de estructuras vecinas en fases avanzadas, fue la

base para la clasificación en estadios de Masaoka en 1981, que aún se utiliza en el momento actual de forma generalizada **Tabla 2**, aunque hay alguna propuesta alternativa en la literatura . (16,17)



Figura 3. Pieza de resección macroscópica de un timoma B3. *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.* Se observa la pieza de timectomía orientada en mapa de mediastino (18) con resección atípica de parénquima pulmonar infiltrado por tumor

Estadios de Masaoka para Timomas

I	Tumor encapsulado Macro y Microscópicamente
Ila	Invasión microscópica de la cápsula del tumor
Ilb	Infiltración macroscópica de la grasa tímica o peritímica (mediastínica). Adherencia pero sin infiltración de pleura ni pericardio.
III	Infiltración macroscópica de pleura mediastínica, pericardio u órganos vecinos: grandes vasos, pared torácica, miocardio o esófago
IVa	Metástasis pleural o pericárdica
IVb	Metástasis a ganglios linfáticos o por vía hematógena.

Tabla 2. Cedida por Ramirez J (autor) de: Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-92.(16)

Los marcadores inmunohistoquímicos, fundamentalmente son anticuerpos para definir células epiteliales y diferentes formas de linfocitos.

1. **Timoma A: (15% de los timomas).** Neoplasia tímica formada por nidos irregulares de células epiteliales morfología escasamente atípica, ovals o fusiformes, con mínimo componente linfocitario asociado. El tumor puede ser sólido, microquístico o ser fundamentalmente quístico, con la celularidad neoplásica formando un ribete en la pared interna. En el marcaje inmunohistoquímico destaca positividad para marcadores epiteliales y extensa pero no completa negatividad para los linfoides. Este hecho hace que sea preciso descartar otras neoplasias mediastínicas no tímicas, como el tumor fibroso solitario o los tumores neuroendocrinos de bajo grado.
2. **Timoma AB: (25% de los timomas).** Neoplasia del timo que tiene células epiteliales con escasa atípia y predominio de morfología alargada con escaso componente linfocitario, asociado zonas ricas en linfocitos T inmaduros. El aspecto macroscópico es usualmente sólido, con buena delimitación periférica lo cual le hace estar habitualmente en los estadios bajos de Masaoka (I o II).
3. **Timoma B1: (18% de los timomas).** Tiene una morfología que remeda al córtex del timo normal, pudiendo contener focos de tipo medular. Consiste en una proliferación epitelial, pero mostrando un predominio claro de células de hábito linfoide, quedando las células epiteliales en un segundo plano que resalta con el estudio inmunohistoquímico. La positividad para p40/63 es irregular, siendo una población minoritaria. Se aprecia positividad extensa para Tdt.
4. **Timoma B2: (24% de los timomas).** Neoplasia epitelial tímica en la que predomina el componente linfocitario de mayor forma que en el B1. La inmunohistoquímica muestra una densa retícula de células epiteliales mezcladas con los linfocitos, siendo la positividad para p40/63 superior al tipo previo. Las células linfoides son positivas para Tdt.
5. **Timoma B3: (19% de los timomas).** Neoplasia epitelial tímica con predominio de células atípicas con pequeños nucléolos dominando la imagen histológica. A esta población epitelial se le añade una minoritaria de linfocitos acompañantes. Macroscópicamente no

están bien definidos y la superficie de corte puede presentar áreas de hemorragia o necrosis. Es frecuente que este patrón contenga algunas áreas de tipo B2. Se aprecia predominio de todos los marcadores epiteliales y presencia ocasional de linfocitos T inmaduros, positivos para Tdt.

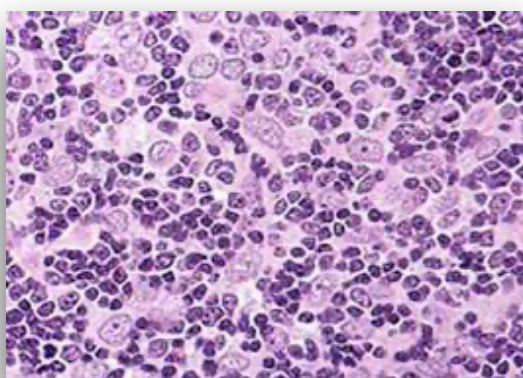
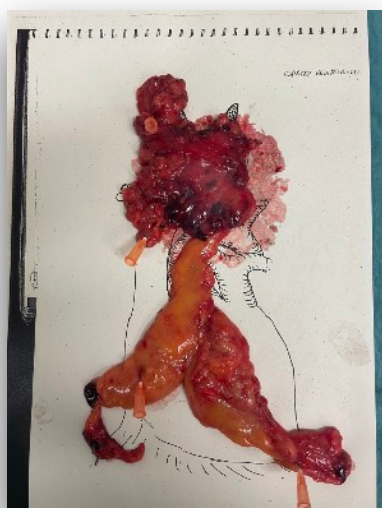
6. **Carcinoma Tímico:** es el grupo de tumores malignos epiteliales que muestran un patrón morfológico semejante a los Carcinomas originados en otras localizaciones, pero en los cuales podemos demostrar su origen de células epiteliales del timo. En algunas ocasiones, de forma incorrecta se les denomina timoma C. Este grupo de tumores siempre supone una gran dificultad diagnóstica ya que desde el punto de vista morfológico el único criterio para orientar el origen tímico es la positividad de las células del carcinoma para CD5 y para CD117 (KIT). Cuando se puede realizar la extirpación del tumor, comprobando que no es de origen pulmonar, ni corresponde a una metástasis, podemos asegurar el diagnóstico de forma bastante aceptable.
7. **Tumores neuroendocrinos** son un interesante grupo de neoplasias malignas originadas en células neuroendocrinas. Su caracterización es semejante a la utilizada para los tumores neuroendocrinos originados en el pulmón, localización ésta en la que son más frecuentes. Esa experiencia es aplicable a los casos en los que se demuestra su origen tímico. El grupo lo forman cuatro variantes de agresividad dispar y progresiva, dos de bajo grado (carcinoide y carcinoide atípico) que muestran una supervivencia, tras la cirugía, excelente. Las otras dos variantes que son de mayor agresividad se denominan carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas.
8. **Otros tumores infrecuentes** que no describimos por su escasa incidencia.
 - 8.1. Timoma micronodular con estroma linfoide.
 - 8.2. Timoma metaplásico.
 - 8.3. Lipofibroadenoma.

Dicha clasificación pone de manifiesto la gran dificultad diagnóstica de los tumores tímicos. **(19)**

Factores pronóstico tisulares: En el momento actual no se han identificado biomarcadores tisulares de respuesta a tratamiento en ninguna de las variantes descritas de tumores del timo. La positividad de CD117 (KIT) así como la positividad para PD-L1 abren opciones de futuro de gran interés. En cuanto a los estudios moleculares realizados en el tejido procedente de las biopsias y piezas de resección han evidenciado múltiples alteraciones genéticas que son objeto de estudio e investigación actualmente pero, en la actualidad, no comportan cambios en el tratamiento de los pacientes.

Otras alteraciones de la glándula tímica:

• **HIPERPLASIA TÍMICA:** El término hiperplasia tímica se aplica en realidad al aspecto que ofrecen los folículos linfoides situados dentro del timo y que dan lugar a lo que se llama hiperplasia folicular del timo. Estos folículos linfoides son iguales a los que se encuentran en los ganglios linfáticos, tienen centros germinales, y contienen células foliculares dendríticas y linfocitos B, que escasean en el timo normal. **Figuras 4 y 5**



Figuras 4 y 5 Pieza de resección de paciente con hiperplasia tímica y MG. // Imagen Hematoxilina-Eosina hiperplasia tímica Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

La presencia de hiperplasia tímica es frecuente en enfermedades de origen autoinmune como la MG o la enfermedad de Graves.

Actualmente la *Tomografía Computarizada (TC)* es la técnica mayormente utilizada para el diagnóstico de una hiperplasia tímica. **Figura 6**



Figura 6. Imagen correspondiente a una hiperplasia tímica por TC. Aumento de tamaño de los restos tímicos con bordes ligeramente convexos compatible con hiperplasia tímica.

A continuación, se describen las lesiones tímicas más frecuentes con sus características radiológicas y que debemos tener en cuenta para el diagnóstico diferencial:

- **Quistes tímicos:** normalmente son uniloculares aunque pueden ser multiloculados. Una dificultad añadida es que pueden tener contenido denso o hemorrágico y mostrar mayor densidad o lesiones heterogéneas en el TC **Figura 7**, siendo difícil diferenciar de lesiones sólidas, siendo, en este caso, útil la RM.

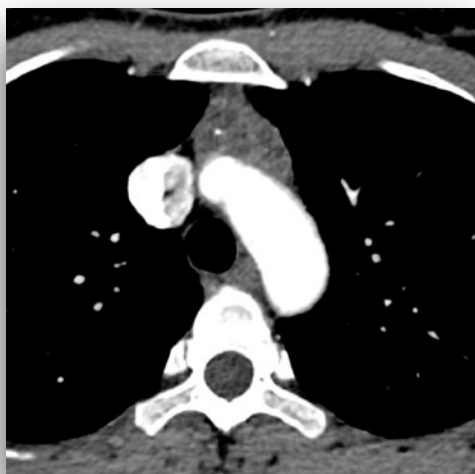


Figura 7. Imagen correspondiente a un quiste tímico por TC. Masa mediastínica anterior de bordes convexos, heterogénea, con calcificaciones en su interior. Diagnóstico anatomopatológico de quiste multilobulado con contenido denso

- **Timolipoma** es un tumor raro, benigno de crecimiento lento, más frecuente en adultos jóvenes, normalmente asintomático y por tanto cuando se detecta puede ser grande. Se caracteriza por una masa grasa con septos fibrosos.
- **Lesiones hamartomatosas o vasculares:** cuyos contornos serán lobulados y bien definidos y pueden mostrar una morfología tubular pudiendo mostrar calcificaciones o vasos anómalos. **Figura 8**



Figura 8. Voluminosa lesión polilobulada en mediastino anterior con vasos prominentes que drenan en la cava superior, muy dilatada, con flebolitos en su interior, en relación con malformación vascular/hemangioma.

- **Linfomas mediastínicos:** pueden invadir el timo como parte de un tumor diseminado o estar localizados únicamente en mediastino anterior. **Figura 9**

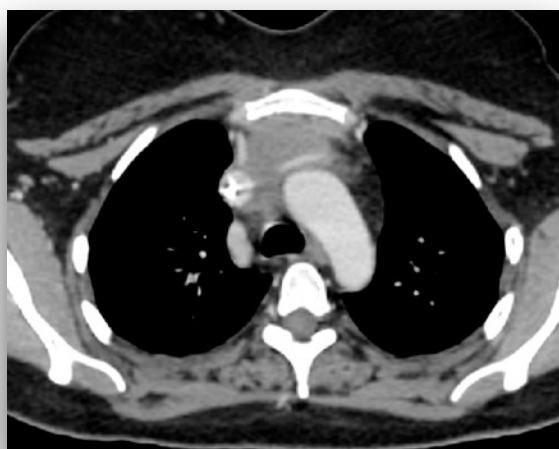


Figura 9. Linfoma en mediastino anterior, hipocaptante que engloba los vasos regionales sin obstruirlos y se extiende a región paratraqueal derecha.

La mayoría de los linfomas tímicos son linfomas Hodgkin, siendo esclerosis nodular el tipo más común. Normalmente en imagen detectamos un aumento de tamaño del timo con una o más

masas. Es difícil diferenciarlo de otras masas únicamente por la imagen y también puede ser difícil diferenciar infiltración linfática del timo de hiperplasia tímica en pacientes jóvenes, para lo cual puede ser de utilidad el PET-TC con FDG. Las lesiones tímicas de estirpe linfomatosa quedan fuera de esta revisión ya que está sólidamente demostrada la utilidad del ^{18}F -FDG-PET en la estadificación y seguimiento del linfoma, sea cual sea su origen.

- Los **tumores germinales** se considerarán primarios si no hay lesiones gonadales o adenopatías retroperitoneales. Se dividen en seminomatosas y no seminomatosas. El tipo más frecuente son los teratomas maduros. En imagen se caracterizan por lesiones heterogéneas en las que se detecta una combinación de líquido, grasa, calcio y masa de partes blandas. La presencia de calcio se observa hasta en el 50% de los teratomas y grasa entre 50 – 75%. Cuando son de estirpe maligna suelen presentar características de imagen de agresividad como la presencia de componente sólido y ausencia de grasa o calcificación. **Figura 10**



Figura 10. Gran masa en mediastino anterior heterogénea compatible con tumor germinal

- En el tino también podemos observar invasión secundaria local o **metástasis a distancia** de otros tumores. **Figura 11**

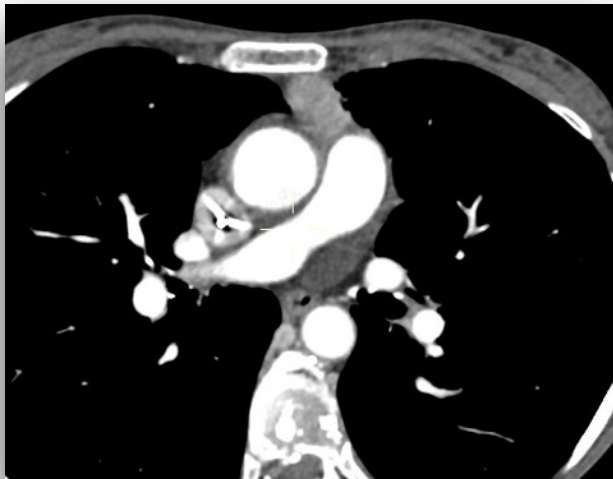


Figura 11- Masa sólida heterogénea que invade el pericardio en relación con metástasis de adenocarcinoma de páncreas.

2.1.5 Diagnóstico de los tumores tímicos y otras lesiones tímicas. Clasificación TNM para tumores tímicos

• **El diagnóstico basado en la clínica:** Clínicamente, de un 25-50% de los tumores se presentan como una masa asintomática en mediastino anterior. Otro 25% presentan síntomas locales como tos, dolor torácico inespecífico, síndrome de vena cava superior y/o disfagia. **(20)**

La clínica inicial en forma de metástasis a distancia es inusual en los timomas.

En los casos de carcinoma tímico casi el 70% de los casos tienen síntomas al diagnóstico en forma de tos persistente, es más frecuente el dolor o el debut con síndrome de vena cava superior. La invasión local extensa y las metástasis a distancia son comunes. **(21)**

En muchas ocasiones, el diagnóstico de una masa tímica es de manera incidental al realizar pruebas de imagen, sobre todo la TC, por un motivo no directamente relacionado con la lesión.

En la *radiografía de tórax*, aunque es menos sensible, se puede observar el efecto de masa, sobre todo un aumento del espacio paratraqueal derecho, cuando la lesión tímica es suficientemente grande.

La Resonancia Magnética (RM) normalmente sirve para completar el estudio permitiendo una caracterización tisular de los componentes del timo y de las lesiones en su interior.

Debido a que el timo sufre una involución grasa progresiva con la edad, la celda tímica en adultos no debe mostrar masas de partes blandas mayores de 7mm y no debe tener bordes convexos después de los 19 años. Además, su grosor máximo debe ser menor de 13mm en pacientes mayores de 20 años. (22)

Los tumores epiteliales del timo (TET): La mayoría de los timomas son neoplasias sólidas encapsuladas, entre 1 y 10cm, redondas u ovaladas de bordes lisos o lobulados, en mediastino anterior. Imagen de TC **Figura 12**



Figura 12. Pequeño nódulo homogéneo, sin signos de invasión de la grasa, en mediastino anterior con calcificaciones puntiformes compatible con timoma.

Aproximadamente un tercio presentan necrosis, hemorragia o componente quístico y aproximadamente un tercio invade la cápsula y se extiende regionalmente. (23) Aunque suelen encontrarse en mediastino anterior, pueden localizarse adyacente a los grandes vasos o al pericardio. Más raramente se presentan en los ángulos cardiofrénicos o paracardiacos y, más raramente, en el cuello o en otros compartimentos mediastínicos. La TC permite detectar las lesiones tímicas, determinar si existen características de agresividad y realizar una estadificación adecuada. (24, 25)

El papel de la imagen es inicialmente diagnosticar y realizar estadificación con énfasis en determinar si existe invasión local o a distancia. También es útil en el seguimiento, para detectar recurrencia y permitir reseccarla adecuadamente, ya que si existe resección completa de la recurrencia existe un pronóstico similar que aquellos pacientes sin recurrencia. (23)

Cuando se detectan múltiples adenopatías mediastínicas, derrame pleural o metástasis pulmonares se ha de pensar en otras neoplasias (carcinoma tímico, primario pulmonar, etc...) más que en timoma.

Como hemos mencionado, la RM puede ayudar a realizar diagnóstico diferencial adecuado de las lesiones tímicas que no muestran características claras de benignidad.

En la RM los timomas tienen señal similar al músculo en T1 y heterogéneo en T2 (pudiendo tener un componente quístico). La RM es particularmente útil para diferenciar quistes tímicos complicados con contenido mucinoso o hemorrágico que pueden simular un componente sólido en TC y también para detectar componente sólido en una lesión aparentemente quística.

La RM, con la secuencia dinámica tras contraste intravenoso, puede diferenciar timomas de otras masas ya que los timomas tienen un realce más precoz que las demás masas. (22)

El **carcinoma tímico** es un tumor primario tímico raro que ocurre más en hombres que en mujeres. Un tercio es activo, causando síndromes endocrinológicos o neoplasia endocrina múltiple. Se manifiesta normalmente como una masa mediastínica anterior grande, a menudo con invasión de estructuras adyacentes y metástasis. Es difícil diferenciarlo de otros tumores epiteliales invasivos en base a la imagen y debe hacerse un diagnóstico histológico.

Las características de imagen de agresividad como necrosis central, invasión vascular, invasión de pleura o pericardio, metástasis o afectación adenopática son más frecuentes en carcinoma tímico, así que debe incluirse en el diagnóstico diferencial si existen dichas características en TC o RM.

Las imágenes de medicina nuclear pueden proporcionar información adicional en casos de lesiones tímicas tanto para su caracterización, como para la estadificación y seguimiento. Los tumores primarios que surgen del timo pueden derivar de células epiteliales tímicas (timoma o

carcinoma tímico), linfocitos (linfoma), células de Kulchitsky (tumores neuroendocrinos) o tejido tímico y graso (timolipomas). Debido a esta diversidad de histologías, las diferentes técnicas planares o tomográficas pueden aprovecharse de las características diferenciales de metabolismo o expresión de receptores para completar su diagnóstico y estadificación, habitualmente realizado mediante técnicas radiológicas.

De manera clásica se han utilizado radiotrazadores oncotrópicos propios de la medicina nuclear convencional (gammagrafía planar o tomografía por emisión de fotón único (SPECT)) para caracterizar lesiones tumorales tímicas. Los estudios con talio (^{201}Tl), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin han sido agentes útiles para la obtención de imágenes tumorales y se han empleado con el fin de determinar la malignidad de las lesiones tímicas. **(22,23)** No obstante, en la actualidad, es la tomografía por emisión de positrones / tomografía computarizada utilizando ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa (^{18}F -FDG-PET/TC) la que desempeña un papel importante en la mayoría de entornos oncológicos, entre ellos la caracterización de tumores tímicos. **(24,26)**

La ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa que refleja la actividad metabólica de órganos y neoplasias y se correlaciona con la tasa de crecimiento tumoral. En relación con el rendimiento diagnóstico del ^{18}F -FDG-PET en pacientes con tumores epiteliales tímicos, diversas revisiones han concluido que la técnica resulta útil para diferenciar entre timomas y carcinoma tímico con limitaciones para diferenciar el timoma de bajo riesgo y el de alto riesgo. **(25, 27) Tabla 3**

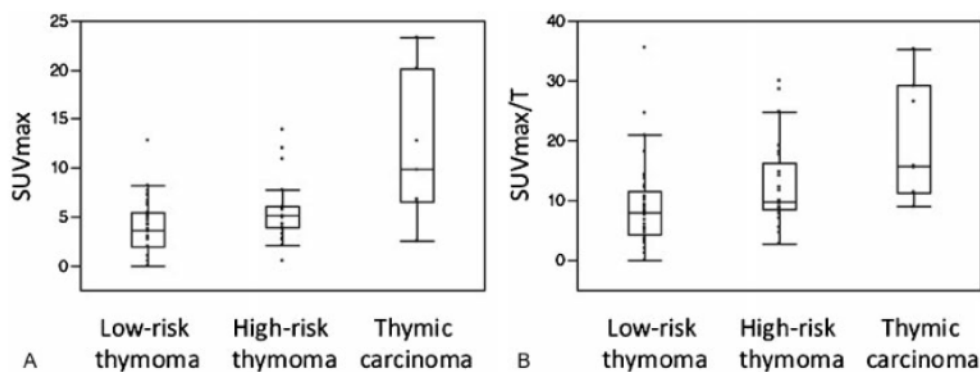


Tabla 3. Diagramas de cajas de pacientes estratificados según la clasificación de la OMS en cuanto a caracterización por PET/TC de masas tímicas. Se observan diferencias significativas de SUVmáximo y SUVmáximo corregido por actividad tumoral entre timomas de bajo/alto riesgo y carcinoma tímico. No se observan diferencias significativas entre timomas de alto y de bajo riesgo. (28)

Modificado de: Tomita M, Ayabe T, Tsuchiya K y Nakamura K.. *Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Can Provide Useful Information for Differentiating Thymic Epithelial Tumors. Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jun;66(4):345-9

La técnica no está recomendada en la actualidad para la determinación de malignidad por la mayoría de guías clínicas ya que no se ha podido demostrar su utilidad en la diferenciación de timomas de bajo grado e hiperplasia tímica (29). Hay que tener en cuenta que la captación de FDG se observa con frecuencia en la hiperplasia tímica, particularmente en pacientes pediátricos y adultos más jóvenes con rebote tímico después de la quimioterapia. Esta captación es generalmente uniforme y de baja intensidad, pero puede ser confundida con tumores de bajo grado. El ^{18}F -FDG-PET es opcional en caso de tumores con histología agresiva para completar la estadificación, principalmente para la detección de metástasis a distancia. (30, 31)

Los **tumores carcinoides tímicos** son raros y tienen una mayor incidencia en pacientes con síndrome de neoplasia múltiple (MEN1). Son tumores neuroendocrinos bien diferenciados. Sus características de imagen son similares al timoma invasivo pero son más agresivos, causando más frecuentemente síndrome de vena cava superior. Existen otros radiofármacos útiles en el diagnóstico de las lesiones tímicas son los relacionados con la expresión de receptores de somatostatina en tumoraciones de estirpe neuroendocrina. Los estudios gammagráficos con ^{111}In -octeotrido y, actualmente, los realizados con PET ^{68}Ga Galio-DOTATOC, se usan no sólo para definir el estado del receptor y la extensión de la enfermedad en los tumores neuroendocrinos de bajo grado, sino también en otros timomas. En la evaluación de los tumores tímicos de estirpe neuroendocrina hay que tener en cuenta que los tumores más diferenciados muestran mayor

expresión de receptores de somatostatina evaluable por ^{111}In -octeotrido o ^{68}Ga -Galio-DOTATOC. A medida que disminuye la diferenciación del tumor, es mayor la captación de ^{18}F -FDG por el mismo, hecho que permite tanto evaluar el seguimiento de los tumores como su posible tratamiento con radiofármacos análogos de receptores de somatostatina como en ^{177}Lu -Lutecio-DOTATATE. (32-33)

Figura 13

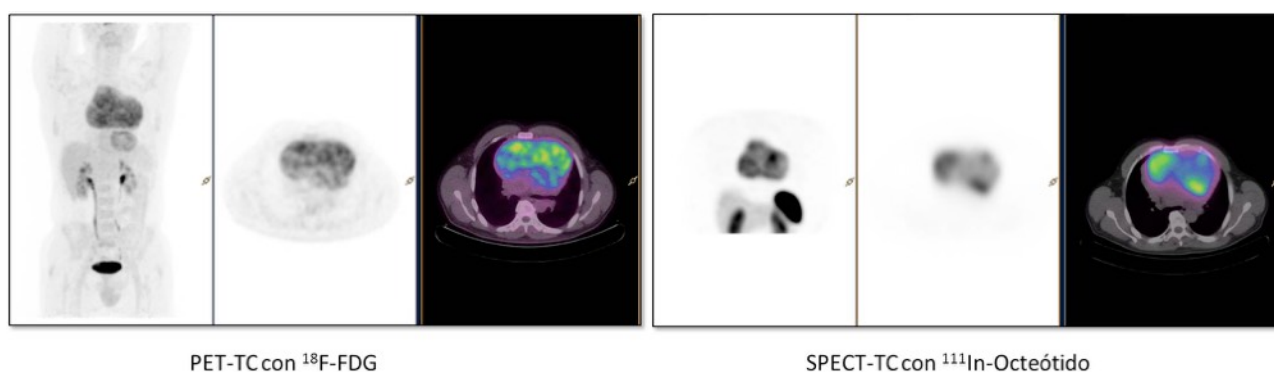


Figura 13. Tumor carcinoide tímico. Las imágenes del PET/TC con ^{18}F -FDG muestran gran masa mediastínica con hiperemtabolismo glicídico. Las imágenes SPECT/TC con ^{111}In -octeotrido también muestran captación del radiofármaco, pero en este caso, por expresión de receptores de somatostatina por parte del tumor. El conjunto de estudios muestran diferentes grados de diferenciación intratumoral. (Imagen cedida por el servicio de medicina nuclear del hospital de la Santa Creu I Sant Pau).

Estadificación de los tumores tímicos:

La octava clasificación de TNM: (34)

En lo que se refiere al descriptor T:

- T1 tumor limitado al timo que puede invadir el mediastino o la pleura sin invadir otras estructuras (T1a no invade pleura mediastínica y T1b existe invasión directa de la pleura mediastínica)
- T2 tumor con invasión directa del pericardio
- T3 tumor que invade directamente cualquiera de los siguientes: pulmón, tronco venoso braquiocefálico, vena cava superior, nervio frénico, pared torácica o venas o arterias pulmonares extrapericárdicas.
- T4 tumor que invade: aorta, troncos supraaórticos, arterias pulmonares intrapericárdicas, miocardio, tráquea o esófago

Los descriptores N y M:

- N0 no afectación adenopática
- N1 adenopatías peritímicas
- N2 adenopatías intratorácicas profundas o cervicales

- M0 No metástasis
- M1a implantes separados en pleura o pericardio
- M1b nódulos intrapulmonares o metástasis en otros órganos

2.1.6 Tratamiento de los tumores tímicos

El tratamiento de los tumores tímicos puede ser complejo debido a su baja prevalencia y la escasez de bases datos homogéneas. Es por eso que se recomienda realizar un tratamiento de forma multidisciplinar y en unidades de referencia. **(3)**

· TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico juega un papel fundamental dentro del tratamiento de los tumores tímicos pero hoy en día sabemos que es de vital importancia realizar un abordaje multidisciplinar de los mismos.

Dada su baja prevalencia se recomienda realizar este abordaje dentro de un comité multidisciplinar y en centros con experiencia. La valoración multidisciplinar ayudará a realizar un mejor abordaje diagnóstico terapéutico.

Como ya se ha comentado anteriormente, uno de los factores pronóstico más importante es la adquisición de una resección completa. La posibilidad de resección completa es prácticamente del 100% en los estadios I disminuyendo progresivamente a medida que aumenta el estadio. **(35)**

· La resección completa

Tan importante es este concepto de cara a aumentar las tasas de supervivencia que debemos poner todo nuestro empeño en conseguir dicho objetivo. La definición de resección completa nos la dará el análisis anatomopatológico con lo que es de vital importancia una correcta comunicación entre cirugía, el quirófano y el patólogo que analizará la pieza de resección. **Figura 14.**

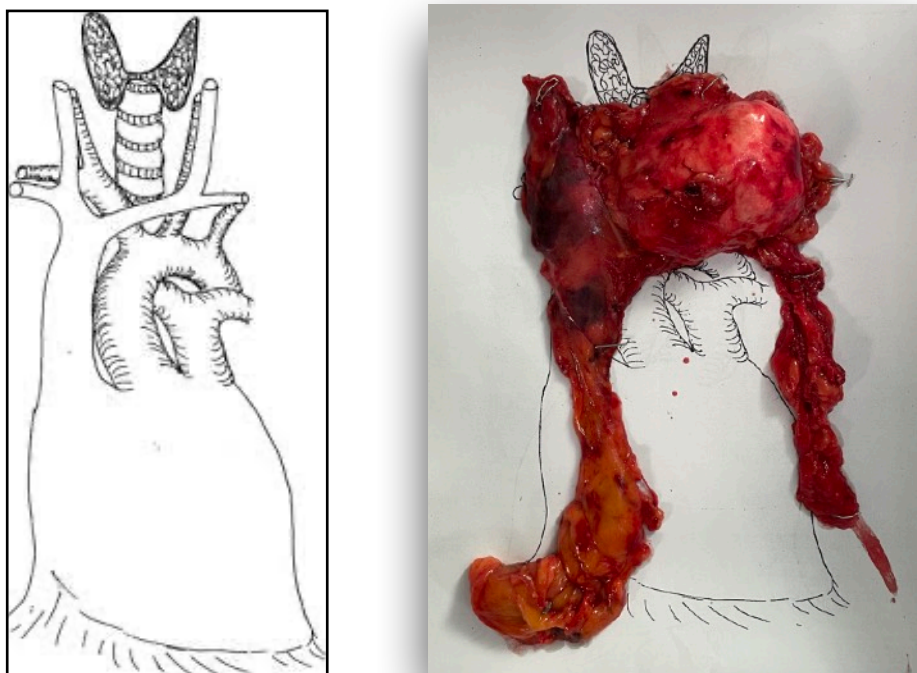


Figura 14. Mapa de mediastino recomendado por la ITMIG (12) y pieza de timentomía orientada en el mapa. *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

En dicho mapa podemos orientar correctamente la pieza y además podemos indicar con puntos u otro tipo de marcaje aquellas zonas donde tenemos dudas que se haya producido una ruptura de la pieza al manipularla o la de mayor proximidad al nervio frénico por ejemplo.

¿Qué define un margen positivo? (36, 37)

- debemos diferenciar entre un margen artefactado por el corte de un verdadero margen positivo.
- En ocasiones existen adherencias con la superficie en contacto por ejemplo la pleura o el pericardio. Se debe hacer un análisis microscópico para diferenciar entre adherencia e infiltración.
- Las áreas que pueden suponer dificultades para su interpretación debemos marcarlas inmediatamente para facilitar su análisis.
- ¿Cuál es el margen recomendado? No existe dicha definición cuando hablamos de tumores tímicos. Según expertos debemos considerar aquel que sea negativo independientemente de si hablamos de 1mm o 1 cm.

• Tipo de resección recomendada

Es fundamental conocer la anatomía de la glándula tímica antes de plantearnos la resección. El 90% del tejido tímico lo encontraremos en los lóbulos superiores e inferiores de la glándula pero existen otras localizaciones donde podemos encontrar tejido tímico. **(5) Figura 15**

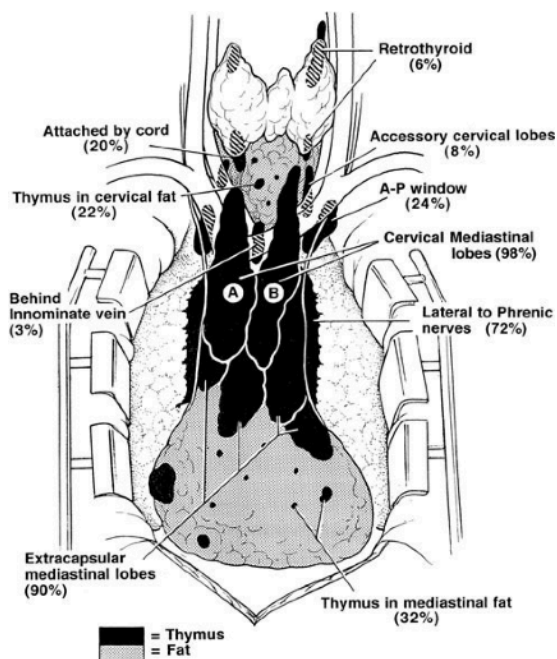


Figura 15. Anatomía de la glándula tímica. Tomado de Jaretzki et al **(38)**

Jaretzki et al. **(38)** definieron desde un punto de vista técnico y de acuerdo con la extensión los distintos tipos de timectomía.

En los casos que la timectomía se realiza para la exéresis de un tumor tímico deben seguirse además los criterios puramente oncológicos, siendo por tanto necesario en algunas ocasiones la resección en bloque de estructuras vecinas como pericardio, pleura o pulmón.

¿Timectomía máxima o timectomía parcial?

Sonett et al publicaron en 2004 **(5)** que en los casos de resección de la glándula tímica por MG, a mayor cantidad de tejido tímico resecado, mayor tasa de remisión. El mismo año Zielinski et al. **(39)** publicaron unos resultados similares. **Tabla 4**

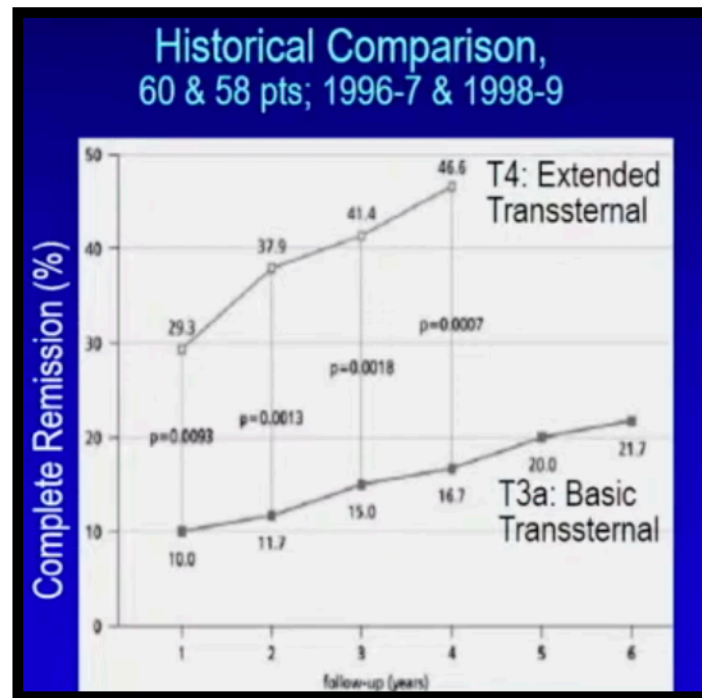


Tabla 4. Tasa de remisión de la MG según la extensión de la resección según la serie publicada por Zielinski et al. (39)

Por tanto, en casos de coexistencia de MG con un tumor tímico se recomienda la resección máxima posible añadiendo además los requerimientos de resección oncológica según cada caso.

En los casos donde tenemos un tumor tímico pero no presenta MG existe mayor controversia. En la base de datos del Korean Association for Research on the Thymus (KART) (40) **Figura 16**, no se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia y recidiva en timomas sin MG estadio I en los casos en que se realizaba timomectomía.

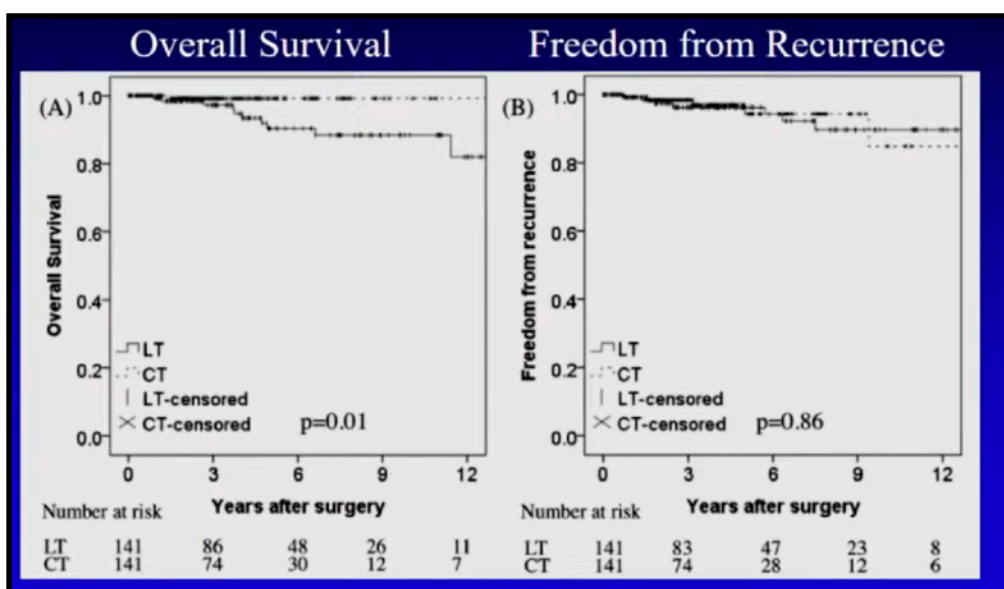


Figura 16 Estudio KART (40)

Lo mismo ocurre con el trabajo presentado en 2015 durante el congreso del ITMIG donde no se objetivaron diferencias en cuanto a supervivencia y recidiva con un total de 1150 timentomías analizadas.

Si bien son resultados concluyentes y de series largas debe recalcar que no es infrecuente encontrar segundos focos de tumor tímico cuando se realiza una timentomía máxima. Con lo cual, debemos ser cautos al analizar dichos resultados. Esto hace que muchos grupos como el nuestro, continuemos recomendando la timentomía máxima como resección recomendada independientemente que el paciente presente MG asociada o no.

¿Debemos realizar linfadenectomía?

La respuesta es que sí dado que son un factor pronóstico. Si bien es cierto que, según la base de datos del grupo ITMIG, esta afirmación fue basada únicamente en un 20% de los casos registrados.

Según las recomendaciones publicadas por el grupo ITMIG, (41) se definen los compartimentos mediastínicos y la clasificación N del TNM según los ganglios mediastínicos infiltrados se encuentren en la parte superficial o profunda. **Figura 17**

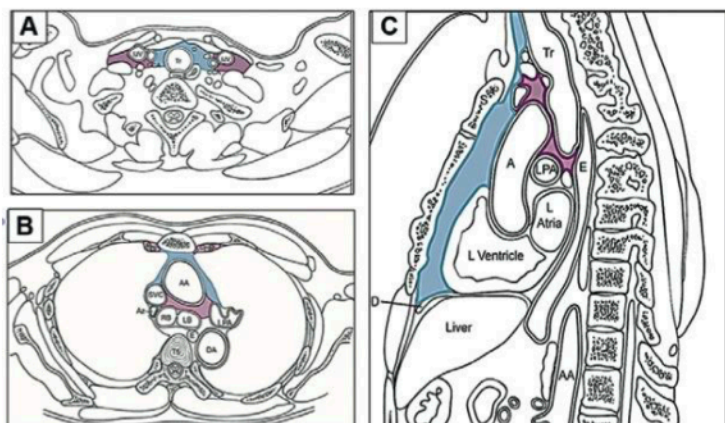


Figura 17 Esquema con la definición de los compartimentos mediastínicos definido por el grupo ITMIG. Tomado de Huang et al. (37)

• Vías de abordaje

Existen diferentes vías de abordaje sobre la glándula tímica y en ocasiones se utiliza la combinación entre ellas.

1. Timectomía transcervical. Se puede realizar una timectomía básica o extendida. Se realiza una disección dos dedos por encima de la escotadura esternal. Se deben disecar los polos inferiores del tiroides para identificar los dos polos superiores del timo. Para continuar la disección hacia los polos inferiores es preciso utilizar un retractor esternal que nos ayude a ampliar el campo quirúrgico. Zielinski et al (39) tienen la mayor serie publicada de timectomías máximas realizadas por vía transcervical.

En ocasiones es preciso combinar la vía transcervical con la apertura parcial del manubrio esternal o mediante un segundo acceso subxifoideo. También pueden combinarse con un abordaje toracoscópico.

2. Timectomía transesternal. Se realiza una esternotomía media parcial o completa. Sigue siendo el *gold standard* de las resecciones tímicas. Nos permite una correcta visualización de toda la glándula y una excelente disección del tronco venoso y las venas tímicas **Figura 18**. Como hemos comentado anteriormente puede combinarse con un abordaje transcervical.

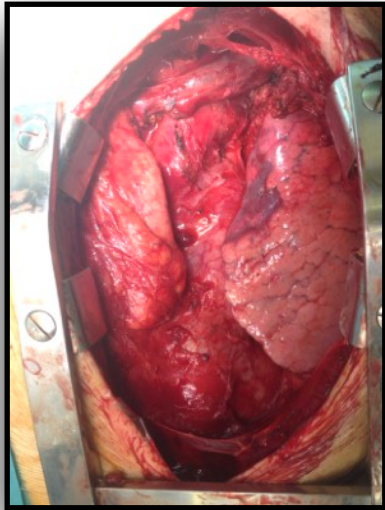


Figura 18 Imagen de timectomía transternal. *Servicio de Cirugía Torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

3. Timectomía videotoracoscópica (VATS)

- **Clásica o unilateral:** El abordaje derecho fue inicialmente el mayormente utilizado. El paciente se coloca a 45° con el brazo en abducción como se observa en la **Figura 19**.



Figura 19. Posición del paciente para realización de una timectomía VATS unilateral derecha. *Servicio de cirugía torácica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona*

4. Normalmente se realiza bajo anestesia general con intubación selectiva unipulmonar. Hay grupos que realizan la cirugía con tubo orotraqueal simple y administrando CO₂. El número de incisiones suele ser de tres y el tamaño dependiendo de si la óptica es de 5 o 10mm. Se recomienda la utilización de ópticas de 30°. Una vez realizada la disección se debe ampliar una de las incisiones para la exéresis de la pieza quirúrgica.

Hay grupos que prefieren el abordaje unilateral izquierdo debido a que puede identificarse

mejor el recorrido del nervio frénico izquierdo.

- **Bilateral:** se realizaría con el mismo tipo de anestesia especificada anteriormente. Se consigue una correcta visualización de ambos nervios frénicos evitando así su posible lesión. La vía bilateral puede combinarse con un acceso transcervical o subxifoideo.

- **Subxifoidea:** actualmente es una de las vías mas utilizadas ya sea de forma uniportal o en su combinación con un abordaje derecho o izquierdo o bilateral. También puede combinarse con un abordaje transcervical.

Es una vía de abordaje que ofrece un menor dolor postoperatorio al no lesionar los nervios intercostales pero precisa de un mayor entrenamiento quirúrgico. (42)

5. Tímectomía robótica RATS

Actualmente está cada vez mas estandarizado el uso de la cirugía robótica en el campo de la cirugía torácica. Concretamente para cirugía del timo ha sido donde la mayoría de grupos han iniciado su programa de cirugía robótica.

Puede realizarse la cirugía tanto con un abordaje derecho como izquierdo pero la mayoría de grupos prefieren el abordaje izquierdo. (43)

La posición del paciente la podemos ver en la **Figura 20**

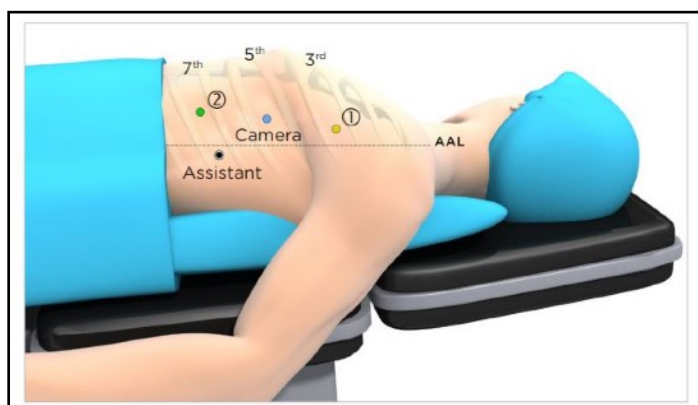


Figura 20- Esquema para colocación de puertos para una tímectomía por robot. Imagen cedida por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Vall d'Hebron

• Complicaciones del tratamiento quirúrgico

La mortalidad asociada a la cirugía de los tumores tímicos es aproximadamente 2,5% (0,7%-4,9%) y la morbilidad está dada principalmente por complicaciones respiratorias. (44-47)

Las complicaciones pueden ser:

- Relacionadas con el acto quirúrgico y la vía de abordaje: hemorragia, infección, lesiones nervios frénicos o recurrente, atelectasia pulmonar, neumonía, etc.
- Relacionadas con la MG: Agudizaciones y la más temida, la crisis miasténica. Actualmente, debido a la mejora de los cuidados preoperatorios e intraoperatorios y la mejora de la técnica quirúrgica han reducido la incidencia de crisis miasténica tras la resección. **(48)**

· TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Las indicaciones del tratamiento radioterápico de los timomas se basan en estudios retrospectivos, que indican que la radioterapia postoperatoria podría retrasar las recidivas y mejorar la supervivencia en pacientes con estadios localmente avanzados.

- **Estadios resecables I y II de Masaoka-Koga**
 - Pacientes sin invasión capsular no se debe realizar irradiación postoperatoria (PORT) dado el bajo riesgo de recurrencia, 2-3%. **(49)** En el estudio aleatorizado de Peking Union Medical College, la supervivencia a 5 y 10 años de los pacientes tratados con cirugía fue del 92%, en ambos periodos, la administración de radioterapia adyuvante, no mejoró este porcentaje **(50)**. Este estudio aleatorizado solo reunió a 29 pacientes, pero los datos van acordes con otros dos estudios retrospectivos con mayor número de pacientes. El primero de ellos, con 1244, en el que el tratamiento radioterápico adyuvante no tuvo repercusión significativa en la supervivencia en estadios I a IIA (HR = 0.76, p = 0.156). **(51)** El segundo es un análisis del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), en pacientes tratados con cirugía por timoma entre 1973 y 2005, los resultados muestran que PORT no aportó ningún beneficio a pacientes en estadio clínico I: supervivencia a 5 años del 98% con cirugía sola vs 91% en el grupo que recibió PORT, p=0.03. **(52)** Sin embargo, en el estudio de Jackson et al. **(51)**, anteriormente mencionado, en pacientes con estadio IIB sí hubo mejor supervivencia global con radioterapia postoperatoria, p=0.004. Este estudio y otro del National Cancer Data Base (NCDB), encuentran mayor beneficio en histologías menos agresivas A y AB. **(53)** Los resultados de la base de datos ITMIG también apoyan la radioterapia postoperatoria en estadio II aun cuando la resección ha sido completa, pero discrepan en los pacientes más beneficiados que en este estudio son las histologías WHO B1-3 (p:0.02). **(54)** A pesar de

estos resultados, las guías de ESMO recomiendan irradiación postoperatoria solo en estadios IIA B3 o IIB B2-3 (55), al igual que las guías del grupo de estudio del cáncer de pulmón español, GOECP (56), mientras que otras guías como la Italian Collaborative Group for Thymic Malignancies (TYME) (57) o la del Canadian Group (58), consideran que no hay suficiente evidencia para recomendar PORT en estadio II y recomiendan discutir las ventajas y desventajas de esta opción con los pacientes. En una encuesta en centros miembros de la European Society of Thoracic Surgeons (59), el 61% de los centros consideran PORT, y la indicación se realiza en base a características individuales en relación con tipos histológicos más agresivos, resección incompleta y subclasificación de estadio II de Masaoka-Koga. El 39% de los centros ESTS no consideran PORT. Está en marcha el estudio prospectivo RADIORYTHMIC que compara observación vs radioterapia postoperatoria en estadios IIb/III de Masaoka-Koga después de resección completa (ClinicalTrials. Gov Identifier: NCT047310).

Estos pacientes deben ser seguidos con TC anual o resonancia magnética para descartar recurrencia.

- En pacientes con invasión de la grasa mediastínica y características histológicas desfavorables, diferentes autores recomiendan la realización de PORT. Añadir PORT en estos pacientes parece reducir el riesgo de recurrencia e igualarlo al de los pacientes con resecciones R0 y características tumorales de bajo riesgo de recurrencia . (51, 55, 57, 58)

- **Estadios III-IV de Masaoka-Koga resecables**

- Se recomienda PORT después de resección completa en estadios III/IVA en un intento de aumentar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. (55) En estadio III R0, la indicación está establecida por varios estudios poblacionales. El realizado por Weksler et al. con 476 pacientes demostró una mejoría en la supervivencia enfermedad específica $p=0.049$, sin mejoría en la supervivencia global en los pacientes con resección completa comparada con cirugía exclusiva. (60) Sí que

encuentra diferencias significativas en supervivencia global el estudio ITMIG, con supervivencia global a 10 años del 79% en pacientes en estadio III completamente resecado con PORT y 64% sin PORT $p=0.0005$. **(54)** El análisis de 13 estudios retrospectivos no encuentra reducción significativa de la recaída con la administración de PORT, siendo los lugares de recaída más frecuente el pulmón, a pleura y el diafragma, incluso cuando la resección no ha sido completa. **(61)** Estos resultados pueden ser debidos a sesgos de selección de pacientes dado el alto porcentaje de pacientes con mal pronóstico que recibían PORT.

- En pacientes en estadio IVA, está indicado tratamiento multimodal con QT de inducción, cirugía y RT adyuvante, aunque el beneficio del tratamiento RT es menor que en pacientes en estadio III.

- **Timomas con resección incompleta:**

- En pacientes con timomas resecados de forma incompleta, la práctica habitual es la realización de PORT en un intento de disminuir la progresión recidiva local y mejorar la supervivencia. **(59)**

Carcinoma tímico y tumores neuroendocrinos de timo.

- Pacientes con carcinoma tímico estadio I a III tienen un riesgo de recidiva más alto que los pacientes con timoma, entre un 20-30% en estadio I y hasta un 80% en enfermedad avanzada. Los estudios de ITMIG y ESTS, muestran una mejoría en supervivencia global en pacientes que reciben PORT **(62)**, sin embargo, el análisis que realiza la Japanese Association for Research on the Thymus, JART, en paciente con carcinoma tímico estadios II y III, PORT solo mejoró la supervivencia libre de enfermedad pero no la supervivencia global en estadios II y III **(63)**. En general se recomienda ofrecer PORT independientemente del estadio o de los factores de riesgo. **(59, 64, 65, 66)**

- Para tumores neuroendocrinos típicos existe poca evidencia. Se debe intentar siempre resección completa. PORT es opcional en estadio I resecado, debe ser considerada para estadio II y recomendada en estadios III/IVA.
- Cuando la resección de carcinoma tímico o tumor carcinoide de timo ha sido incompleta se debe realizar tratamiento radioterápico postoperatorio.
- Los pacientes en estadio IV el tratamiento radioterápico puede ser necesario para la paliación de síntomas como dolor o compresión de estructuras vasculares.

¿Cuándo ofrecemos tratamiento con radioterapia radical?

En pacientes con tumores irresecables o médicamente inoperables, puede ser necesaria radioterapia con intención radical, aunque la evidencia es escasa sobre su papel. La mayor parte de estudios son retrospectivos, pero contamos con la evidencia de dos estudios prospectivos fase II. El realizado por Loehrer et al. incluyó a 23 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción con 2 o 4 ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino seguido de RT hasta una dosis de 54 Gy. La respuesta global fue del 69.6% y la supervivencia a 5 años del 52.5% **(64)**, resultados similares a los obtenidos con resección parcial. Más recientemente y con mayor número de pacientes es el estudio de Fan et al., que reclutó a 56 pacientes tratados con dos ciclos de platino etopósido administrados de forma concomitante con radioterapia de intensidad modulada a dosis de 60 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/sesión. El porcentaje de respuestas fue de 85.7% y la supervivencia global a 5 años de 56.2% **(65)**. Otras técnicas de irradiación, cuando no es posible la cirugía o la radioterapia convencional, como la radioterapia estereotáxica consiguen también buenos resultados con escasa toxicidad. **(66)**

¿Cuándo ofrecemos tratamiento con radioterapia de inducción?

Los estudios con radioterapia exclusiva con intención neoadyuvante son escasos. Se han descrito tasas de resección del 50% en tumores con invasión de vena cava y/o arteria pulmonar, tratados con radioterapia previa a cirugía **(67)**, pero esta estrategia es raramente utilizada, como lo demuestra el estudio de Ahmad et al., en el solo un 6% de los pacientes habían sido tratados con radioterapia previa a cirugía. **(62)**

Añadir radioterapia a la quimioterapia de inducción, puede mejorar las respuestas y las resecciones completas. En un estudio retrospectivo, a 10 pacientes tratados con dos ciclos de cisplatino y etopósido y RT concurrente se les realizó cirugía posteriormente, en 6 de ellos se consiguió resección completa, la supervivencia a 5 años fue de 69%. **(68)** En otro estudio multiinstitucional fase II, pacientes con timomas estadio III con diámetro de 8 o 5 cm, o con bordes irregulares calcificaciones ectópicas o invasión vascular fueron tratados con quimioradioterapia de inducción seguida de cirugía. Diez de los 21 pacientes que completaron este tratamiento de inducción mostraron respuesta radiológica, aunque 9 de ellos presentaron alguna toxicidad grado 3 o 4. El porcentaje de respuestas fue del 90%, la supervivencia global a 5 años fue de 71%, y la supervivencia libre de progresión del 83%. La mortalidad perioperatoria fue del 9%. **(69)**

Dosis y fraccionamiento:

La dosis RT y el esquema utilizado en el tratamiento adyuvante o cuando los márgenes quirúrgicos son cercanos ha variado. Generalmente se utilizan dosis de 45 a 55 Gy fraccionados en 1,8 o 2 Gy en el caso de radioterapia adyuvante. De 45 a 50 Gy cuando los bordes están libres o cercanos, 54 Gy cuando están afectados. Para tumores parcialmente resecados o no resecados las dosis van de 60 a 70 Gy con el mismo fraccionamiento. En los casos de radioterapia concomitante a quimioterapia, la dosis más utilizada es 54 Gy. En estudios retrospectivos no se ha demostrado mejoría en control local ni en supervivencia con dosis por encima de 50 Gy o ampliando el campo de irradiación para incluir además del lecho quirúrgico la totalidad del mediastino y/o las cadenas ganglionares supraclaviculares. **(70)**

Siempre que esté disponible, se debe utilizar radioterapia de intensidad modulada IMRT, para tratar de preservar, pulmones, corazón y médula espinal. Un estudio retrospectivo encuentra mejores resultados con IMRT en pacientes con timoma totalmente resecado estadio III. **(71)**

Efectos secundarios: Esofagitis, neumonitis, fibrosis pulmonar, pericarditis y muy raramente mielitis.

Dentro de los avances en el tratamiento radioterápico se incluye el tratamiento con protones, que podría reducir la dosis en órganos de riesgo, pero la experiencia es aún limitada.

· **TRATAMIENTO SISTÉMICO**

- Estadios localizados- localmente avanzados: contexto perioperatorio

Tal y como hemos comentado previamente, el tratamiento de elección de los tumores tímicos debe ser la cirugía siempre y cuando sea posible. Cuando un paciente ha sido intervenido por un timoma, no está indicado el tratamiento adyuvante con quimioterapia ni con otros antineoplásicos en aquellos pacientes con resección R0 o R1. Sí se podría valorar la opción de quimioterapia postoperatoria en aquellos pacientes intervenidos por carcinomas tímicos con resección R1 o con estadio II o superior, sobre todo cuando no han recibido quimioterapia con intención neoadyuvante. **(55)**

En aquellos tumores tímicos localmente avanzados que no son candidatos a cirugía de entrada, pero que sí podrían serlo si se consigue una reducción tumoral, en pacientes con estadios III/VA está indicado el tratamiento quimioterápico de inducción con 2-4 ciclos de quimioterapia. La quimioterapia de inducción ha demostrado una tasa de respuesta de aproximadamente un 70% y una tasa de cirugía de resección completa de al menos el 50%. **(72, 73)**

En aquellos casos que reciben quimioterapia de inducción y tras la misma se podría conseguir una resección quirúrgica completa, se debería ofrecer cirugía de resección. No obstante, en caso de que, tras valoración en comité de tumores, se considere que no se puede conseguir una resección R0, se debería remitir a oncología radioterápica para valorar radioterapia externa torácica con intención radical. **(74)**

No hay ninguna quimioterapia de inducción estándar en los tumores tímicos, pero el esquema de cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida (CAP) consigue tasas de respuesta similar en timomas y carcinomas tímicos y se asocia a un tiempo hasta progresión más prolongado. **(72)**

Otros esquemas de quimioterapia activos que se pueden utilizar son: carboplatino + paclitaxel y cisplatino + etopósido. **(72, 73)**

La quimioradioterapia concomitante podría mejorar la tasa de resección completa que la quimioterapia de inducción sola, su toxicidad y las complicaciones postoperatorias son mayores.

(73)

- Terapias dirigidas en tumores tímicos

Aunque hay varios estudios de genómica y transcriptómica realizados sobre tumores tímicos, todavía no disponemos de una buena clasificación molecular ni de dianas terapéuticas. No obstante, gracias al estudio molecular más amplio realizado por el TCGA, sabemos que las mutaciones más frecuentes en tumores tímicos son HRAS, NRAS, TP53 y GTF2I, aunque no hay evidencia disponible de terapias antidiana en estos tumores. **(75)**

No obstante, se están explorando varios inhibidores tirosina quinasa como tratamientos potenciales en pacientes pretratados, aunque ninguno dispone de aprobación por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) a día de hoy.

El 10% de los carcinomas tímicos presentan mutación en c-KIT. Sin embargo, la eficacia de los inhibidores de c-KIT es limitada. Por otra parte, se ha evaluado la eficacia de inhibidores multiquinasa con actividad antiangiogénica en varios estudios de fase 2 que han demostrado eficacia de los mismos, sobre todo en carcinomas tímicos.

- Inmunoterapia en tumores tímicos

La inmunoterapia ha demostrado también actividad en los tumores tímicos, aunque hay que tener cuidado con la toxicidad inmunomediada, sobre todo en los timomas, más asociados a síndromes autoinmunes.

Los tumores tímicos son de los tumores con más baja carga mutacional tumoral, solo un 6% de estos tumores en estadio metastásico presentan una carga mutacional tumoral > 10 mutaciones/megabase (mut/Mb). Por otra parte, la expresión de PD-L1 en tumores tímicos oscila entre el 34% y 94% en función de los diferentes puntos de corte. No está claro el valor pronóstico y predictivo de PD-L1 y hay datos discordantes. **(76)**

- Tratamiento de la recidiva

Debemos diferenciar la recidiva de persistencia de la enfermedad debido a una exéresis incompleta. La vía de abordaje no debe ser motivo para justificar una exéresis incompleta, los mismos criterios oncológicos deben existir independientemente de la vía de abordaje elegida.

La recidiva se produce en un 20% de los timomas. Puede ser tardana y se ha descrito una media de 5'6 años tras el primer tratamiento. En los timomas será generalmente torácica y por orden de frecuencia a nivel pleural (drop metastases), lecho quirúrgico, y pericardio. En los carcinomas tímicos la recidiva oscila entre el 40-60% pudiendo ser local o a distancia.

Una nueva resección quirúrgica debe ser valorada dado que puede ofrecer una mejora en la supervivencia en pacientes seleccionados (valoración multidisciplinar). Estás descritas supervivencias a 5 años del 100% en timomas B1, 56% en B2 y 60% en B3.

Si no es posible una nueva intervención quirúrgica se valorará tratamiento con radioterapia o sistémico con readministración del mismo esquema de quimioterapia previa si fue efectivo y ha sido administrado en un periodo anterior a 12 meses y si las condiciones del paciente lo permiten.

2.1.7 Factores pronóstico de los tumores tímicos

La supervivencia a los 5 años del diagnóstico de los timomas es aproximadamente el 90%. (24)

Se consideran dos los factores pronóstico más importantes, uno el grado de invasión del tumor como se ha descrito anteriormente y la resección completa durante la cirugía.

La TC es muy sensible para la detección de tumores tímicos y permite evaluar parámetros pronósticos como la invasión de grasa mediastínica adyacente o invasión de estructuras vasculares. Permite realizar una estadificación con criterios TNM que se asocia con la supervivencia y con las tasas de recidiva. También permite detectar siembra pleural o extrapleural. Es importante el seguimiento para diagnosticar recidivas y permitir un tratamiento precoz adecuado que mejorará la supervivencia.

En la evaluación de las imágenes, los contornos lisos y forma redonda sugieren timoma tipo A y los contornos irregulares sugieren tipo C. La calcificación sugiere tipo B (25). Los timomas no invasivos normalmente crecen hacia un lado del mediastino y son homogéneos con leve realce

de contraste. **(22)** De esta manera, los hallazgos de imagen que hacen sospechar timomas de alto riesgo o carcinomas tímicos son: contornos lobulados, lesiones heterogéneas con cambios quísticos, invasión de grasa mediastínica, invasión de pleura e invasión de grandes vasos.

Los hallazgos asociados con más tasa de recurrencia o metástasis incluyen bordes irregulares o lobulados, forma ovalada, invasión de grasa mediastínica o grandes vasos y siembra pleural. **(25)**

2.1.8 El timo y los síndromes paraneoplásicos (SPN) asociados

El diagnóstico de timoma puede darse conjuntamente con un síndrome paraneoplásico asociado. Es lógico pensar qué, dado que la glándula tímica es una pieza clave en el sistema inmune, sus alteraciones puedan ser la causa de síndromes que tienen en común la autoinmunidad.

Los síndromes paraneoplásicos ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes con timoma. **(77)**

Tal y como se describe en la **Tabla 5**, la lista de patologías autoinmunes asociadas a tumores tímicos descrita por la OMS es muy extensa. **(4)** Tal es su extensión que podemos hacer la lectura al revés, ante el diagnóstico de una patología autoinmune, recomendamos hacer un estudio de imagen dirigido para descartar la presencia de un tumor tímico.

De los pacientes afectados por un síndrome paraneoplásico, aproximadamente 1/3 tiene dos o más.

La enfermedad autoinmune más comúnmente asociada es la MG, diagnosticada en un 30% de los pacientes con timoma. **(78)** Inversamente, la frecuencia de aparición de timomas en pacientes con MG oscila entre el 10-15%. **(79)**

La *aplasia pura de células rojas* es un raro trastorno, que produce una severa anemia normocítica normocrómica. Estos pacientes presentan una disminución o ausencia de precursores eritrocíticos en la médula ósea, y disminución o ausencia de reticulocitos en sangre periférica. Granulocitos y plaquetas presentan un valor normal. Hasta un 50% de los pacientes afectados por aplasia presentan un tumor tímico mientras que el 5% de los pacientes con tumor tímico presentarán concomitante una aplasia. **(80-82)** En caso de diagnóstico de lesión tímica asociada a este trastorno, la exéresis del timo puede inducir la remisión por encima del 50% de los casos.

En casos con timo normal en cambio, la timectomía no parece ser beneficiosa. **(80)**

La hipogammaglobulinemia está presente en más del 10% de los pacientes con timoma. **(77)**.

También asociado a otras patologías autoinmunes como la AR. La timectomía es efectiva como tratamiento.

El tratamiento del síndrome paraneoplásico deberá ser específico sobre la enfermedad autoinmune y a su vez, y de forma independiente, el tratamiento sobre el tumor. Debe realizarse un enfoque multidisciplinar que ayude al enfoque y tratamiento de ambas enfermedades conjuntamente y por separado.

Patologías Neuromusculares:

- Miastenia Gravis
- Encefalopatía Límbica
- Neuropatía periférica
- Neuromiotonía
- Síndrome Stiff Person
- Polimiositis

Alteraciones hematológicas:

- Aplasia celular pura
- Anemia perniciosa
- Pancitopenia
- Anemia hemolítica

**Alteraciones autoinmunes y
colagenopatías:**

- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Síndrome de Sjögren
- Esclerodermia
- Neumonitis intestinal

Trastornos endocrinos:

- Síndrome autoinmune poliglandular
- Síndrome de Addison
- Tiroïditis

Alteraciones dermatológicas:

- Pénfigo
- Liquen plano
- Candidiasis mucocutánea crónica
- Alopecia areata

Miscelánea:

- Miocarditis de células gigantes
- Glomerulonefritis/Síndrome nefrótico
- Colitis ulcerosa
- Osteoartropatía hipertrófica

Tabla 5. Síndromes paraneoplásicos asociados a timoma (Clasificación OMS 2015) (4)

2.2 LA MIASTENIA GRAVIS

2.2.1 Definición de MG

La MG es una enfermedad de origen autoinmune mediada por anticuerpos frente a proteínas postsinápticas de la unión neuromuscular (UNM). Fruto de la producción de estos anticuerpos se produce una alteración en la transmisión neuromuscular.

Produce clínica de fatigabilidad, debilidad, ptosis y oftalmoplejia, etc. **(83,84)** En casos donde se produce una crisis miasténica los pacientes presentan insuficiencia respiratoria con necesidad de soporte ventilatorio. La MG es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista clínico, inmunológico y terapéutico. **(85)**

2.2.2 Historia de la MG

El término miastenia procede del griego: “mys” (músculo) y “asthenia” (fatiga). La palabra gravis se puede traducir como pesado, grave. Etimológicamente implica la existencia de una fatiga muscular marcada.

La primera mención de la enfermedad se remonta a mitad del siglo XVII en una carta escrita por el Dr Maplet de Bath en 1658 en la que relata el caso de un niño de 7 años con debilidad en extremidades inferiores. Pocos años más tarde , 1672, Thomas Willis describió los síntomas típicos de una MG en su libro “*De anima Brutorum*”. **(86)**

No es hasta 200 años más tarde que vuelve aparecer en la literatura médica. En 1877 Sir Samuel Wilks de Londres describe el caso de una mujer joven con sintomatología ocular y bulbar. Es por tanto el segundo caso de MG reportado.

En 1877 Oppenheim describe otro caso de una mujer de 29 años que fallece un año más tarde de la aparición de los síntomas y además lo describe como un cuadro similar a intoxicación por curare. **(87)**

La publicación a la que mayor importancia puede atribuirse es el publicado por Goldflam **(88)** quien describe la sintomatología de la MG. Enfatizó en diferenciar la sintomatología de una histeria. Su artículo dio nombre a la enfermedad como Er-Goldflam utilizado actualmente como epónimo de MG.

A finales del siglo XX la clínica de la MG ya estaba firmemente establecida. Tanto es así que años más tarde se creó en Massachussets la primera clínica del mundo especializada en el tratamiento de pacientes miasténicos.

2.2.3 Epidemiología de la MG

Está englobada dentro del grupo considerado como enfermedades raras debido a su baja prevalencia (unos 150 casos/millón de habitantes) con una incidencia muy variable entre 2 y 21 casos por millón de habitantes/año. La incidencia varía según la edad de los pacientes. Existen dos picos de incidencia tal y como describen Aragonès et al. (89), un pico predominantemente en mujeres menores de 40 años y otro predominantemente en hombres mayores de 50 años. **Figura 21**

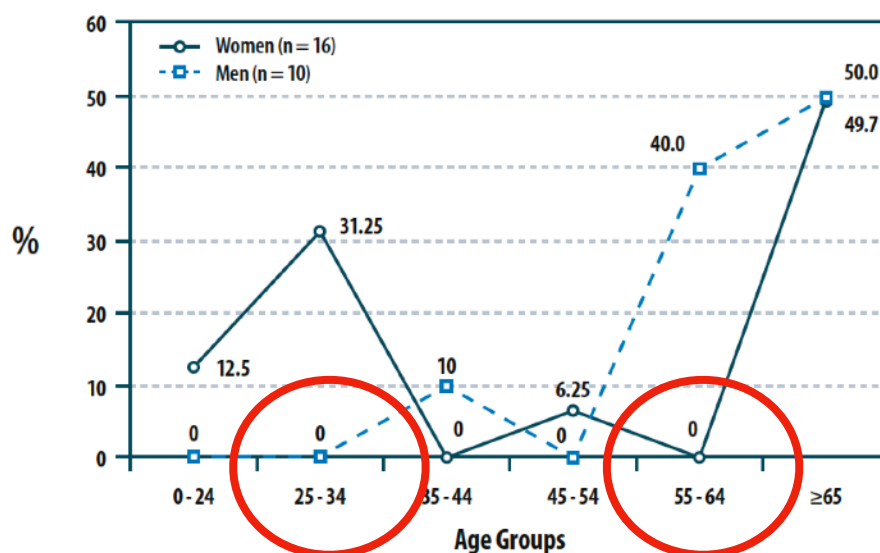


FIGURA 21. Distribución de los casos nuevos de MG por grupo de edad y sexo. Tomado de Aragonès et al. (89)

Actualmente se clasifica la MG según la edad de su aparición: (90)

1. Debut precoz en menores de 50 años
2. Debut tardío cuando aparece en mayores de 50 años
3. Debut muy tardío cuando debuta en mayores de 60 años

2.2.4 Fisiopatología

• La transmisión neuromuscular

No es hasta 1930 cuando se establecen las bases fisiopatológicas de la enfermedad. El descubrimiento de la acetilcolina como accionadora del impulso nervioso ayuda a descubrir que la debilidad mostrada en la MG es producto de una alteración en la función de la placa neuromuscular.

La transmisión neuromuscular está formada por tres componentes: **(91)**

1- el motor nervioso presináptico donde se libera la ACh

2- la hendidura sináptica

3- la membrana muscular postsináptica donde se encuentran los receptores de ACh (RACH)

La gran densidad de RACH marca la eficiencia de la transmisión neuromuscular. La agregación de RACH requiere la unión de agrina, proteína derivada de la motoneurona, a LRP4 (low- density lipoprotein receptor-related protein 4) en la membrana postsináptica. El complejo agrina-LRP4 activa MUSK (receptor de tirosin-kinasa específico de músculo) y ello conlleva la agregación de RACH mediante la interacción con otras proteínas. **(91,92)**

La transmisión neuromuscular comienza cuando un potencial de acción que recorre el axón de una neurona motora llega al botón presináptico y produce la despolarización de la membrana. Esto estimula que los iones calcio de la hendidura sináptica ingresen al interior del botón sináptico, lo que provoca el acercamiento de las vesículas a la membrana presináptica, su fusión a la misma y la liberación de la ACh por exocitosis a la hendidura. La ACh difunde e interacciona con los RACH de la membrana postsináptica, produciendo una despolarización local, el potencial de la placa motora. La unión de ACh abre el canal y permite la entrada de iones sodio generando un potencial de acción que finalmente origina la contracción muscular. La enzima acetilcolinesterasa hidroliza la ACh, y de esta manera finaliza la acción de la ACh en la membrana postsináptica. **(91)**

· Autoanticuerpos

- **Anti-receptor acetilcolina (RACH):** presentes en el 80% de las MG generalizadas y 50% de las oculares puras. **(92)** Su papel patogénico está claramente demostrado.

Actúan mediante tres mecanismos: **(93,94)**

1- Activación del complemento, produciendo una lesión estructural de la UNM. (mecanismo más agresivo)

2- Cross-linking (unión del anticuerpo bivalente a dos RACH) que produce la internalización y degradación del RACH

3- Bloqueo directo del RACH que produce una interferencia con el canal iónico

Los títulos de anticuerpos anti-RACH no se relacionan ni con el estado clínico ni con el pronóstico.**(95)**

- **Anticuerpos anti-MuSK:** presentes en el 5% de las MG generalizadas. **(96)** También demostrada su patogenicidad. **(97,98)** Los anticuerpos evitan la unión entre MuSK y LRP4 generando la reducción del número de RACH funcionantes. **(99)**

En el caso de anti-MuSK sí se correlaciona el título detectado con el estado clínico y sirven para el control evolutivo de la enfermedad.**(100)**

- **Anticuerpos anti- LRP4:** descritos en pacientes con diagnóstico de MG seronegativa. La función de LRP4 cómo hemos comentado ayuda a la agregación y mantiene el funcionamiento de RACH **(101)**. Predominantemente en mujeres con cuadro clínico ocular o generalizado leve. **(83)**

Se consideran patogénicos y pueden coexistir con anti-RACH o anti-MuSK.

- **Seronegativa:** no detectamos anticuerpos RACH ni anti-MuSK en un 15% de las MG generalizadas y hasta un 50% de las oculares puras. Grupo heterogéneo de pacientes con diferentes anticuerpos algunos no conocidos a día de hoy.

- **Otros autoanticuerpos:** Anticuerpos anti-RACH de baja afinidad, anti-Cortactin, anti-músculo estriado, anti-Agrina.

2.2.5 Características clínicas

Cómo hemos comentado anteriormente la característica clínica más importante es la fatiga muscular que empeora con la actividad física y mejora con el descanso. **(83)**

La musculatura facial y orbicular es la más susceptible provocando ptosis, diplopia y debilidad facial. La musculatura bulbar con disartria, disfagia... y afectación de la musculatura de las extremidades. La clínica no es homogénea y puede ser variable incluso en un mismo paciente.

La sintomatología puede empeorar en contextos de un acto quirúrgico o la introducción de fármacos nuevos. **(102)**

• Escala de evaluación clínica. La clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Refleja la gravedad clínica y los músculos más afectados. **Tabla 6**

Clase I	Debilidad ocular . Resto de la fuerza muscular normal	
Clase II	Debilidad generalizada leve	
	IIA	Predominantemente en miembros y/o axial
	IIB	Predominantemente en musculatura bulbar
Clase III	Debilidad generalizada moderada	
	IIIA	Predominantemente en miembros y/o axial
	IIIB	Predominantemente en musculatura bulbar
Clase IV	Debilidad generalizada grave	
	IVA	Predominantemente en miembros y/o axial
	IVB	Predominantemente en musculatura bulbar
Clase V	Intubación orotraqueal con o sin ventilación mecánica	

Tabla 6. Clasificación clínica de la MGFA. (38)

La clasificación MGFA-PIS evalúa el estado clínico del paciente tras la instauración del tratamiento para la MG. De esta manera se define la remisión completa de la enfermedad con o sin tratamiento y los diferentes grados de mejoría tras según dosis y tiempo de instauración del tratamiento.

2.2.6 Diagnóstico

Es básica para su diagnóstico la historia clínica y la exploración física donde podamos identificar una serie de signos y síntomas compatibles.

El diagnóstico además de con la clínica compatible podemos orientarlo gracias a:

1. Determinación de anticuerpos en suero
2. Estudio electrofisiológico mediante estimulación repetitiva a frecuencias bajas o electromiografía aislada. Su realización nos permite estudiar el funcionamiento de la UNM

3. Tests farmacológicos:

- El test de Tensilón que consiste en la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa observando si el paciente presenta mejoría
- Test de piridostigmina. Se administran 60 mg y se observa si existe mejoría 30' después de su administración. Es más sencillo y con menos efectos secundarios que el test de Tensilón

Ante el diagnóstico de MG siempre se debe realizar una prueba de imagen, preferiblemente una TC de tórax para descartar patología tímica asociada. **(103)**

2.2.7 Tratamiento

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa.** La piridostigmina es el más utilizado como tratamiento sintomático de los pacientes con MG. Las dosis dependerá de la sintomatología del paciente. Normalmente no es suficiente como único tratamiento.

- **Tratamiento inmunomodulador.** Las inmunoglobulinas y el recambio plasmático son efectivos pero con efecto poco duradero. De esta forma es el tratamiento utilizado en las exacerbaciones o situaciones de riesgo vital. La eficacia es similar en ambos tratamientos. **(104)**

- **Tratamiento inmunosupresor.** El primer inmunosupresor utilizado fue la prednisona y sigue siéndolo en la actualidad cuando los inhibidores de la acetilcolinesterasa no son efectivos. Se inician a dosis de 1mg/kg/día hasta la mejoría clínica con posterior reducción progresiva. Se mantienen a dosis bajas a días alternos durante largos periodos de tiempo. Su uso de forma crónica puede tener efectos secundarios. **(105,106)**

Otros fármacos inmunosupresores utilizados son la azatioprina, micofenolato mofetil, la ciclosporina , rituximab, tacrolimus o la ciclofosfamida.

2.2.8 Etiología

Su etiología es multifactorial por una combinación de factores genéticos y ambientales. **(90)**

- **Susceptibilidad genética:** el papel de la genética es fundamental en la susceptibilidad a padecer MG. **(107)**
- **Factores hormonales:** las hormonas sexuales presentan una gran influencia en la inmunidad de forma cuantitativa y cualitativa. **(108)** Además los estrógenos tienen una gran influencia en el desarrollo y mantenimiento de la función tímica **(90)**. Se han observado cambios clínicos en la MG coincidiendo con la menstruación o el embarazo. A pesar de observar esta relación no está correctamente definida la relación entre los estrógenos y la MG.
- **Factores ambientales:** fármacos o infecciones como la producida por el virus Epstein-Barr **(VEB)** se han propuesto como factores de riesgo al desarrollo de MG.
- **Alteraciones del sistema inmune:** los mecanismos implicados en la MG incluye errores en la presentación de antígenos o tolerancia hacia propios antígenos. **(90)**

2.3 EL TIMO Y LA AUTOTOLERANCIA

2.3.1 Funciones del timo en la autotolerancia

La glándula tímica es esencial para la diferenciación de las células T y lograr establecer la tolerancia central.

Las células B y T reconocen sus antígenos de forma específica pero lo hace por vías diferentes. Los linfocitos T son incapaces de reconocer antígenos en su forma natural debiendo madurar en el interior de las células presentadoras de antígeno. Las células T son de dos tipos, CD4 y CD8 ambos tipos con funciones y desarrollo distintos. Las CD4 ayudan a la formación de anticuerpos y como células implicadas en la hipersensibilidad de tipo retardado. Reconocen antígenos estrictamente en asociación con CMH de clase II. Por contra las CD8 ejercen una función contra la infección viral siendo responsables del rechazo de tumores y de injertos. Reconocen antígenos en asociación con CMH de clase I.

El timo es donde se genera el repertorio de receptores de célula T además de la maduración de los linfocitos T. Durante esta diferenciación sucede un proceso clave en relación con la MG que es la tolerancia inmunológica a lo propio.

Dentro del córtex tímico se produce el ambiente propicio para la diferenciación de las células T. Durante su migración a las áreas corticales profundas las células T presentan CD4 y CD8. Durante su transformación llegarán a ser células maduras CD4+, CD4-, CD8 + y CD8-. **(109)**

2.3.2 La relación del timo y la MG

El papel que juega el timo en la patogenia de la MG ha sido debate durante muchos años y fruto de numerosos estudios. Parecen que los cambios estructurales en timo están implicados en la respuesta autoinmune inicial observada en la MG. Tras el análisis realizado en autopsias se indica que el timo es anormal en el 80-90% de los pacientes con MG. **(110)**

Las alteraciones tímicas han sido observadas fundamentalmente en los pacientes con anticuerpos anti-RACh.

· **HIPERPLASIA FOLICULAR LINFOIDE**

Puede estar presente hasta en un 70% de los pacientes afectados por MG. Se observa frecuentemente en mujeres con un desarrollo temprano de la enfermedad. La arquitectura del timo hiperplásico está conservada. Lo que llama la atención es la cantidad de centros germinales en la médula, similares a los observados en los ganglios linfáticos.

En la hiperplasia folicular linfoide podemos encontrar células B y T, plasmáticas y células mioides. las células mioides son las únicas que pueden expresar determinantes antígenos de la región principal inmunógena del RACH. **(111)**

Los timocitos en cultivo pueden generar anticuerpos anti-RACH, hecho que apoya la patogénesis de la enfermedad. **(90)**

· **TIMO NORMAL O RESTOS TÍMICOS**

Muy frecuentes en casos de MG con debut tardío sin quedar claro la relación y el mecanismo causal.

· **TUMOR TÍMICO, EL TIMOMA**

Aproximadamente el 10% de los pacientes con MG presentarán un timoma. Suelen tener anticuerpos anti-RACH con clínica más grave aunque un pronóstico similar al resto de pacientes con MG. **(103)**

Además de la a la MG los tumores tímicos se asocian a otros trastornos autoinmunes. Esto se explica debido a que las células tumorales presentan autoantígenos y al trastorno que producen en la selección de linfocitos. **(112)** Se ha descrito la deficiencia en la expresión de gen AIRE y la pérdida selectiva de células T reguladoras como causa de la selección negativa y la regulación de las células T autoreactivas. **(113)**

Como hemos descrito anteriormente los tumores tímicos son considerados malignos desde la clasificación de la OMS del 2015. **(4)**. El tratamiento del tumor tímico debe estar individualizado y debe tratarse desde un punto de vista multidisciplinar. El seguimiento del tumor tímico se debe realizar durante al menos 10 años debido a la biología del tumor. Este seguimiento debe realizarse de forma paralela al de la MG. En ocasiones, exacerbaciones de la MG son producidas

por recidivas del tumor y deben siempre descartarse.

2.4 LA CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TÍMICA EN LA MG

2.4.1 Historia de la cirugía del timo en MG

El primer caso descrito de resección del timo fue en 1912 por Ferdinand Sauerbruch, realizando una timectomía más tiroidectomía por vía transcervical en un paciente con hipertiroidismo y Miastenia Gravis. **(114)** Haberer realizó el segundo caso reportado también por vía transcervical.

Sauerbruch amplió su serie de casos reportados posteriormente por Adler y Obiditsch. Fueron dos intervenidos por timoma más MG.

Años más tarde, en 1936, Alfred Blalock realiza a través de esternotomía media la resección de una masa mediastínica en una mujer afecta por MG. Tres años más tarde la paciente había experimentado casi una completa remisión de su miastenia. **(115)**

Debido al éxito conseguido con este caso Blalock, a pesar de no saber la justificación, recomendaba la exploración del mediastino en los casos de MG severa.

En 1941 el mismo Blalock, para conseguir encontrar respuesta a dicha afirmación, inicia un estudio donde comienza a realizar timectomías a través de esternotomía a pacientes sin timoma asociado. Tras 20 casos realizados aportó una serie de observaciones: **(116)**

- Recomendaba el abordaje transesternal en detrimento del abordaje transcervical
- Intentó la exéresis de todo el tejido tímico posible
- Puso énfasis en que el tejido tímico podía extenderse más allá del tórax con lo que no recomendaba abordajes parciales que limitaran la extensión de la resección.

Tras dichas afirmaciones Keynes en Gran Bretaña **(117)** y Clagett e Eaton **(118)** en Estados Unidos pero no sin dificultades:

- La mortalidad era muy alta
- La morbilidad muy elevada debido sobre todo a fallos respiratorios
- Respuesta a la MG muy heterogénea

Las conclusiones de Keynes y Clagett fueron totalmente opuestas en sus respectivas series:

- Keynes estableció el efecto beneficios de la timectomía en los casos sin tumor. **(119)**
- Clagett llegó a la conclusión opuesta que la MG no se beneficiaba de la cirugía. No obstante, más tarde acabaron reconociendo que en su serie la timectomía mejoró la clínica de MG cuando se aplicaba en mujeres, no así en hombres y en pacientes afectados por timoma. **(120)**

Osserman y Genkins ampliaron las indicaciones de la timectomía recomendando la cirugía de forma temprana en el desarrollo de la MG generalizada. **(121)**

A pesar de los buenos resultados de la timectomía transesternal, la irrupción de la mediastinoscopia descrita por Carlens en 1959 **(122)** reavivó el acceso transcervical demostrando una menor morbimortalidad que la vía transesternal. El acceso transcervical sustituyó a la esternotomía en pacientes sin tumor tímico. Papatestas **(123)** en 1987 publicó su serie de casi 1000 intervenciones transcervicales pero ponía de manifiesto la limitada exposición al mediastino anterior.

La mejora sobre todo de los cuidados perioperatorios es lo que hizo que la cirugía de la MG pudiera evolucionar y volver un procedimiento con menor morbimortalidad asociada.

Pasaron los años quedando cada vez la cirugía de la MG en entredicho debido a la mejora de los tratamientos farmacológicos.

Esta publicación de Jaretzki y Sonett del 2008 **(5)** ponía de manifiesto la falta de ensayos aleatorizados que respaldaran el papel de la timectomía en pacientes con MG. Otra muestra de ello, en 2010, **(6)** tras la publicación de las guías sobre tratamiento de patologías neuromusculares donde queda reflejada la falta de criterios de selección homogéneos y de valoración de respuesta tras timectomía.

2.4.2 Evidencia actual de la cirugía en la MG

Dicha controversia sobre el papel de la cirugía motivó la realización de un ensayo prospectivo, randomizado y multicéntrico cuyos resultados fueron publicados en la revista NEJM en 2016. **(7)** Dicho estudio comparaba dos grupos. Un primer grupo donde se realizaba la timectomía por vía transesternal + tratamiento con prednisona versus un segundo grupo que recibía tratamiento

únicamente con prednisona. Los resultados fueron claramente favorables en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente con mejoría de los síntomas, requerimiento menor de corticoterapia y un menor número de recidivas a tres años de seguimiento. **Figura 22**

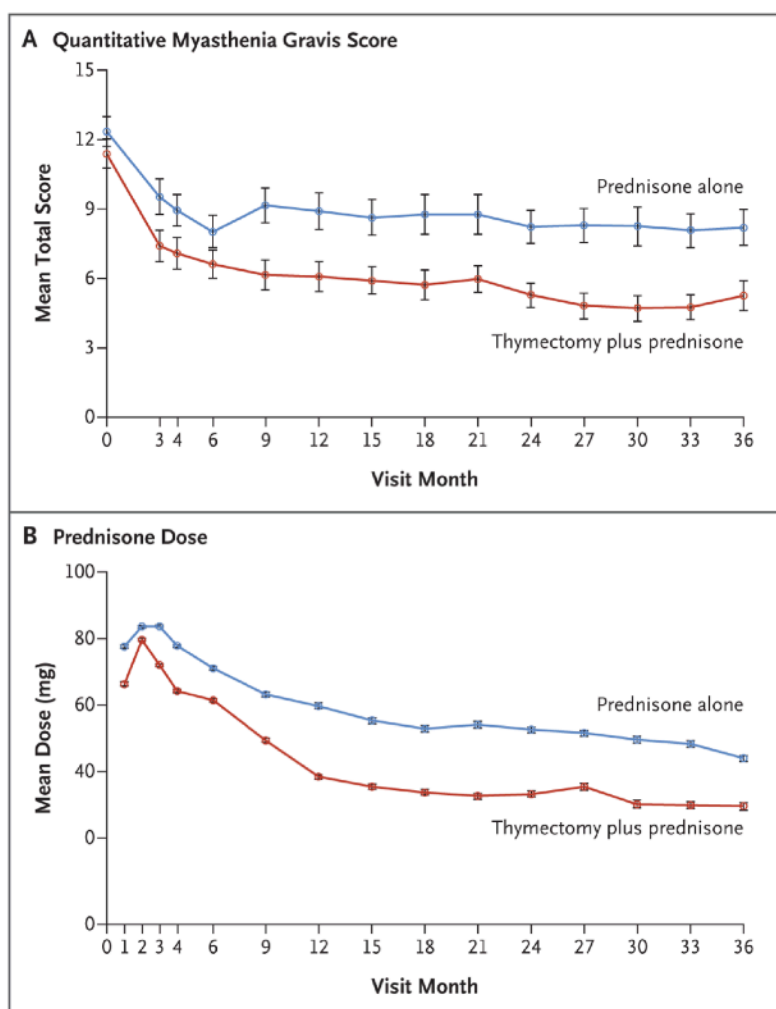


Figura 22. Resultados estudio NEJM 2016. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. (7)

Tras la publicación de dichos resultados volvió a coger fuerza el papel del cirujano torácico como parte del tratamiento multidisciplinar de la MG. Los resultados de la publicación en NEJM y la nueva clasificación de la OMS refuerza el papel de la timectomía tanto en el escenario de pacientes con MG como en aquellos con diagnóstico de tumor tímico.

2.4.3 Manejo perioperatorio recomendado en la cirugía de la MG

Actualmente, uno de los puntos clave es el manejo preoperatorio e intraoperatorio de los pacientes con MG. El concepto actual de prehabilitación es de vital importancia para conseguir optimizar a los pacientes antes de una intervención quirúrgica. Se recomienda la timentomía de forma programada en aquellos pacientes que presentan estabilidad de su sintomatología.

El buen control del tratamiento farmacológico (anticolinesterásicos, inmunosupresores) es vital para llegar en condiciones óptimas al quirófano. Se recomienda mantener la misma dosis de tratamiento antes de la intervención y actualmente la plasmaféresis prequirúrgica estaría recomendada en pacientes con sintomatología grave.

Desde el punto de vista intraoperatorio el manejo de fármacos tipo relajante muscular debe ser cuidadoso recomendando la monitorización de la relajación muscular mediante *train of four* (TOF).

Figura 23 La utilización de relajantes musculares de acción rápida ha facilitado la anestesia en pacientes con MG.



Figura 23. Monitorización mediante TOF en paciente intervenido de MG. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Uno de los puntos que más preocupa es el momento de la extubación. Los criterios de Leventhal (124) **Figura 24** nos ayuda a identificar los factores de riesgo predictivos de ventilación mecánica tras timentomía.

Factores de riesgo predictivos de ventilación mecánica tras timectomía (Leventhal)	
Duración MG > 6 años	12 puntos
Enfermedad respiratoria crónica	10 puntos
Dosis de piridostigmina 48 h antes de la intervención > 750mg/día	8 puntos
Capacidad vital preoperatoria < 2,9l	4 puntos

> 13-14 puntos: ventilación mecánica
 < 10 puntos: extubación en quirófano

Figura 24. Criterios de Leventhal

2.4.4 Tipos de abordaje EN MG y extensión de la timectomía recomendada

• Tipos de abordaje:

- **Abordaje transcervical:** como hemos comentado tras la inclusión de la mediastinoscopia por Carlens (122), volvió a ser un acceso utilizado en la resección de la glándula tímica. Zielinski et al (37) tienen una de las mayores series publicada de timectomías máximas realizadas por vía transcervical mediante la técnica TEMLA (Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy).
- **Abordaje transesternal:** entran dentro de esta definición la esternotomía parcial, total o transversa. A través de la esternotomía nos permite el acceso a ambas cavidades pleurales.
- **Abordaje cervical y transesternal:** la combinación de ambos accesos nos permite la exploración de la zona cervical descartando la presencia de polos supernumerarios del timo.

• Extensión de la timectomía recomendada:

Es importante tener en cuenta la anatomía de la glándula tímica siendo conscientes de las localizaciones extratorácicas dónde podemos encontrar polos supernumerarios de glándula tímica.

Como hemos comentado anteriormente independientemente de la vía de abordaje utilizada a mayor extensión de la timectomía mejor es el resultado tal y como describen Zielinski et al. (39)

Figura 25

Author; Year of Publication	Operative Approach, Technique of Thymectomy	No. of Patients	Mean Time of Follow-Up (Years)	Complete Remission Rate (%)
Emeryk et al, 1976 [17]	Upper median sternotomy; basic thymectomy	150	3.0	24.0
Papatestas et al, 1987 [1]	Basic transcervical thymectomy	778	10.0	23.0
Maggi et al, 1989 [2]	Upper median sternotomy; basic/extended thymectomy	662	7.5	37.9
Molnar et al, 1990 [18]	Complete sternotomy; basic thymectomy	425	Not stated	30.0
Masaoka et al, 1996 [19]	Complete sternotomy; extended thymectomy	286	10.0	55.7
Mulder et al, 2000 [20]	Complete sternotomy; extended thymectomy	249	7.5	51.0
Jaretzki, 1997 [13]	Complete sternotomy+cervical incision; maximal thymectomy	72	7.4	62.0
Calhoun et al, 1999 [3]	Extended transcervical thymectomy	100	8.4	35.0
Yim et al, 1995 [5]	Right VTS	21	2.6	10.0
Mineo et al, 2000 [4]	Left VTS	31	4.0	36.0

Figura 25. Remisión de la MG según extensión de la resección (39)

Por tanto, la resección recomendada será la timectomía máxima tanto en aquellos casos con tumor tímico asociado como aquellos casos que no lo presenten. Se recomienda la máxima extensión, evitando la timomectomía, incluso en casos donde no existe MG asociada u otro SPN dado el % no despreciable de segundos focos de tumor en otros polos de la glándula tímica.

2.4.5 La irrupción de la cirugía toracoscópica en la cirugía del timo para la MG

Desde el punto de vista quirúrgico, uno de los avances de los últimos años ha sido la implementación progresiva y exitosa de las técnicas mínimamente invasivas en el campo de la cirugía torácica. Primero la toracoscopia (VATS) y posteriormente la cirugía robótica (RATS) han pasado a ser las técnicas de elección en la mayoría de procedimientos torácicos.

Uno de los puntos críticos de la cirugía tímica es si mediante toracoscopia podemos alcanzar la resección recomendada pudiendo extirpar la mayor parte de glándula tímica.

Mantegazza (125) comparó los pacientes intervenidos por MG sin tumor tímico asociado. 159 casos operados por toracoscopia vs 47 intervenidos por esternotomía. Únicamente analizaba la morbilidad observando una reducción respecto a la esternotomía. Este estudio continuaba

con las críticas de los detractores de la cirugía en MG ya que todavía no teníamos los resultados del estudio publicado en 2016.

Años más tarde, en 2018, ya con la evidencia publicada en 2016 en NEJM Salim **(126)** publicó una serie de 50 pacientes, 25 intervenidos por toracoscopia y 25 por miniesternotomía objetivando una mejoría de la sintomatología miasténica incluso mayor en el grupo intervenido por toracoscopia.

La falta de estudios con un número elevado de procedimientos quirúrgicos de la glándula tímica por toracoscopia motivó el presente proyecto: analizar nuestra serie de timectomías por toracoscopia comparada con los intervenidos por esternotomía y que esto ayude a la validación de la técnica y observar el impacto sobre la MG viendo como afecta a la sintomatología y al tratamiento inmunosupresor.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

3.1 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La forma clásica de extirpación de la glándula tímica ha sido la esternotomía y sigue siendo actualmente el *gold standard*.

La cada vez más estandarizada utilización de técnicas menos invasivas como la VATS o la RATS no han sido validadas para la cirugía del timo. Se presume una reducción de la morbilidad y una efectividad equiparable con estas nuevas técnicas...

... pero no ha sido demostrada dicha reducción ni dicha efectividad.

Por otro lado, las últimas evidencias han incrementado el papel de la cirugía en el tratamiento multimodal de los pacientes con MG. Los resultados del ensayo publicado en 2016 (7) son en base a pacientes intervenidos mediante esternotomía...

... pero no sabemos si la cirugía mínimamente invasiva nos ofrece unos resultados equiparables en MG.

3.2 HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

- La timectomía VATS es una técnica segura que presenta una reducción de la morbilidad respecto a la esternotomía.
- La timectomía VATS es equiparable a la esternotomía en cuanto a la mejora del estado clínico y la necesidad de corticoides a medio y largo plazo en pacientes con MG u otro SPN.
- La presencia de un tumor tímico concomitante a la MG es un factor predictor negativo para la evolución de la MG.

4. OBJETIVOS

4. **OBJETIVOS**

4.1 **OBJETIVOS PRINCIPALES:**

- **Validar la timectomía por VATS.**
- Analizar el impacto **clínico** tras la timectomía de los pacientes con MG u otro SPN dependiendo de la vía de abordaje.

4.2 **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- En el grupo de pacientes con **MG u otro SPN** intervenidos de timectomía:
 - Identificar los **factores predictores de respuesta** en el subgrupo de pacientes con MG u otro SPN **sin** tumor tímico asociado.
 - Identificar los **factores predictores de respuesta** en el subgrupo de pacientes con MG u otro SPN **con** tumor tímico asociado.
- Analizar el impacto de la timectomía en pacientes con MG **sobre la dosis de corticoides postoperatoria.**
- En el grupo de pacientes intervenidos con **tumor tímico:**
 - Analizar las **tasas de recidiva local y a distancia** tras timectomía dependiendo del abordaje realizado.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo y prospectivo descriptivo.

Población: pacientes en los que se ha realizado una timectomía mediante VATS o esternotomía con diagnóstico de MG u otro SPN asociado o no a la presencia de un tumor tímico.

5.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Pacientes tratados en el servicio de cirugía torácica del hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Barcelona, a los que se indicó una cirugía de resección de la glándula tímica, remitidos de consulta específica o atención primaria. Desde 2016, los pacientes fueron además valorados en comité multidisciplinar de patología tímica creado en ese año a tal efecto.

5.3. PERÍODO DE INCLUSIÓN

- Estudio retrospectivo desde julio del 1990 hasta diciembre de 2016.
- Estudio prospectivo desde enero del 2017 hasta diciembre de 2021.
- Fecha cierre de seguimiento de los pacientes: febrero de 2022.

5.4.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.4.1.- Selección de casos:

● Casos retrospectivos:

Se seleccionaron los casos incluidos en de bases de datos del servicio de cirugía torácica y AP del hospital de la Santa Creu i Sant Pau a los que se les realizó una timectomía para exéresis de masa mediastínica.

● Casos prospectivos:

Se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes intervenidos vía VATS con diagnóstico de MG y aquellos intervenidos mediante VATS o esternotomía con diagnóstico de masa mediastínica asociada a MG u otro SPN.

Los pacientes con diagnóstico de MG u otro SPN sin asociación a tumor tímico se incluyeron únicamente en el estudio prospectivo.

Una vez intervenidos y confirmado el resultado anatomopatológico y que no presentaban ningún criterio de exclusión, se incluían en el estudio.

5.4.2.- Criterios de Inclusión y Exclusión*** Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de tumor tímico y SPN asociado (MG u otro) a los que se les realiza una timectomía por VATS
- Pacientes con diagnóstico de tumor tímico y SPN asociado (MG u otro) a los que se les realiza una timectomía por esternotomía
- Pacientes diagnosticados de MG u otro SPN a los que se les realiza una timectomía por VATS
- Edad comprendida entre 16 y 85 años
- Pacientes con tumor tímico sin metástasis extratorácicas
- Pacientes que no presenten criterios de exclusión

*** Criterios de exclusión**

- Co-morbilidad del paciente que impida someterse a un tratamiento quirúrgico
- Pacientes con tumor tímico y presencia de metástasis extratorácicas
- Pacientes con diagnóstico de MG que no cumple criterios de indicación quirúrgica

5.5.- VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación se enumeran las variables evaluadas en ese estudio. **Figura 26**

A.- Variables del paciente:

○ **Datos de filiación**

Tanto las iniciales del nombre y apellidos de los pacientes, son recogidos solo y exclusivamente con vistas a realizar las consultas en el historial clínico y se ocultan en el análisis de los datos.

○ **Número de historia clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (NHC)**

Dato numérico para la identificación unívoca del paciente en las consultas de historial.

○ **Fecha de nacimiento**

Dato que se recoge para la identificación de los pacientes en las consultas de historial y para determinar la edad en la que se realizan los procedimientos.

○ **Sexo**

Variable cualitativa binaria expresada en los valores hombre-mujer.

○ **Diagnóstico**

Para establecer el diagnóstico inicial del paciente y dentro de que subgrupo se clasifica. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: 1: Miastenia Gravis; 2: Otro SPN; 3: Tumor tímico; 4: Tumor tímico más MG ; 5: Tumor tímico más otro SPN; 6: otros.

B.- Variables de la cirugía

○ **Técnica quirúrgica**

Diferencia según técnica quirúrgica esternotomía o VATS. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: Timectomía máxima por VATS o Timectomía máxima por esternotomía.

○ **Lateralidad**

Diferencia sobre la lateralidad de las incisiones en la técnica toracoscópica. Variable dependiente cualitativa nominal. Valores de la variable: derecha, izquierda, bilateral, derecha más subxifoidea.

○ **Fecha de la cirugía**

Día que se realiza la intervención y a partir del cual se cuenta para calcular el periodo libre de enfermedad tras la intervención y la fecha para calcular la supervivencia actual en el cierre del estudio. Constituye la fecha de entrada en el estudio y el inicio del seguimiento.

Nos permite calcular días de estancia hospitalaria.

○ **Días de estancia hospitalaria**

Días que ha precisado el paciente de ingreso hospitalario tras la intervención contabilizando como primer día postoperatorio el día después de la fecha de la cirugía.

○ **Conversión**

Analiza la conversión de vía de abordaje VATS a cirugía abierta debido a complicaciones o imposibilidad de seguir con la vía toracoscópica. Variable dependiente cualitativa dicotómica.

Valores de la variable: Sí o No

○ **Complicación a los 30 días**

Valoración de las complicaciones dentro de los 30 días posteriores a la cirugía consecuencia de ésta. Variable dependiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: Sí o No.

○ **Tipo de complicación**

Define el tipo de complicación ocurrida. Variable dependiente cualitativa nominal. Se describe posteriormente la complicación.

○ Dolor al alta. Escala Visual Analógica del dolor (EVA)

Valora el dolor cuando el paciente es dado de alta del hospital. Variable independiente cualitativa categórica. Valores de la variable : 0- Leve (Eva 0-2) 1- Moderado (EVA 3-7) 2- Intenso (EVA 8-10).

C.- Variables de la MG u otro SPN

○ Anticuerpos

Valoración de presencia MG asociada a presencia de anticuerpos anti-RACH anti-MuSK o LRP4 positivos. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: Sí o No

○ Empeoramiento de la MG o SPN tras cirugía

Valoración clínica de empeoramiento de la clínica de MG o SPN. Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: Sí o No

Para dicha valoración clínica se realiza la escala *MG activities of daily living* (MG- ADL) siendo el score de 0 el valor normal y el valor máximo patológico de 24.

- Hablar: Normal (0)/ intermitente (1)/ constante (2)/ ininteligible (3).
- Masticar: Normal/(0) fatiga a sólidos(1)/fatiga a blandos(2)/ necesidad de sonda nasogástrica (SNG) (3)
- Tragar: Norma I (0)/infrecuente (1)/frecuente-cambio de dieta (2)/ necesidad de SNG (3)
- Respirar: Normal (0)/ esfuerzo (1)/ reposo (2)/ ventilación (3)
- Lavarse dientes- peinarse: Normal (0)/ esfuerzo (1)/ descansos (2)/ imposible (3)
- Levantarse de la silla: Normal (0)/ manos ocasional (1)/ manos siempre (2)/ imposible (3)
- Diplopia: Normal (0)/ocasional (1)/ diaria (2)/constante (3)
- Ptosis: Normal (0)/ ocasional (1) / diaria (2)/ constante (3)

○ Dosis de corticoides pre-cirugía

Valoración de tratamiento con dosis de corticoides. Variable independiente cuantitativa continua.

○ **Dosis corticoides al mes de la cirugía**

Valoración de tratamiento con dosis de corticoides. Variable independiente cuantitativa continua.

○ **Cambio observado al mes**

Cambio en reducción de dosis de corticoides al mes. Variable dependiente cualitativa dicotómica.

Valores de la variable: sí o no.

○ **Dosis corticoides a los 6 meses de la cirugía**

Valoración de tratamiento con dosis de corticoides. Variable independiente cuantitativa continua.

○ **Cambio observado a los 6 meses**

Cambio en reducción de dosis de corticoides a los 6 meses de la cirugía. Variable dependiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

○ **Dosis corticoides al año de la cirugía**

Valoración de tratamiento con dosis de corticoides. Variable independiente cuantitativa continua.

○ **Cambio observado al año**

Cambio en reducción de dosis de corticoides al año de la cirugía. Variable dependiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

D.- Variables del tumor tímico

❖ **Resultado Anatomía Patológica**

Valora el resultado definitivo del estudio patológico (informe de un patólogo experto en patología tímica) dividiendo en cuatro variables. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: No hiperplasia tímica, hiperplasia tímica, tumor tímico u otros.

❖ **Estadificación tumoral**

Estadio TNM definitivo en tumores tímicos. Variable decriptiva.

❖ **Estado de la enfermedad neoplásica**

Valora el estado de la enfermedad al cierre del seguimiento de los pacientes. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: No evidencia de enfermedad, recidiva lecho quirúrgico, recidiva a distancia.

❖ **Tratamiento complementario**

Posterior a la cirugía los pacientes recibieron tratamiento oncológico local y/o sistémico. Variable independiente cualitativa nominal. Valores de la variable: No recibieron tratamiento, tratamiento con radioterapia, tratamiento con quimioterapia, tratamiento con quimio y radioterapia.

E.- Variables del seguimiento

○ **Dolor al mes**

Valora el dolor cuando ha transcurrido un mes del alta del hospital. Variable independiente cualitativa categórica. Valores de la variable : Leve (EVA 0-2), Moderado (EVA 3-7), Intenso (EVA 8-10).

○ **Valoración clínica de la MG o SPN en la última visita control**

Valoración del estado de la enfermedad en el último control registrado en base a la escala MG-ADL. Variable independiente cualitativa categórica. Valores de la variable: empeoramiento, estabilidad clínica, mejoría clínica.

○ **Éxito**

Variable independiente cualitativa dicotómica. Valores de la variable: sí o no.

○ **Causa del éxito asociada a la enfermedad**

Definición de si la causa del éxito ha sido por la enfermedad tratada.

GRUPO	IDENTIFICACION	Fecha Nacimiento	SEXO	Diagnóstico	Lateralidad	Técnica quirúrgica	Fecha cirugía	DÍAS ESTANCIA HOSPITALARIA	Resultado Anatomía Patológica	Estadaje Tumor Clínico	DE LA ENFERMEDAD REC	Conversion	Compleción 30 días
1	1	6/7/71	M	1	0	0	1/10/17	2	1			0	0
1	2	6/2/83	H	1	1	0	3/28/17	2	0			0	1
1	3	4/2/83	H	1	1	0	5/10/17	3,0	0			0	1
1	4	9/2/87	M	1	0	0	7/8/17	6	1			1	0
1	5	6/2/86	H	1	0	0	7/18/17	2,0	0			0	0
1	6	2/22/59	H	1	0	0	2/7/18	1	0			0	0
1	7	10/1/81	M	1	0	0	2/11/18	1,0	0			0	0
1	8	13/12/86	M	1	0	0	6/18/18	1,0	1			0	0
1	9	8/18/83	H	1	0	0	7/18/18	9,0	1			0	1
1	10	2/18/81	M	1	0	0	7/11/18	1,0	1			0	0
1	11	8/4/81	M	1	0	0	2/8/19	2,0	1			0	1
1	12	4/2/86	H	1	0	0	4/22/19	1,0	0			0	0
1	13	12/10/83	M	1	0	0	6/12/18	1,0	0			0	0
1	14	8/21/83	M	2	0	0	5/10/18	1,0	1			0	0
1	15	11/2/84	M	1	0	0	5/6/19	1,0	1			0	0
1	16	20/6/83	H	1	0	0	12/1/19	1	0			0	0
1	17	14/4/72	M	1	0	0	12/1/19	1	1			0	0
1	18	10/10/81	M	1	0	0	12/10/19	2	1			0	0
1	19	11/2/1916	M	1	0,5	0	10/1/21	2	1			0	0
1	20	11/10/78	M	1	0,5	0	10/12/20	2	1			0	0
1	21	20/12/82	M	1	0,5	0	12/7/21	1	1			0	0
1	22	10/7/80	M	1	0,5	0	24/5/21	1	1			0	0
1	23	1/8/79	M	1	0,5	0	6/8/21	1	1			0	0
1	24	6/13/89	H	1	0,5	0	10/1/21	1	1			0	0
1	25	10/1/82	H	1	0,5	0	2/12/20	1	1			0	0
1	26	4/5/87	M	1	0	0	2/12/20	4,0	0			0	0
1	27	10/17/87	M	1	0	0	1/10/20	1	0			0	0
1	28	5/22/83	M	1	0,5	0	12/13/21	4	1			0	1
1	29	2/7/81	H	2	0,5	0	11/10/21	1,0	0			0	0
1	30	8/15/87	M	2	0,5	0	8/10/21	1	1			0	0
1	31	11/6/77	H	1	0	0	12/28/21	1,0	0			0	0
1	32	11/7/85	M	1	0	0	5/26/18	1	1			0	0
1	33	6/7/86	H	1	0	0	6/7/21	1,0	0			0	0
1	34	12/20/80	M	1	0	0	11/10/18	1	1			0	0
1	35	6/9/84	M	1	0	0	5/27/21	1,0	0			0	0
2	36	7/31/81	H	3	0	0	5/28/18	2,0	2	pT1aM0a0	0	0	0
2	37	10/1/84	M	3	0	0	1/14/17	1,0	0	pT1aM0a0	0	0	0
2	38	8/14/80	H	3	0	0	6/9/17	4,0	2	T1aNO	0	0	0
2	39	12/22/54	M	3	0	0	10/4/17	4,0	2	T1aNO	0	0	0
2	40	12/4/80	M	3	0	0	9/28/17	1,0	2	T1aNO	0	0	0
2	41	10/12/86	H	3	0	0	3/1/18	2,0	2	pT1NO	0	0	1
2	42	12/7/84	H	3	0	0	4/9/18	2,0	2	pT1NO	0	0	1
2	43	12/7/84	H	4	0	0	6/19/18	2,0	0	pT1NO	0	0	0
2	44	4/27/89	H	3	0	0	2/12/18	2,0	0	pT1NOa0	0	0	1
2	45	23/10/90	H	3	0	0	23/10/2019	2	2	pT1NOa0	N/A	1	1
2	46	11/10/70	H	4	0	0	19/11/19	2	2	pT1aM0a0	0	0	1
2	47	6/4/81	M	3	0	0	12/20/20	3	2	pT1aM0a0	0	0	0
2	48	20/3/1948	H	3	0	0	2/1/21	4	2	pT1aM0	0	0	0
2	49	11/8/89	M	3	0	0	10/2/21	1	2	pT2NOa0	0	0	0
2	50	21/6/72	M	3	0,5	0	16/1/21	1	2	pT1aM0a0	0	0	0
2	51	10/9/79	H	3	0	0	2/6/21	1	0	pT1aM0a0	0	0	0
2	52	10/6/83	H	4	0	0	21/12/20	1	2	pT1aM0a0	0	0	0
2	53	6/8/86	M	4	0	0	6/30/20	3	2	pT2NOa0	0	0	0
3	54	4/26/80	M	5	0	0	1/4/17	1	0	pT1T1a0	0	0	0
3	55	8/26/54	H	5	0	0	3/8/18	4	2	pT1a	0	0	0
3	56	3/25/57	H	5	0	0	5/20/18	1	2	pT1NO	0	0	0
3	57	6/27/47	H	5	0	0	10/11/18	2	0	pT1aNO	0	0	0
3	58	2/16/42	H	5	0	0	1/6/19	1	0	Resaca Simons	0	0	0
3	59	1/8/44	M	5	0,5	0	23/10/19	2	2	pT1aNO	0	0	0
3	60	30/8/1955	M	5	0,5	0	28/7/21	2	0	pT1aNO	0	0	0
3	61	2/10/57	M	5	0	0	10/9/20	3	2	pT1aNO	0	0	0
4	62	1/16/85	M	6	0,5	0	25/10/18	2	1	pT2aNO	0	0	1
4	63	8/24/89	H	6	0	0	12/7/17	1	0			0	0
4	64	11/10/89	M	6	0	0	11/30/17	0	1			0	0
4	65	11/7/47	M	6	0	0	21/7/18	30	3			0	1
4	66	12/21/80	H	6	0	0	7/8/18	2	3			0	0
4	67	2/14/56	M	6	0	0	11/12/18	2	0			0	0
4	68	10/4/86	M	6	0,5	0	11/5/21	1	1			0	0
4	69	14/6/81	M	6	0,5	0	15/5/21	2	1			0	0
4	70	5/6/45	H	6	0,5	0	17/8/21	1	1			0	0

Figura 26: Imagen de la hoja de calculo excel con las variables recogidas

5.6. METODOLOGÍA

La búsqueda de datos se realizó de forma dirigida para conseguir dar respuesta a los objetivos planteados.

1. En la **cohorte principal** se registran:

- **características preoperatorias:** sexo, edad, diagnóstico preoperatorio que motiva la intervención quirúrgica y técnica quirúrgica utilizada para la timectomía. En aquellos pacientes con diagnóstico de MG u otro SPN se registra la titulación de AC's en sangre periférica y la toma o no de corticoides previa intervención. En caso afirmativo de toma de corticoides se registran dosis en mg.

- **características postoperatorias:** se registran los días de estancia hospitalaria y dolor postoperatorio según escala EVA al alta y al mes del alta hospitalaria.

Con respecto a la pieza quirúrgica se registra el resultado AP definitivo. En los pacientes con confirmación de tumor tímico se registra además el estadio del tumor en base a la 8a clasificación del TNM y el estado de la enfermedad neoplásica según la última prueba de TC torácico realizado antes del cierre del seguimiento.

En los pacientes con diagnóstico de MG se registran: el empeoramiento clínico inmediatamente tras la intervención y la valoración clínica de la enfermedad en la última visita registrada. Para ambas variables se registra la fatigabilidad y la debilidad muscular mediante escala MG-ADL descrita anteriormente en las variables de estudio.

- **complicaciones postoperatorias:** se registran los datos de mortalidad y la causa de éxitus durante todo el periodo de seguimiento, tasa de conversión en el grupo VATS y las complicaciones asociadas a la intervención quirúrgica durante los primeros 30 días postintervención.

Se realiza un análisis bivariante y multivariante para objetivar factores independientes predictores de complicaciones tras timectomía independientemente de la vía de abordaje utilizada.

2. Análisis por subgrupos:

2.1 Subgrupo de pacientes según vía de abordaje utilizada (VATS vs esternotomía). Se analizan las siguientes características:

- Características preoperatorias: se registra la mediana de edad en el grupo VATS y en el grupo esternotomía.
- Características postoperatorias: se registran los días de estancia hospitalaria, el dolor postoperatorio y las complicaciones postoperatorias.

2.2 Subgrupo de pacientes con diagnóstico de MG u otro SPN. Se analizan las siguientes características:

- Características preoperatorias: se registra la vía de abordaje utilizada y la titulación de AC's en sangre periférica específicos de MG (AC's anti-RACH y AC's anti-MuSK).
- Características postoperatorias: se registra días de estancia hospitalaria, cambio en la dosis en la terapia corticoidea en caso de tomar previamente a la intervención, empeoramiento de la MG tras la intervención y la valoración clínica en la última visita según la escala MG-ADL.

2.3 Subgrupo de pacientes con diagnóstico de MG u otro SPN. Se analiza en este subgrupo, a diferencia del 2.2, como variable postoperatoria el diagnóstico anatomopatológico definitivo según el informe AP y su relación con la mejoría clínica objetivada según la escala MG-ADL.

2.4 Subgrupo de pacientes con diagnóstico de tumor tímico. Se registran como:

- Características preoperatorias: la vía de abordaje utilizada.
- Características postoperatorias: el estadio del tumor y el estado de la enfermedad neoplásica en la última visita.

A continuación se detallan las características de la fuente de información, el almacenamiento y base de datos y el análisis estadístico utilizado:

5.6.1 Fuentes de información

Para la realización de este estudio se recogió la información específica del apartado variables procedente de la historia clínica de los pacientes que aceptaron participar en el estudio. Se recogían desde el programa informático SAP pacientes, *SAP logon 7.40 ca ES x86N4* **Figura 27**, utilizado desde el año 2011 en el hospital de la Santa Creu i Sant Pau, para manejo de informes de alta, quirúrgicos, visor de imágenes de radiología y almacenamiento de todo tipo de informes, incluidos los informes de AP.

Los pacientes intervenidos antes del 2011 se solicitaron las historias clínicas en papel al departamento de documentación del hospital. Para comprobar el estado clínico en el momento de cierre del estudio, se buscará la información en el SAP y en visita presencial en consultas externas. Si no consta tal información o no se pudo concertar una visita, se llamó por teléfono al paciente para comprobar el estado actual de salud a fecha de cierre del estudio.

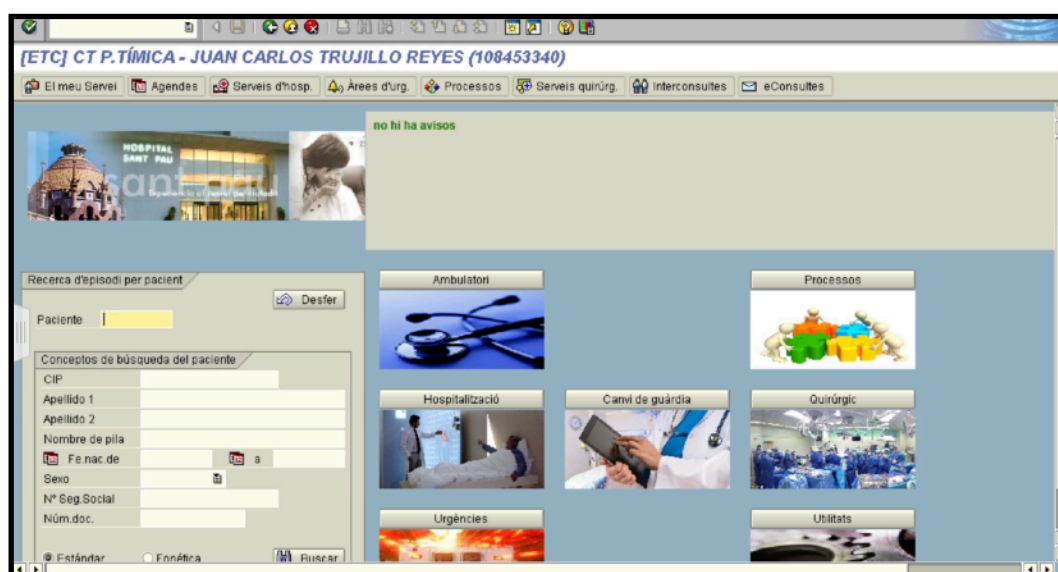


Figura 27. Imagen del acceso a información desde el programa SAP Pacientes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

5.6.2 Almacenamiento de datos y procesamiento

Durante el estudio y la búsqueda de información dirigida del historial de los pacientes, los datos recogidos fueron anotados en formulario diseñado al efecto en una hoja de cálculo tipo Excel para su almacenamiento y evaluación. De manera que a cada paciente se le asignó un

código de identificación. La creación de la base de datos con la hoja de cálculo Excel fue creada por el investigador quién incluyó también los datos de los pacientes.

Los datos fueron importados desde la hoja de cálculo excel y almacenamiento al programa SPSS de IBM versión 22.0 para posterior análisis. Para ello, todas las variables categóricas fueron recodificadas a numéricas, asignando a cada valor numérico su etiqueta nominal correspondiente.

La entrada de datos se realizó desde la admisión hasta fin del estudio.

5.6.3 Tamaño de la muestra previsto

No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral. Dado que es un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo se incluyeron todos los pacientes intervenidos en el servicio de cirugía torácica que cumplían los criterios de inclusión durante el período de tiempo estimado. El último paciente incluido fue en diciembre del 2021 para poder tener dos meses de seguimiento al análisis de los datos.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado por la empresa Sail Biometria - Servicio de Asesoría a la Investigación y Logística (<https://www.sail-biometria.com>) siendo financiado por los fondos del servicio de cirugía torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Todas las variables de estudio se resumen mediante estadística descriptiva. En las variables cuantitativas se muestra la media, desviación estándar (DE), intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la media, mediana, rango y rango intercuartil. En las variables cualitativas se muestra por categoría la frecuencia absoluta (n) y relativa (%).

Se estudió el tipo de distribución de las variables y se evaluó su ajuste a la distribución de Gauss usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se evaluó la homogeneidad entre las siguientes cohortes:

- Muestra Global (N=113)

- Timectomía VATS vs Esternotomía
- Complicaciones Post Cirugía a 30 Días, No vs Sí
- Muestra con MG o SPN
 - Sin TmT vs Con TmT
 - Con Mejoría Clínica vs Sin Mejoría Clínica
 - Corticoides preoperatorios vs corticoides al año de seguimiento

La significación estadística (p-valor) se calculó mediante la prueba exacta de Fisher en las variables binarias, la prueba chi-cuadrado en las variables de más de 2 categorías, la prueba t de student en las variables continuas que seguían distribución normal, la prueba de Mann-Whitney en las variables continuas que no seguían la distribución normal, y finalmente la correlación de Spearman para las variables ordinales.

5.8. ASPECTOS ÉTICOS

5.8.1 Evaluación beneficio-riesgo de la investigación

Debido a que se trata de un estudio de recogida de información, en el que no existieron intervenciones ni tratamientos fuera de los protocolos habituales, no se contemplaron riesgos para los participantes. Tampoco se obtuvieron beneficios directos para ellos, no obstante, mediante este proyecto se espera encontrar beneficios indirectos en pacientes en los que se realiza esta intervención:

- Siendo conocedores de la menor morbilidad de la timectomía realizada por VATS
- Objetivar el impacto directo sobre la MG u otro SPN en cuanto a clínica y reducción de inmunosupresores tras la cirugía
- Objetivar el impacto terapéutico a nivel oncológico de la timectomía VATS

5.8.2 Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado

El estudio se llevó a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador fue el responsable de garantizar que el estudio se realizara de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau aprobó el protocolo del estudio, la información que se daba al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizó.

Fue responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado del paciente. El paciente no pudo participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento, o el de su tutor legal/familiar cuando el paciente no era capaz de dar su consentimiento por su situación clínica.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicó al sujeto participante o a su tutor legal/familiar, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio. Después de esta explicación, y antes de entrar en el estudio, se procedió a firmar el consentimiento informado que quedó registrado mediante la firma del sujeto o su tutor legal/familiar.

5.8.3 Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas

Para la realización de este estudio no se recogieron muestras biológicas.

5.8.4 Confidencialidad de los datos

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se siguió lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de "Protección de Datos de Carácter Personal".

5.8.5. Conflicto de intereses

Se declara que no existen conflictos de intereses para el desarrollo de este trabajo de investigación ni por parte del investigador principal ni de los directores, tutor y demás colaboradores.

3. RESULTADOS

6. RESULTADOS

En primer lugar se presentan los resultados descriptivos de toda la población a estudio.

6.1 COHORTE DE POBLACIÓN DE REFERENCIA DE ESTUDIO:

En el periodo desde julio de 1990 a diciembre de 2021 se realizaron **113 timectomías** en el servicio de cirugía torácica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau como tratamiento de una masa mediastínica sospechosa de tumor o como tratamiento de MG.

6.1.1 Características preoperatorias:

- **Sexo y edad:** La mayoría de los pacientes intervenidos eran mujeres (n=64; 56,6%) y la mediana de edad de los pacientes intervenidos fue de 53 años [17-84 años].
- **Diagnóstico preoperatorio:** De los 113 casos intervenidos: **Tabla 7**
 - **MG:** Desde el punto de vista clínico, 68 pacientes (60%) tenían diagnóstico confirmado de MG.
 - **Otro SPN:** 9 pacientes (8%) presentaban un SPN distinto a la MG (LES, AR, penfigoide ampoloso, polineuropatía). **Figura 28**
 - **Desde el punto de vista anatómico** se objetivó en 100 pacientes (90%) la presencia de alguna alteración anatómica en la celda tímica por imagen de TC. **Figura 29**

	MG	Otro SPN	Alteración anatómica por TC	Cohorte total
SI	68 (60%)	9 (8%)	100 (90%)	
NO	45	104	13	
N				113

Tabla 7. Pacientes con diagnóstico de MG, otro SPN o alguna alteración anatómica en la celda tímica por TC

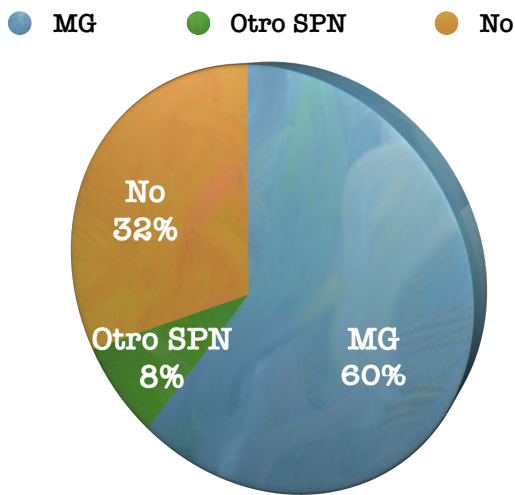


Figura 28: Porcentaje de pacientes con diagnóstico de SPN en toda la serie

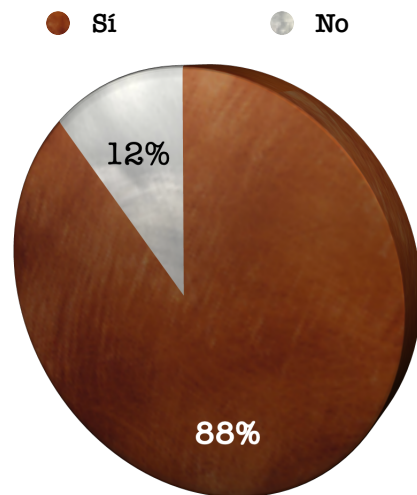


Figura 29: Porcentaje de pacientes con alteración anatómica tímica en TC

- **Técnica quirúrgica:** la mayoría de los pacientes fueron intervenidos mediante VATS (n= 73; 64,6%) siendo el abordaje unilateral derecho el mayormente utilizado (n=52; 71,2%). **Figura 30**

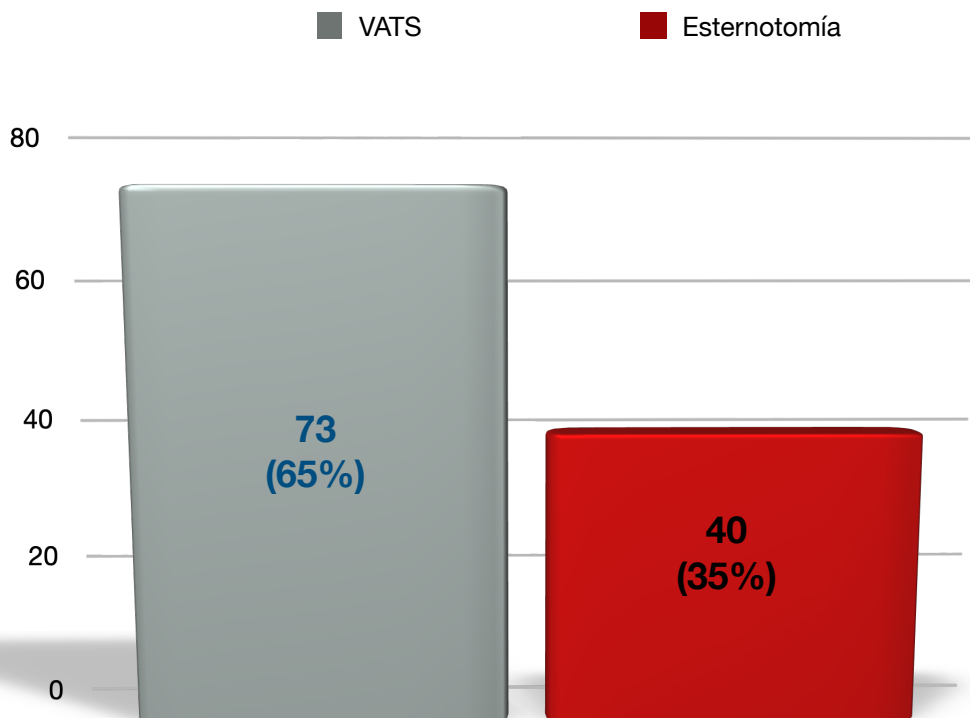


Figura 30: Pacientes totales y porcentaje respecto al total de la cohorte, dependiendo de la técnica quirúrgica utilizada

- **Tratamiento con corticoides:** 47 pacientes (61% del grupo de pacientes con MG u otro SPN) se encontraban bajo tratamiento corticoideo antes de la intervención. Se registran dosis preoperatorias.
- **Anticuerpos en sangre periférica:** En los pacientes con MG u otro SPN se analizaron en sangre periférica los anticuerpos anti-RACH y anti-MuSK siendo positivos en 71 de los 77 pacientes (92%). **Tabla 8**

Anticuerpos en sangre periférica	
N	77
Negativos	6 (8,0%)
Positivos	71 (92,0%)

Tabla 8. Titulación de anticuerpos en sangre periférica en pacientes con MG y/o otro SPN

6.1.2 Características postoperatorias:

- **Diagnóstico anatomopatológico:** **Tabla 9; figura 31**
 - **Hiperplasia tímica:** en 23 pacientes (20,4%) intervenidos se objetivó el diagnóstico de hiperplasia tímica. En todos estos casos eran pacientes con diagnóstico concomitante preoperatorio de MG.
 - **Tumor primario tímico:** 66 pacientes (58%) tenían sospecha diagnóstica preoperatoria de tumor tímico que se confirmó tras la resección quirúrgica.
Del grupo de pacientes con tumor tímico un 37% presentaba MG u otro SPN asociado (n=42)
 - **Otras lesiones:** en 11 casos (9,7%) el diagnóstico anatomopatológico tras la resección quirúrgica confirmó un diagnóstico diferente donde se incluye: timolipoma, quistes tímicos, y glándula paratiroides ectópica.

	Tumor Tímico	Hiperplasia	Otra alteración	Timo normal	N total
N	66	23	11	13	113
% del total (n=113)	58,4%	20,4%	9,7%	11,5%	100%

Tabla 9. Resultado anatomopatológico en la cohorte de población de referencia.

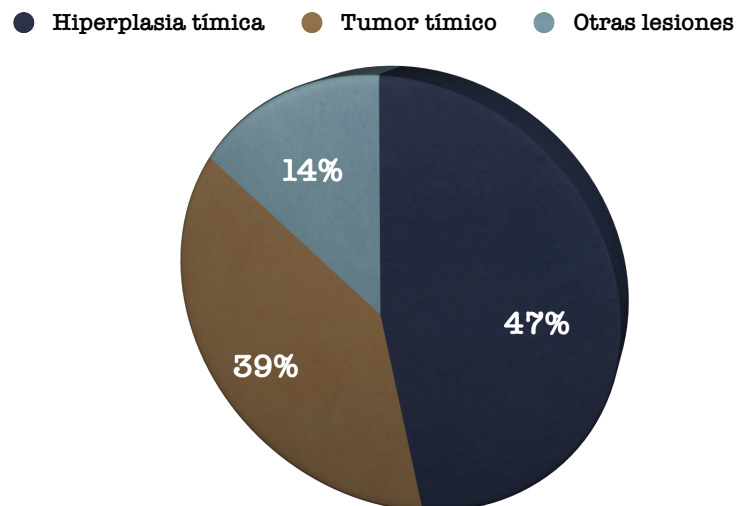


Figura 31. Tipo y porcentaje de alteración anatómica encontrada en el timo en la cohorte de referencia

- **Días de estancia hospitalaria:** la mediana de días de hospitalización tras timentomía en nuestra serie es de 2 días [1; 40]. **Tabla 10**

Días estancia hospitalaria	
N	113
Media (DE)	4,9 (6,2)
I.C. 95%	(3,7 ; 6,1)
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (1,0 ; 40,0)
P25 ; P75	(1,0 ; 6,0)

Tabla 10. Días de estancia hospitalaria en la cohorte de población de referencia

- ***Dolor postoperatorio:*** El dolor postoperatorio objetivado mediante la escala EVA al analizar toda la cohorte de pacientes fue catalogado como leve por el 43,8% de los pacientes en el momento del alta siendo este porcentaje del 71,4% al mes de la intervención. Únicamente el 4,5% (n=5) de los enfermos catalogó el dolor como intenso (EVA 8-10) al mes de la intervención quirúrgica. **Tabla 11**

EVA Dolor al alta	
N	112
EVA 0-2 Leve	49 (43,8%)
EVA 3-7 Moderado	43 (38,4%)
EVA 8-10 Intenso	20 (17,9%)
EVA Dolor al mes	
N	112
EVA 0-2 Leve	80 (71,4%)
EVA 3-7 Moderado	27 (24,1%)
EVA 8-10 Intenso	5 (4,5%)

Tabla 11. Dolor postoperatorio según escala EVA en la cohorte de población de referencia

- ***Tratamiento con corticoides post cirugía:*** en cuanto a la reducción de corticoides se puede realizar una disminución progresiva de la dosis de corticoides en alrededor del 50% de los pacientes intervenidos.
- ***Valoración clínica en consulta específica de MG u otro SPN asociado:*** la mayoría de los pacientes diagnosticados de MG u otro SPN presentaron en consulta una mejoría clínica (n=41; 53,2%) o estabilidad clínica (n=27; 35,1%). Únicamente 9 pacientes (11,7%) presentaron un empeoramiento tras la intervención quirúrgica. **Tabla 12**

Valoración clínica MG/SPN última visita	
N	77
Empeoramiento	9 (11,7%)
Estabilidad clínica	27 (35,1%)
Mejoría clínica	41 (53,2%)

Tabla 12. Valoración clínica de la MG o SPN en la cohorte de población de referencia

- **Empeoramiento de la MG u otro SPN post cirugía:** en un 15,6% (n=12) de los pacientes con MG u otro SPN se objetivó un empeoramiento en el postoperatorio inmediato. **Tabla 13**

Empeoramiento MG/SPN post cirugía	
N	76
No	65 (85,6%)
Sí	11 (14,5%)

Tabla 13. Empeoramiento de la MG/SPN tras cirugía en la cohorte de población de referencia

- **Estadificación del tumor tímico:** tras el estudio anatomopatológico se objetivó que la mayoría de los tumores fueron pT1a (n=43; 65%). **Tablas 14 y 15**

T	
N	65
T1	43 (66%)
T2-T3	22 (34%)

Tabla 14. Pacientes y porcentaje de tumores en estadio T1 o superior a T1

Estadio tumor tímico	
N	65
pT1N0M0	40 (59,7%)
pT1N1M0	1 (1,5%)
pT2N0M0	13 (19,4%)
pT2N0M1	6 (9,0%)
pT2N1M1	1 (1,5%)
pT3N0M0	2 (3,0%)
rpT1aN0	1 (1,5%)
ypT1N0	1 (1,5%)

Tabla 15. Estadios TNM en el subgrupo de tumores tímicos

- **Estado de la enfermedad neoplásica:** de los pacientes con diagnóstico de tumor tímico (n=66), el 71,2% (n=47) no presentaban recidiva de la enfermedad en el momento del cierre del estudio.

6.1.3 Complicaciones postoperatorias:

- **Mortalidad:** de toda la serie de 113 pacientes la tasa de mortalidad a lo largo del seguimiento fue del 9,7% (n=11). En 1 de los 11 pacientes la muerte se produjo en el postoperatorio inmediato (3r día) (n=1).
- **Tasa de conversión:** Analizada únicamente en el grupo VATS. Se convirtieron a esternotomía únicamente 2 casos, lo que corresponde al 2,7%. La causa de la conversión en ambos casos fue por sangrado de un gran vaso. **Tabla 16**

Conversión	
N	73
No	71 (97,3%)
Sí	2 (2,7%)

Tabla 16. Tasa de conversión en el grupo intervenido por VATS

- **Complicaciones asociadas a la intervención quirúrgica a 30 días postintervención:**

La tasa de complicaciones en toda la serie fue de un 24,8% (n=28) siendo la complicación más frecuente la lesión del nervio frénico (n=5; 17,9%) seguida del hemotórax (n=4; 14,3%) y del neumotórax (n= 4;14,3%). Un solo éxitus en toda la serie asociado a la intervención quirúrgica (3,6%). **Tabla 17**

Tipo de complicación	Total de complicaciones	Total de la cohorte
N	28	113
Exitus	1 (3,6%)	1 (0,9%)
Hemotórax	4 (14,3%)	4 (3,5%)
Infección herida	8 (28,6%)	8 (7%)
Neumotórax	4 (14,3%)	4 (3,5%)
Quilotórax	1 (3,6%)	1 (0,9%)
Paresia nervio frénico	4 (14,3%)	4 (3,5%)
Paresia nervio recurrente	4 (14,3%)	4 (3,5%)
Otra	2 (7,1%)	1 (1,8%)

Tabla 17. Tipo de complicación postquirúrgica. Se puede observar el tipo de complicación más frecuente (marcado en rojo) y el porcentaje que representa cada complicación en el total de la cohorte

El análisis bivariante muestra que existen dos factores predictores de complicaciones tras la timectomía, a saber, la vía de abordaje y la presencia de tumor tímico.

· Presencia de tumor tímico. A pesar de no obtener un resultado estadísticamente significativo ($p=0,0751$) existe un aumento de las complicaciones en un 21% cuando la intervención se realiza para la exéresis de un tumor tímico. **Tabla 18**

	Complicaciones: No	Complicaciones: Sí	P-Valor
TmT			
N	85	28	
No	39 (45,9%)	7 (25,0%)	0,0751 (a)
Sí	46 (54,1%)	21 (75,0%)	

Tabla 18. Tasa de complicaciones asociada a la presencia de tumor tímico

Tras el análisis multivariante, se observa que los dos factores que actúan como predictores de complicaciones son la vía de abordaje y la presencia de MG preoperatoria no siendo estadísticamente significativo el hecho de presentar o no un tumor tímico.

· Vía de abordaje quirúrgico: Los pacientes intervenidos mediante VATS tienen menos riesgo de complicaciones (OR=0.239; $p=0,0027$) que los pacientes intervenidos mediante esternotomía. Dicho de otro modo los pacientes intervenidos mediante esternotomía tienen 4.2 veces más ($=1/0.239$) de tener más complicaciones que los pacientes operados por VATS. **Tabla 19**

· Presencia de MG: Los pacientes con diagnóstico de MG preoperatoria presentan 3.5 veces más de riesgo de complicaciones que los pacientes sin MG. ($p=0,0283$). **Tabla 19**

	VATS	Esternotomía	
Edad (años)			
N	73	40	
Media (DE)	51,1 (18,1)	54,0 (13,7)	
I.C. 95%	(46,9 ; 55,4)	(49,6 ; 58,4)	
Mediana (Mín/Máx)	52,6 (17,5 ; 84,1)	54,1 (28,2 ; 81,8)	0,4057 (c)
P25 ; P75	(37,0 ; 64,7)	(46,4 ; 65,2)	

Tabla 20. Edad de los pacientes según vía de abordaje realizada

6.2.2 Características postoperatorias:

- **Días de estancia hospitalaria:** En el grupo de timectomía por esternotomía la mediana de días de estancia hospitalaria fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) que en los pacientes intervenidos por VATS (2,0 vs 6,5 respectivamente). **Tabla 21**

Días estancia hospitalaria			
Muestra Global	VATS	Esternotomía	P-Valor
N	73	40	
Media (DE)	2,7 (4,6)	8,9 (6,8)	
I.C. 95%	(1,7 ; 3,8)	(6,7 ; 11,0)	
Mediana (Mín/Máx)	2,0 (1,0 ; 30,0)	6,5 (2,0 ; 40,0)	<0,0001 (c)
P25 ; P75	(1,0 ; 2,0)	(5,0 ; 11,0)	

Tabla 21. Días de estancia hospitalaria según vía de abordaje

- **Dolor postoperatorio:** Los pacientes intervenidos mediante VATS tienen menos dolor al alta y al mes de la intervención quirúrgica siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Vemos que hasta un 62% de los pacientes intervenidos mediante VATS presentan

un dolor leve en el momento de ser dados de alta siendo este porcentaje del 7,7% en aquellos intervenidos mediante esternotomía. **Tabla 22**

	VATS	Esternotomía	
EVA Dolor al alta			
N	73	39	
EVA 0-2 Leve	46 (63,0%)	3 (7,7%)	<0,0001 (b)
EVA 3-7 Moderado	24 (32,9%)	19 (48,7%)	
EVA 8-10 Intenso	3 (4,1%)	17 (43,6%)	
EVA Dolor al mes			
N	73	39	
EVA 0-2 Leve	63 (86,3%)	17 (43,6%)	<0,0001 (b)
EVA 3-7 Moderado	9 (12,3%)	18 (46,2%)	
EVA 8-10 Intenso	1 (1,4%)	4 (10,3%)	

Tabla 22. Dolor postoperatorio según vía de abordaje

6.2.3 Complicaciones postoperatorias:

- **Complicaciones asociadas a la intervención quirúrgica a 30 días postintervención:** La tasa de complicaciones a 30 días de la intervención quirúrgica fue significativamente menor en aquellos pacientes intervenidos por VATS ($p<0,0112$). **Tabla 23 y Figura 32.** Un 40% de los pacientes en los que la timectomía se realizó por esternotomía presentaron complicaciones siendo la más frecuente la infección de herida quirúrgica (n=8).

En el grupo VATS la complicación más frecuente fue el neumotórax (n=4). **Tabla 24**

	VATS	Esternotomía	
Complicación 30 días			
N	73	40	
No	61 (83,6%)	24 (60,0%)	0,0112 (a)
Sí	12 (16,4%)	16 (40,0%)	

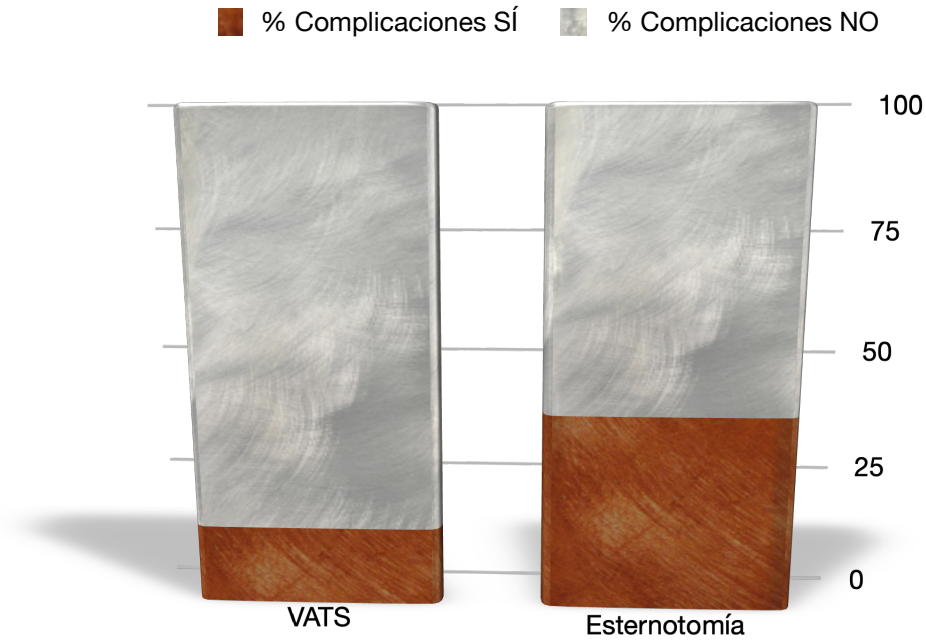


Tabla 23 y Figura 32. Porcentaje de complicaciones según vía de abordaje

Tipo de complicación	VATS		Esternotomía		
	N		N		
N	12	73	16	40	
Exitus	0 (0,0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (2,5%)	0,0924 (b)
Hemotórax	1 (8,3%)	1 (1,4%)	3 (18,8%)	3 (7,5%)	
Infección herida	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (50,0%)	8 (20%)	
Neumotórax	4 (33,3%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Otra	2 (16,7%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Paresia nervio frénico	2 (16,7%)	2 (2,7%)	2 (12,5%)	2 (5%)	
Paresia nervio recurrente	3 (25%)	3 (4,1%)	1 (6,3%)	1 (2,5%)	
Quilotórax	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (2,5%)	

Tabla 24. Tasa y tipo de complicaciones objetivadas según vía de abordaje. Se especifica respecto al total de complicaciones y respecto al total de cada subgrupo.

En rojo la complicación más frecuente en cada subgrupo

6.3 COHORTE DE PACIENTES CON MG:

A continuación se exponen los resultados de la cohorte de pacientes con diagnóstico de MG preoperatoriamente. Del total de pacientes intervenidos (n=113) un 60% el diagnóstico preoperatorio de MG (n=68; 60,1%).

Se exponen los resultados de las variables que nos ayudan a valorar el impacto en la evolución de la MG **según el tipo de abordaje** por el cual se realiza la timectomía.

6.3.1 Características preoperatorias:

- **Vía de abordaje:** del total de pacientes con diagnóstico de MG (n=68) 45 (66%) se intervinieron mediante VATS y 23 (34%) mediante esternotomía.
- **Titulación de anticuerpos en sangre periférica (AC's anti-RACH y AC's anti-MuSK):** la mayor parte de pacientes intervenidos con diagnóstico de MG presentan anticuerpos positivos en sangre periférica independientemente de la vía de abordaje, no habiendo diferencias

estadísticamente significativas en ambos grupos. **Tabla 25**

	VATS	Esternotomía	
Anticuerpos en sangre periférica			
N	45	23	
Negativos	2 (4,4%)	1 (4,0%)	1,0000 (a)
Positivos	42 (93,3%)	22 (96,0%)	

Tabla 25. Titulación de anticuerpos en sangre periférica según la vía de abordaje

6.3.2 Características postoperatorias:

- **Empeoramiento de la MG post cirugía:** tras la intervención se objetiva un aumento de la debilidad muscular significativamente mayor ($p < 0,0001$) en los pacientes intervenidos por esternotomía (48%) comparado con los intervenidos mediante VATS. **Tabla 26**

	VATS	Esternotomía	
Empeoramiento MG/SPN post cirugía			
N	45	22	
No	45 (100,0%)	11 (50,0%)	<0,0001 (a)
Sí	0 (0,0%)	11 (50,0%)	

Tabla 26. Empeoramiento de la MG post cirugía según vía de abordaje (excluido el exitus postoperatorio)

Por contra, no se dio ningún caso de crisis miasténica en ninguno de los dos grupos independientemente de la vía de abordaje.

- **Valoración clínica en consulta específica de patología neuromuscular:** los pacientes a los que se realiza una exéresis del timo por VATS presentan una mayor mejoría clínica de su MG con

respecto a los intervenidos por esternotomía siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0044$). **Tabla 27**

	VATS	Esternotomía	
Valoración clínica MG/SPN última visita			
N	44	22	
Empeoramiento	2 (4,5%)	6 (27,2%)	0,0044 (b)
Estabilidad clínica	14 (31,8%)	9 (41,0%)	
Mejoría clínica	28 (63,6%)	7 (31,8%)	

Tabla 27. Valoración clínica post cirugía menor en el grupo VATS (excluidos el exitus postoperatorio y otro paciente que fue exitus a los 6 meses)

- Cambio en la dosis de corticoides preoperatoria vs al año de la intervención:

Analizamos cuántos de los pacientes que tomaban corticoides precirugía han reducido la dosis de corticoides al año. Observamos que no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 28

	VATS	Esternotomía	
Corticoides en pre cirugía			
N	44	22	
No	17 (38,6%)	10 (45,5%)	0,6274 (a)
Sí	27 (61,4%)	12 (54,5%)	
Corticoides al mes 12			
N	44	22	
No	15 (34%)	7 (32,0%)	0,3343 (a)
Sí	29 (66%)	15 (68,0%)	

Tabla 28. Porcentaje de pacientes en tratamiento corticoideo pre intervención y a los 12 meses de seguimiento (excluidos el exitus postoperatorio y otro paciente que fue exitus a los 6 meses)

- **Días de estancia hospitalaria:** Nos muestra que los pacientes donde se objetiva una mejoría de los síntomas de la MG tras la intervención son aquellos con una menor estancia hospitalaria (mediana 2,0 [1,0;13,0]. **Tabla 29**

Días estancia hospitalaria			
Muestra con MG o SPN	Mejoría: No	Mejoría: Sí	P-Valor
N	32	35	
Media (DE)	6,7 (7,9)	3,0 (2,8)	
I.C. 95%	(4,0 ; 9,4)	(2,1 ; 3,8)	
Mediana (Mín/Máx)	4,5 (1,0 ; 40,0)	2,0 (1,0 ; 13,0)	0,0172 (c)
P25 ; P75	(1,0 ; 7,0)	(1,0 ; 3,5)	

Tabla 29. Relación entre la mejoría de los síntomas de la MG y días de estancia hospitalaria excluido el exitus postoperatorio

Se realizó un análisis multivariante para objetivar qué factores pueden ser predictores de una mejor respuesta tras timentomía en pacientes con MG no siendo concluyente debido a la limitación de la n.

6.4 COHORTE DE PACIENTES CON MG U OTRO SPN ASOCIADO A LESIÓN TÍMICA:

A continuación se exponen los resultados de la cohorte de pacientes con diagnóstico preoperatorio de MG u otro SPN, que además presentan una lesión tímica confirmada tras el estudio anatomopatológico.

Se exponen los resultados de las variables que nos ayudan a valorar el impacto en la evolución de la MG **según la lesión tímica** que presenta.

6.4.1 Características postoperatorias:

En la cohorte de 77 pacientes con MG u otro SPN , en 23 casos se objetivó la presencia de hiperplasia tímica, en 42 la presencia de un tumor tímico y en los 12 restantes otras lesiones

tímicas o timo normal.

· **Diagnóstico de hiperplasia tímica:** de los pacientes en los que tras timectomía se confirma el resultado de hiperplasia tímica presentan una mejor evolución clínica de la MG ($p=0,005$). **Tabla 30**

Muestra con MG o SPN	Mejoría: No	Mejoría: Sí	P-Valor
Resultado anatomía patológica			
N	37	40	
No hiperplasia	3 (8%)	9 (22,5%)	0,0050 (b)
Hiperplasia	7 (19%)	16 (40,0%)	
Tumor tímico	27 (73%)	15 (37,5%)	

Tabla 30. Relación entre la presencia de hiperplasia y evolución clínica de la MG

· **Tumor tímico:** de los pacientes intervenidos y tras timectomía se confirma el resultado de tumor tímico presentan una peor evolución clínica de la MG ($p=0,003$). **Tabla 31**

Muestra con MG o SPN	Mejoría: No	Mejoría: Sí	P-Valor
TmT			
N	37	40	
No	10 (27%)	25 (62,5%)	0,0030 (a)
Sí	27 (73%)	15 (37,5%)	

Tabla 31. Relación entre la presencia de tumor tímico y evolución clínica de la MG

6.5 COHORTE DE POBLACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUMOR TÍMICO

A continuación se exponen los resultados de la cohorte de pacientes con diagnóstico de tumor tímico confirmado con el resultado anatomopatológico. De la cohorte de pacientes analizada

(n=103) 66 pacientes fueron diagnosticados de tumor tímico.

Se exponen los resultados del análisis bivariante de las variables que nos ayudan a valorar el **estado oncológico** tras resección quirúrgica **dependiendo de la vía de abordaje**.

6.5.1 Características preoperatorias:

- **Vía de abordaje:** de los 66 pacientes con diagnóstico de tumor tímico, 26 (39%) fueron intervenidos mediante VATS y 40 (61%) mediante esternotomía.

6.5.2 Características postoperatorias:

- **Estadificación del tumor tímico:** observamos que la mayor parte de los tumores presentaron un estadio pT1N0 tanto en el grupo intervenido por VATS (n=29; 63%) como los operados por esternotomía (n=11; 52,4%) no existiendo diferencias estadísticamente significativas. **Tabla 32**

	VATS	Esternotomía	
Estadio tumor tímico			
N	26	40	
pT1N0M0	18 (69,2%)	22 (55,0%)	0,9067 (b)
pT1N0M1	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
pT1N1M0	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
pT2N0M0	4 (15,4%)	9 (22,5%)	
pT2N0M1	0 (0,0%)	6 (15,0%)	
pT2N1M1	0 (0,0%)	1 (2,5%)	
pT3N0M0	2 (7,6%)	0 (0,0%)	
rpT1aN0	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
ypT1N0	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
T			
N	26	40	
T1	18 (69,2%)	24 (60,0%)	0,4438 (a)
T2-T3	8 (30,8%)	16 (40,0%)	

Tabla 32. Estadios TNM tras la resección quirúrgica dividido según tipo de abordaje

- ***Estado de la enfermedad neoplásica:*** existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) en cuanto a la recidiva local o a distancia dependiendo de la vía de abordaje. En los pacientes intervenidos por VATS con diagnóstico de tumor tímico (n=26) no se evidenció recidiva local o a distancia. En los casos intervenidos por esternotomía (n=39) el 46,2% presentó recidiva local o a distancia. **Tabla 33**

	VATS	Esternotomía	
Estado de la enfermedad neoplásica			
N	26	40	
No evidencia de enfermedad	27 (100,0%)	21 (52,5%)	<0,0001 (b)
Recidiva lecho quirúrgico	0 (0,0%)	4 (10,0%)	
Recidiva a distancia	0 (0,0%)	15 (37,5%)	

Tabla 33. Estado de la enfermedad neoplásica según la vía de abordaje

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La timectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos habituales en los servicios de cirugía torácica, siendo la técnica de elección en un grupo heterogéneo de enfermedades. Ha sido probablemente el procedimiento quirúrgico torácico en el que antes se instauraron las técnicas mínimamente invasivas. Existen ya publicaciones a finales de los años 90 donde se empieza a hablar de resecciones de la glándula tímica por VATS. **(125, 127, 128)** Posteriormente a esas publicaciones, la corriente de la cirugía mínimamente invasiva en la cirugía torácica no ha hecho más que avanzar, imponiéndose en la cirugía del timo y en otros procedimientos torácicos mayores.

Por contra, tras esas primeras publicaciones a favor, han sido varios los autores que han puesto en entredicho la calidad de la timectomía por VATS basándose en el pequeño tamaño de las series publicadas y la falta de homogeneidad entre ellas.

Concretamente, dicha controversia se ha centrado en tres puntos:

- La validez de la timectomía VATS comparada con la esternotomía.
- El discutido beneficio de la timectomía como tratamiento de la MG en pacientes sin tumor tímico y el impacto de la timectomía VATS en este grupo de pacientes.
- La radicalidad oncológica que podemos conseguir con la VATS.

Basándonos en estos tres puntos iniciamos nuestro estudio con la búsqueda de la evidencia existente al respecto y hacer un análisis de lo que sucede en nuestra cohorte de pacientes.

7.1 REPRESENTATIVIDAD

Nuestra cohorte de referencia está constituida por una serie de pacientes a los que se realizó una timectomía en nuestro centro. A pesar de tratarse de un estudio unicéntrico, una de sus características es contar con una unidad de referencia en MG. Esta característica hace que el flujo de pacientes en los que debemos valorar la realización de una timectomía sea mayor que en otros centros. Aun así, la baja prevalencia tanto de la MG como de los tumores tímicos, hace que el número de pacientes recogidos en un largo periodo de tiempo (30 años) sea únicamente de 113 casos, un hecho que pone de manifiesto la dificultad en el reclutamiento. A pesar de esta

limitación vemos que la n de nuestra serie puede ser similar o superior a otras series de referencias publicadas. **(126)**

Otro punto importante a tener en cuenta de nuestra serie es que los casos intervenidos mediante esternotomía pertenecen a la serie más antigua. Por tanto, los resultados obtenidos no tienen porqué atribuirse exclusivamente a la calidad de la técnica quirúrgica, sino también a la mejora de los procesos a los que el paciente es sometido durante el periodo peroperatorio.

7.2 VALIDEZ DE LA TIMECTOMÍA VATS COMPARADA CON LA ESTERNOTOMÍA

A principios de los 2000, son varias las publicaciones donde se describen las ventajas de la VATS respecto a la esternotomía a la hora de realizar la resección del timo. **(129, 130)**

Fruto de dicha cantidad de publicaciones, donde un factor común es el limitado número de pacientes incluidos en cada serie, se publican dos meta- análisis con la intención de ver la cantidad y la calidad de evidencia publicada.

· En un primer meta- análisis publicado en 2015 por Yang et al, tras una recopilación de más de 200 artículos, analizan aquellos 14 que presentaban la calidad necesaria para poder extraer conclusiones sobre la comparación de ambas técnicas. En el total de las 14 publicaciones un total de 1087 pacientes fueron estudiados, 587 intervenidos mediante VATS y 400 mediante esternotomía. **Tabla 34**

Study, year	Country	Patient enrolling	Design	No.	Classification	MG (%)	Matching variables	Surgical approaches	Conversion	Follow-up		Outcome	Score
										TT/OT	WHO; Masaoka		
Cheng Y, 2005	China	1999–2004	Ret	12/10	NR; II	50/60	1, 2, 3	Bilateral/TS	0	32.3 ± 22.0		OP, R, S	10
Pennathur, 2011	USA	1996–2008	Ret	18/22	A/AB/B1/B2/B3; I, II	39/18	1, 2, 3, 6, 8	Unilateral, bilateral/TS	NR	27 vs 58		OP, R, S	12
He Z, 2013	China	2006–2011	Ret	15/18	A/AB/B1/B2/B3; I, II	100/100	1, 2, 3, 4, 5, 6	Bilateral/TS	0	12–61		OP, C, R, S	11
Kimura, 2013	Japan	2002–2009	Ret	45/29	A/AB/B1/B2/B3; I, II	31/21	1, 2, 4, 8	Bilateral, bilateral with transcervical/TS	NR	53.7 ± 24.5 vs 49.6 ± 25.3		OP	14
Liu T, 2014	China	1991–2010	Ret	76/44	A/AB/B1/B2/B3; I, II	46/32	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9	Bilateral/TS	1.3	61.9 ± 52.0 vs 69.71 ± 68.4		OP, R, S	17
Manoly, 2014	UK	2004–2010	Ret	17/22	A/AB/B1/B2/B3; I, II, III	18/47	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10	Bilateral/TS	11.8	35.0 + 20.2 vs 30.5 + 14.3		OP, C, R, S	18
Triviño, 2014	Spain	1993–2011	Ret	27/11	A/AB/B1/B2/B3; I, II	33/27	1, 2, 3, 4, 6, 8	Unilateral/TS	NR	107 vs 147		OP, C, S, R	16
Sakamaki, 2014	Japan	1998–2011	Ret	71/11	A/AB/B1/B2/B3; I, II	37/27	1, 2, 3, 4, 6, 8, 9	Subxyphoid, unilateral or bilateral/TS, thoracotomy	NR	48 vs 52		OP, R, S	17
Tagawa, 2014	Japan	1995–2007	Ret	15/12	NR; I, II, III	7/67	1, 2, 3, 6	Cervico-xyphoidal-thoracic, unilateral, bilateral/TS	0	109		OP, C, R, S	20
Ye, 2014	China	2008–2012	Ret	125/137	A/AB/B1/B2/B3; I, II	NR	1, 2, 3, 4, 9	Unilateral/TS	3.2	41 vs 42		OP, C, R, S	21
Chao, 2014	China	1991–2007	Ret	48/48	AB/B1/B2/B3; I, II	54/54	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11	Bilateral/TS	0	66 vs 95		OP, C, R	21
Yuan, 2014	China	2007–2013	Ret	38/91	A/AB/B1/B2/B3; I, II	13/15	1, 2, 3, 4, 5, 8, 10	Unilateral/TS, thoracotomy	NR	NR		OP, C	16
Maniscalco, 2015	Italy	1995–2007	Ret	13/14	A/AB/B1/B2; I, II	38/36	1, 2, 3, 8	Unilateral/TS	0	101 vs 129		OP, C, S, R	10
Odaka, 2015	Japan	1996–2013	Ret	67/31	A/AB/B1/B2/B3	18/32	1, 2, 3, 4, 8	Unilateral/TS	0	55 vs 105		OP, C, R	19

Tabla 34. Características de los 14 estudios analizados en el meta-análisis de Yang et al. **(131)**

Sus resultados fueron que la VATS aportaba una reducción de la estancia hospitalaria, menor pérdida de sangre durante la intervención y una reducción en las complicaciones siendo todas ellas estadísticamente significativas. **(131)**

· Un año más tarde, en 2016, en un nuevo meta- análisis, analizaron 12 artículos fruto de una selección de 162 (únicamente dos de carácter prospectivo) donde se comparaban ambas técnicas. **Tabla 35 (132)**

Study design	Included study	Patients source	VATS thymectomy			Open thymectomy		
			No. of patients	% male	Age (years)	No. of patients	% male	Age (years)
Retrospective	Julissa J (2012)	USA	77	45.20	46	186	58.90	49
Retrospective	Huang CS (2011)	Taiwan	33	37.50	36	66	43.40	37
Retrospective	Lin MW (2010)	Taiwan	38	34.40	35	22	47.60	32
Retrospective	Lo CM (2014)	Taiwan	44	27.20	37	39	46.10	43
Retrospective	Lin TS (2005)	Taiwan	51	35.20	38	31	48.30	35
Retrospective	Muhammad MI (2014)	Saudi Arabia	13	38.40	45	8	25	44
Retrospective	Liu CW (2013)	China	112	42.80	33	75	37.30	35
Retrospective	Zou ZQ (2007)	China	32	43.70	27	40	42.50	28
Retrospective	Yu L (2007)	China	43	41.80	40	161	40.90	40
Retrospective	A.Toker (2005)	Turkey	32	6.60	28	19	15.70	31
Prospective	Rückert JC (2000)	Germany	10	70	39	10	70	34
Prospective	Chang PC (2005)	Taiwan	15	26.60	38	16	18	43

Tabla 35. Estudios seleccionados en el meta-análisis de Kang Qi et al. (132)

Observamos en este meta-análisis nuevamente la limitación de pacientes reclutados siendo la serie más larga la publicada por Julissa et al. en 2013. **(133)**

Concluyen que en aquellos intervenidos mediante VATS se reduce la pérdida de sangre intraoperatoria, la estancia hospitalaria y una reducción de forma global de las complicaciones. En cambio, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de infecciones postoperatorias.

Si bien parecen obvias las ventajas de la VATS tras ambos meta- análisis, cabe destacar la publicación de Orsini et al. en el año 2015 donde se reclutaron 278 pacientes extraídos de la base de datos EPITHOR en Francia. De los 278 pacientes, 161 pacientes fueron intervenidos mediante esternotomía y 116 por VATS. Destacan por un lado la n del estudio y por otro lado las conclusiones donde afirman no ser posible encontrar diferencias entre ambas técnicas debido a

la falta de homogeneidad entre ambos grupos. Sí hacen referencia a la clara implantación progresiva de la VATS a pesar de no poder demostrar dicha superioridad. **(134)**

Tras el análisis de nuestra serie podemos objetivar una serie de variables postoperatorias donde la VATS es claramente superior:

- *Estancia hospitalaria*: sorprende la reducción observada en el grupo VATS siendo la mediana de 2 días de ingreso. Éste valor es inferior a otras series VATS donde, aunque demuestran en sus grupos estancias inferiores a la esternotomía, su mediana es de 4 días. **(134)**

- *Dolor postoperatorio*: se obtiene una reducción en el dolor tanto en el postoperatorio inmediato como al mes del alta. Uno de los datos más significativos es la reducción en la necesidad de opioides tras la cirugía durante las primeras 24h de ingreso.

- *Complicaciones a 30 días postcirugía*: La tasa de complicaciones es significativamente menor en el grupo VATS. La literatura no muestra datos homogéneos en cuanto a la reducción de las complicaciones un hecho que puede explicarse como hemos comentado por la heterogeneidad de los grupos. **(131,134,135)**

De cara a identificar potenciales factores predictores de complicaciones, se aplicó un modelo de regresión logística multivariante. Concluimos tras dicho análisis que, además del tipo de abordaje donde es claramente favorable la técnica VATS, la presencia de MG preoperatoria, con independencia del tipo de abordaje, actúa como factor predictor de complicaciones. Es lógico pensar su asociación a un aumento de las complicaciones debido que son pacientes, la mayoría de ellos, con un estado de inmunosupresión farmacológica que les hace más propensos a padecer infecciones tras la intervención.

En nuestra serie, por contra de lo mencionado en el meta- análisis de Kang Qi et. **(132)**, es claramente superior la tasa de infección en grupo intervenido mediante esternotomía. No únicamente lo justifica la presencia de MG en dicho grupo (58%) sino el aumento de riesgo de infección propio de la esternotomía.

Para descartar uno de los posibles sesgos de selección que favorecieran la consecución de dichos resultados, analizamos si existían diferencias significativas en cuanto a la edad en ambos grupos. Ambos grupos presentaron una mediana de edad similar.

Cabe destacar que el resultado de las mencionadas variables no solo están influenciadas por la técnica quirúrgica. Actualmente cada vez está más estandarizada la integración de programas de prehabilitación para la mejora de los factores perioperatorios que tienen como consecuencia una reducción en las complicaciones, mejor control del dolor y el alta precoz.

7.3 LA TIMECTOMÍA EN MG

7.3.1 Su indicación

La timectomía, como parte del tratamiento de la MG cuando no existe un tumor asociado, ha sido y continúa siendo un tema de debate. La mejora de los tratamientos inmunosupresores y la falta de homogeneidad en las series que demostraban su eficacia hizo dudar a la comunidad médica del beneficio de continuar ofreciendo dicha cirugía.

En el año 2000 Grohnset et al. **(136)** realizaron un análisis de 28 estudios no randomizados comparando los resultados en pacientes timectomizados y no timectomizados. A pesar de que el estudio concluyó el beneficio de la timectomía en cuanto a la mejoría clínica en pacientes con MG, recibió muchas críticas por la naturaleza no randomizada de los ensayos y por la heterogeneidad de los grupos comparados.

Dicha controversia quedó reflejada con la publicación en 2010 de las guías sobre tratamiento de patologías neuromusculares. **(6)** La falta de criterios de selección homogéneos y la variabilidad en los criterios de valoración de respuesta tras timectomía, sirvieron para desbancar de las recomendaciones terapéuticas la realización de la timectomía. En la misma línea, una revisión Cochrane realiza en 2013 por Cea et al. concluye que la evidencia que respalde el uso de la timectomía en el tratamiento de la MG es escasa y que sería necesaria la realización de ensayos randomizados. **(137)**

A pesar de la tendencia al abandono de la timectomía en MG, en 2016 Kauffman et al. publican los resultados de una serie retrospectiva de más de 1000 casos con MG en los que se había

practicado una timectomía objetivando una mejoría de los síntomas en un 47%. **(138)**

Ante las dudas persistentes, se diseñó el primer ensayo prospectivo, randomizado y multicéntrico (MGTX Trial) donde se comparaban dos grupos. Un primer grupo donde se realizaba la timectomía por vía transesternal más tratamiento con prednisona versus un segundo grupo que recibía tratamiento únicamente con prednisona. Los resultados fueron claramente favorables en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente presentando: mejoría de los síntomas, disminución en la necesidad de corticoides y un menor número de recidivas a tres años de seguimiento. Tras la publicación de sus resultados en NEJM en 2016, el mismo año las guías de consenso sobre el manejo de la MG vuelven a reforzar el papel de la timectomía en casos seleccionados. **(7, 139)**

Tres años más tarde, en 2019 se publican los resultados de seguimiento de la cohorte publicada en NEJM en 2016 concluyendo que a los 5 años de seguimiento el grupo en el que se ha realizado la timectomía siguen presentando una remisión completa estable. **(140)**

Analizando los resultados de nuestra serie, donde se intervinieron 77 pacientes con diagnóstico de MG se corrobora la conclusión del MGTX Trial. Los pacientes en los que se realizó la timectomía presentaron una mejoría de la sintomatología de la MG independientemente de la vía de abordaje utilizada.

En cambio no pudimos demostrar una reducción significativa en la toma de corticoides. Probablemente la limitada n de pacientes en tratamiento con corticoides y el reducido tiempo de seguimiento han influido en el resultado respecto a la corticoterapia.

7.3.2 Impacto según la vía de abordaje

Una vez reforzado el papel de la timectomía en el tratamiento, se abrió un nuevo debate en cuanto a la vía de abordaje.

Todos los pacientes incluidos en el MGTX Trial fueron intervenidos mediante esternotomía y existía la duda de si la VATS podría ofrecer unos resultados equiparables.

Dichas dudas se basaron en las conclusiones en el estudio de Kaufman et al. donde se objetivó que todos los pacientes que presentaron una mejoría clínica habían sido aquellos intervenidos mediante esternotomía. **(138)**

Estudios como el publicado por Evoli et al. ponen de manifiesto que además de las mejoras en morbilidad asociadas a la técnica, el impacto de la timectomía por VATS en MG es equiparable a los resultados obtenidos por esternotomía. **(141)**

En contraposición, Raja et al., en un estudio muy reciente concluyen que es necesaria más información para corroborar que una reducción en la morbilidad asociada a la VATS se traduce también en una mejora en los síntomas de la MG. **(142)**

Más allá de las dudas que se plantean sobre el impacto de la VATS, Jaretzki y Sonett reflejan que el problema no reside tanto en la vía de abordaje para realizar la timectomía, sino en el tamaño de la resección, recomendando la exéresis de los polos cervicales del timo. Al no realizarse dicha exéresis, podemos llegar a dejarnos hasta un 25% de la glándula tímica. **(5)**

En base a nuestros resultados, el impacto de la timectomía sobre la MG es mayor en aquellos pacientes intervenidos por VATS. La valoración clínica de los pacientes objetiva un aumento en la mejora de los síntomas en este grupo. También observamos un empeoramiento en la debilidad muscular mayor en aquellos pacientes intervenidos por esternotomía. Dicho empeoramiento es esperable al realizar una mayor agresión quirúrgica, aunque la mejora en los últimos años en el cuidado y manejo perioperatorio hace que los pacientes no presenten un empeoramiento tan acusado de la debilidad muscular.

Es importante ser conscientes del sesgo de selección a la hora de analizar este resultado. Todos los pacientes intervenidos en nuestra serie mediante esternotomía con diagnóstico de MG presentaban además el diagnóstico concomitante de tumor tímico. Al analizar los factores predictores de respuesta veremos que la presencia de tumor tímico actúa como factor predictor desfavorable.

Por otro lado, no se objetiva una diferencia significativa en cuanto a la reducción de corticoides al año de la intervención.

7.3.3 Factores predictores de respuesta de la MG a la timectomía

Están descritos una serie de factores predictores de respuesta que nos ayudan a seleccionar los pacientes que van a obtener un mayor impacto sobre la MG tras la timectomía.

Si revisamos la bibliografía al respecto, los factores relacionados con una mejor respuesta son: **Figura 33 (125):**

- Sexo femenino
- Edad inferior a 40 años
- Positividad de anticuerpos en sangre periférica
- Presencia de hiperplasia tímica en la pieza de resección
- Tiempo desde la aparición de la sintomatología de la MG menor de 12 meses
- El paciente se encuentre en tratamiento con monoterapia farmacológica
- La ausencia de tejido tímico ectópico

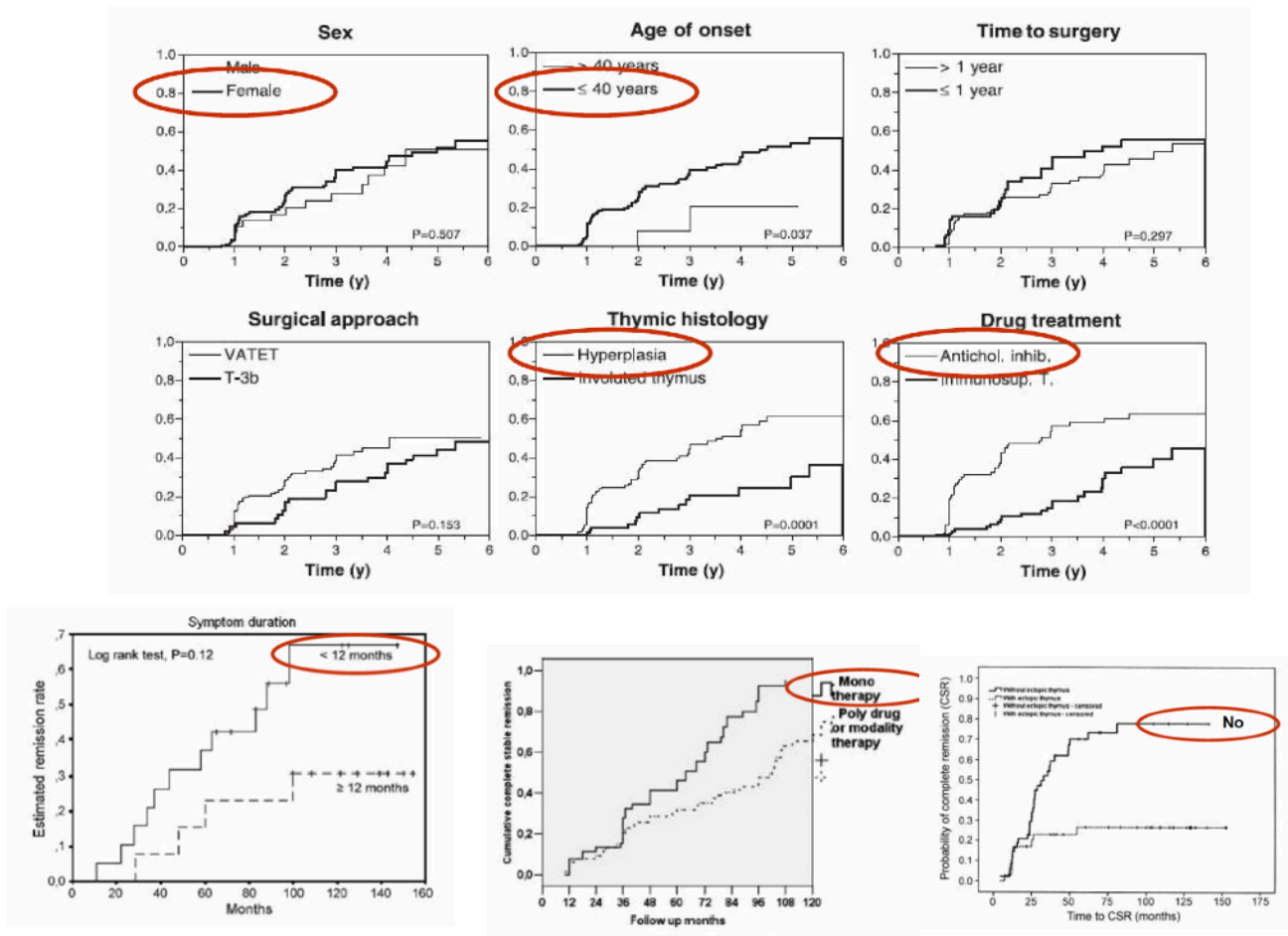


Figura 33. Factores predictores de buena respuesta tras timectomía según Mantegazza et al. (125)

En nuestra serie identificamos de entrada un sesgo de selección que no nos permite identificar si la presencia de algunos factores actúan como predictores de buena respuesta o no. Por ejemplo, en cuanto a la titulación de AC's en sangre periférica, más del 90% de nuestros pacientes presentaban un valor positivo prequirúrgico. Esto se debió a que ya fue un criterio de selección para la derivación a cirugía. La mayoría de los pacientes con MG asociada o no a tumor tímico eran seropositivos. Únicamente en dos pacientes se realizó la intervención con AC's negativos siendo la evolución favorable, pero no fue estadísticamente significativo debido a que únicamente fueron dos casos.

En cuanto a la edad de la cohorte de pacientes con MG sin tumor tímico asociado, presentaban una mediana de edad de 42 años. En este punto también existe un sesgo de selección ya que se consideraba un criterio de selección antes de enviarlo a nuestra consulta.

Sí que hemos podido corroborar que la presencia de hiperplasia tímica confirmada en el estudio anatomopatológico definitivo es un factor favorable de respuesta, siendo su análisis estadísticamente significativo.

Es por ello indispensable la recomendación de realizar una TC de tórax antes de la intervención que nos permita objetivar la presencia de hiperplasia.

La presencia de tumor tímico, según la literatura, actúa como un factor desfavorable de respuesta. Dicha concomitancia acostumbra a aparecer a edad más avanzada presentando un peor pronóstico en cuanto a la evolución de la MG. **(143)**

Los datos analizados de los 42 pacientes intervenidos en nuestra serie con MG y timoma objetivan que la presencia de tumor tímico actúa como un factor desfavorable. Dicho de otro modo, clínicamente evolucionan peor, requiriendo un aumento progresivo en la dosis de inmunosupresores para conseguir el control de la sintomatología. El análisis de la relación entre el tamaño del tumor tímico y la evolución mostró que, evolucionan peor aquellos pacientes con pTNM mayores.

Un dato a tener en cuenta es la asociación de la recidiva tumoral y el empeoramiento de la MG. Objetivamos que los momentos de recidiva coinciden en el tiempo con un empeoramiento de la MG o un requerimiento en el aumento en la dosis de corticoides. Esto nos obliga a que, en pacientes con timoma en los que se produzca un empeoramiento de la MG, se debe descartar la recidiva de la enfermedad mediante

prueba de imagen. Dicha recidiva en ocasiones puede darse en localizaciones extratorácicas.

7.4 RESULTADOS ONCOLÓGICOS SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE

Desde el punto de vista oncológico la utilización de nuevas técnicas mínimamente invasivas como la VATS no debe reducir las garantías de la calidad oncológica de la resección. **(144)** La aplicación de nuevas técnicas debe seguir los mismos principios oncológicos y además, a ser posible, ofrecernos una reducción en la morbilidad asociada.

Diferentes autores respaldan que puede existir un mayor índice de recidiva en los casos intervenidos por VATS fundamentalmente por dos razones: **(145)**

- La excesiva manipulación del tumor debido a la reducción del campo operatorio, que puede provocar roturas capsulares especialmente en tumores de gran tamaño.
- La exéresis de la pieza por incisiones pequeñas debe ser cuidadosa dado que puede producir compresiones del tumor, rotura capsular y como consecuencia diseminación tumoral.

Nuestros resultados no concuerdan con dichas afirmaciones críticas con respecto a la VATS. Observamos que durante el seguimiento, más de un 40% de los pacientes intervenidos por esternotomía presentaron recidiva local o a distancia mientras que en los pacientes intervenidos por VATS fue del 0%.

La primera razón que podemos asociar a la diferencia de los resultados oncológicos es que los tumores intervenidos mediante VATS correspondían a tumores con un tamaño menor. Sin embargo, analizando los resultados observamos que no existen diferencias en cuanto al TNM patológico en ambos grupos.

Las causas que pueden explicar esta diferencia probablemente son múltiples, pero debemos destacar las siguientes:

1. Tras la actualización en la clasificación de la OMS publicada en 2015 todos los tumores tímicos pasan a ser considerados **tumores malignos**. **(4)** Esto nos hizo cambiar el enfoque global

del diagnóstico y tratamiento de estos tumores, en especial en lo que respecta al tratamiento quirúrgico. Años atrás, la errónea definición cómo tumores benignos hacía que no se planteara una cirugía de máximos, ofreciendo en muchas ocasiones resecciones del timo, probablemente subóptimas desde el punto de vista oncológico.

Actualmente, sabemos que uno de los principales factores pronóstico es la adquisición de una resección completa durante la cirugía. Las exéresis en bloque del tumor con estructuras potencialmente infiltradas se consideran el mínimo aceptado de cara a evitar un tratamiento subóptimo.

Debido a la baja prevalencia de estos tumores y su cambio de enfoque, se ha fortalecido la idea de creación de bases de datos homogéneas, multicéntricas y de carácter internacional, como la propuesta en el año 2010 por el grupo ITMIG **(18)**, con el objetivo de ayudarnos a reorientar los protocolos diagnóstico-terapéuticos de estos tumores. La base de datos del ITMIG ha pasado a ser catalogado como la base de datos específica de tumores tímicos más extensa a nivel mundial con más de 10.800 casos registrados.

Hasta no hace demasiados años la valoración en cuanto a su tratamiento no pasaba por un comité multidisciplinar, dividiendo únicamente su tratamiento en cirugía si eran potencialmente resecables o tratamiento oncológico en caso de irreseabilidad. Actualmente, sabemos que debemos ser estrictos en su diagnóstico y estudio de extensión preoperatorio y ser concedores de que, en algunos casos, en el tratamiento jugarán un papel importante además de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia.

Esto pone de manifiesto la necesidad de disponer de unidades de referencia con comités multidisciplinarios específicos, liderados por profesionales con experiencia en su diagnóstico y tratamiento, tal como queda reflejado en las guías publicadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). **(146,147)**

2. A pesar de ser considerados tumores malignos, son tumores de crecimiento lento debido a su peculiar biología. Este hecho explica que el seguimiento debe ser más largo que otros tipos histológicos. Se recomienda un seguimiento de 10 años para considerar que las posibilidades de recidiva local o a distancia se han reducido al mínimo.

Teniendo en cuenta este factor, el seguimiento de nuestra serie prospectiva no ha llegado al mínimo recomendado ya que el primer caso intervenido por VATS se realizó en 2017. Por tanto,

será preciso continuar el estudio para corroborar las tasas observadas de recidiva en nuestra serie VATS.

Siendo conscientes de las limitaciones de la población estudiada, los resultados obtenidos en nuestro estudio nos permiten afirmar que, en nuestra experiencia, la timectomía VATS es una técnica segura que se asocia a una reducción de la morbilidad postoperatoria respecto a la esternotomía. Podemos afirmar que, en nuestro grupo de trabajo, es seguro y eficaz continuar realizando la timectomía mediante técnicas mínimamente invasivas.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

8.1 DERIVADAS DE LOS OBJETIVOS PRIMARIOS

- La timectomía VATS presenta una menor tasa de complicaciones intra y postoperatorias, menor morbilidad y reducción de la estancia postoperatoria respecto a la timectomía por esternotomía.
- La timectomía VATS tiene un impacto favorable en la sintomatología de la MG.
- Los pacientes con MG intervenidos mediante esternotomía presentan una mayor debilidad muscular postoperatoria que los intervenidos por VATS.
- Los pacientes con MG intervenidos mediante VATS presentan un mejor control de la sintomatología miasténica a largo plazo que los intervenidos por esternotomía.
- Dichos resultados refuerzan el continuar realizando la timectomía por técnicas mínimamente invasivas dada su superioridad en nuestra serie, así como promover las mejoras de los programas de cuidado perioperatorio.

8.2 DERIVADAS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Se ha identificado como factor predictor favorable en cuanto a la mejoría clínica, la presencia de hiperplasia tímica en el estudio anatomopatológico definitivo. Atendiendo a este resultado, la hiperplasia tímica diagnosticada por TC debería servir como criterio de selección a la hora de indicar la timectomía en un paciente con MG.
- La presencia de tumor tímico es un factor predictor negativo para la evolución clínica de la MG.
- Las tasas de recidiva local y a distancia en los pacientes intervenidos mediante VATS son menores respecto a la esternotomía.

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

- La baja prevalencia tanto de la MG como de los tumores primarios de la glándula tímica es una limitación del estudio.
- La no homogeneidad de la serie es una limitación sobrevenida por la inevitable incorporación de nuevas vías de abordaje quirúrgico, el cambio de enfoque global en cuanto al tratamiento tanto de la MG como de los tumores tímicos y a la mejora en los últimos años de las curas perioperatorias. Los tres factores pueden influir de forma independiente a los resultados extraídos.
- Los resultados oncológicos de la timectomía VATS deben interpretarse con cautela debido a que este tipo de tumores precisan de un largo seguimiento debido a su biología tan característica.

En el futuro...

... debemos aumentar el número de ensayos randomizados con grupos homogéneos de pacientes que nos permitan mejorar el conocimiento de ambas patologías dentro de la sociedad médica. Esto dará lugar a un mejor manejo diagnóstico terapéutico y en una fase temprana de la enfermedad. Para conseguir este objetivo es necesaria la creación de grupos de referencia, multicéntricos e internacionales que permitan la creación de bases datos de un mayor número de pacientes.

... las líneas de trabajo deben ir enfocadas a la investigación tanto dentro del ámbito experimental como clínico (diagnóstico y terapéutico). La elección de la vía de abordaje quirúrgica es simplemente un pequeño grano de arena en una inmensa playa de desconocimiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFIA

1. Miller JF. Immunological function of the thymus. *Lancet*. 1961;2(7205):748-749. doi:10.1016/S0140-6736(61)90693-6.
2. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol*. 2014;14(6):377-391. doi:10.1038/nri3667.
3. Trujillo-Reyes JC, Martínez-Téllez E, Belda-Sanchis J. Thymoma. A Systemic Disease? *Arch Bronconeumol*. 2019;55(5):235-236. doi:10.1016/j.arbres.2018.03.014.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2015.
5. Sonett JR, Jaretzki A 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:315-328. doi:10.1196/annals.1405.004.
6. Skeie G.O, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x.
7. Wolfe G, Kaminiski H, Aban I, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(6):511-522. doi:10.1056/NEJMoa1602489.
8. Skandalakis JE, Gray SW, Todd NW. Pharynx and its derivatives. In: Skandalakis JE, Gray SW (eds). *Embryology for Surgeons*. 2nd ed. Baltimore:Williams & Wilkins, 1994.
9. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. UK/USA Churchill Livingstone/Gower Medical Publishing.1985.
10. Siachoque MH, Valero O, Iglesias GA. Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿cómo discriminar entre lo propio y lo extraño? *Rev Colom Reumatol*. 2013;20(4):237-249. DOI: 10.1016/S0121-8123(13)70138-5.
11. Sharp JG, Crouse DA, Purtilo DT. Ontogeny and regulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(12):1106-1113.
12. Suster S, Moran CA. Problem areas and inconsistencies in the WHO classification of thymoma. *Semin Diagn Pathol*. 2005;22(3):188-197. doi:10.1053/j.semdp.2006.02.004.
13. WHO Classification of tumours editorial board. *Thoracic Tumours*. 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2021.
14. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology & Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: International Agency for Research on Cancer;2004.
15. Marx A, Ströbel P, Badve SS, Chalabreysse L, Chan JK, Chen G, et al. ITMIG consensus statement on the use of the WHO histological classification of thymoma and thymic carcinoma: refined definitions, histological criteria, and reporting. *J Thorac Oncol*. 2014;9(5):596-611. doi: 10.1097/JTO.000000000000154. PMID: 24722150.
16. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of Thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer*. 1981;48:2485-2492.
17. Weissferdt A, Kalhor N, Bishop JA, Jang SJ, Ro J, Petersson F, et al. Thymoma: a clinicopathological correlation of 1470 cases. *Hum Pathol*. 2018;73:7-15. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.018.
18. Dettnerbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which way is up? Policies and

- procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *J Thorac Oncol.* 2011;6(7 Suppl 3):S1730-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31821ea567.
19. Oramas DM, Moran CA. Thymoma: Challenges and Pitfalls in Biopsy Interpretation. *Adv Anat Pathol.* 2021;28(5):291-297. doi:10.1097/PAP.0000000000000310.
20. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10 Suppl 4):S260-S265. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f1f62d.
21. Detterbeck FC. Evaluation and treatment of stage I and II thymoma. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10 Suppl 4):S318-S322. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f20dab.
22. Mittal MK, Sureka B, Sinha M, Mittal A, Thukral BB. Thymic masses: A radiological review. *S Afr J Rad* 2013;17(3):108-111. doi:10.7196/SAJR.874.
23. Benveniste MF, Rosado-de-Christenson ML, Sabloff BS, Moran CA, Swisher SG, Marom EM. Role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment of thymoma. *Radiographics.* 2011;31(7):1847-1863. doi:10.1148/rg.317115505.
24. Ahmad U. The eighth edition TNM stage classification for thymic tumors: What do I need to know? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(4):1524-1529. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.10.131.
25. Nicholson AG, Detterbeck FC, Marino M, Kim J, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the T Component for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2):S73-80. doi: 10.1097/JTO.0000000000000303.
26. Chiappetta M, Lococo F, Pogliani L, Sperduti I, Tabacco D, Bria E, et al. Masaoka-Koga and TNM Staging System in Thymic Epithelial Tumors: Prognostic Comparison and the Role of the Number of Involved Structures. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5254. doi: 10.3390/cancers13215254.
27. Treglia G, Spitilli MG, Calcagni ML, Giordano A. The role of nuclear medicine in the management of thymomas. *Ann Ital Chir.* 2007;78(5):371-374.
28. Tomita M, Ayabe T, Tsuchiya K, Nakamura K. Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Can Provide Useful Information for Differentiating Thymic Epithelial Tumors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(4):345-349. doi: 10.1055/s-0037-1604208.
29. Kageyama M, Seto H, Shimizu M, Nagayoshi T, Watanabe N, Kamei T, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of thymic carcinoma. *Radiat Med.* 1994;12(5):237-239.
30. Kaira K, Sunaga N, Ishizuka T, Shimizu K, Yamamoto N. The role of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thymic epithelial tumors. *Cancer Imaging.* 2011;11:195-201. doi: 10.1102/1470-7330.2011.0028.
31. Fukumoto K, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Kato K, et al. The utility of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in thymic epithelial tumours. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(6):e152-6. doi: 10.1093/ejcts/ezs527.
32. Zhao J, Wang H, Li Q. Value of 18F-FDG PET/computed tomography in predicting the simplified WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors. *Nucl Med Commun.* 2020;41(4):405-410. doi: 10.1097/MNM.0000000000001158. PMID: 32032191.
33. Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, Cafarotti S, Filosso P, Lococo F. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. *Lung Cancer.* 2014;86(1):5-13. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.08.008.

34. Ruffini E, Fang W, Guerrero F, Huang J, Okumura M, Kim DK, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Thymic Tumors Staging Project: The Impact of the Eighth Edition of the Union for International Cancer Control and American Joint Committee on Cancer TNM Stage Classification of Thymic Tumors. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):436-447. doi:10.1016/j.jtho.2019.11.013.
35. Riely GJ, Huang J. Induction therapy for locally advanced thymoma. *J Thorac Oncol.* 2010;5(10 Suppl 4):S323-6. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f20e90.
36. Detterbeck FC, Moran C, Huang J, Suster S, Walsh G, Kaiser L, et al. Which way is up? Policies and procedures for surgeons and pathologists regarding resection specimens of thymic malignancy. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2014;17(2):95-103. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2014.02.06.
37. Huang J, Detterbeck FC, Wang Z, Loehrer PJ Sr. Standard outcome measures for thymic malignancies. *J Thorac Oncol.* 2010 Dec;5(12):2017-23. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f13682.
38. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(1):327-34. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01595-2.
39. Zieliński M, Kuzdzał J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic "maximal" thymectomy--operative technique and early results. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):404-9; discussion 409-10. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.021.
40. Narm KS, Lee CY, Do YW, Jung HS, Byun GE, Lee JG, et al. Limited thymectomy as a potential alternative treatment option for early-stage thymoma: A multi-institutional propensity-matched study. *Lung Cancer.* 2016;101:22-27. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.06.021.
41. Kondo K, Van Schil P, Detterbeck FC, Okumura M, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG Thymic Epithelial Tumors Staging Project: proposals for the N and M components for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9 Suppl 2):S81-7. doi: 10.1097/JTO.0000000000000291.
42. Suda T, Sugimura H, Tochii D, Kihara M, Hattori Y. Single-port thymectomy through an infrasternal approach. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(1):334-336. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.047.
43. Mammana M, Comacchio GM, Dell'Amore A, Faccioli E, De Franceschi E, Rossi S, et al. Robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Mini-invasive Surg* 2020;4:37. doi: 10.20517/2574-1225.2020.24.
44. Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S, Fischer S. Thymomas: review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(6):1973-1980. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.12.095.
45. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(2):673-684. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.03.055.
46. Kondo K. Optimal therapy for thymoma. *J Med Invest.* 2008;55(1-2):17-28. doi: 10.2152/jmi.55.17.
47. Demirci S, Turhan K, Ozsan N, Yalman D, Cakan A, Cok G, et al. Prognostic factors for survival in patients with thymic epithelial tumors. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):153-157. doi: 10.1055/s-0030-1250657.
48. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Ichimiya Y, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(3):868-876. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.036.

49. Awad WI, Symmans PJ, Dussek JE. Awad WI, Symmans PJ, Dussek JE. Recurrence of stage I thymoma 32 years after total excision. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(6):2106-2108. doi: 10.1016/s0003-4975(98)01077-7.
50. Zhang H, Lu N, Wang M, Gu X, Zhang D. Postoperative radiotherapy for stage I thymoma: a prospective randomized trial in 29 cases. *Chin Med J.* 1999;112(2):136-138.
51. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, Jones BL, Robin TP, Sher DJ, et al. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(4):734-744. doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.002.
52. Forquer JA, Rong N, Fakiris AJ, Loehrer PJ Sr, Johnstone PA. Postoperative radiotherapy after surgical resection of thymoma: differing roles in localized and regional disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(2):440-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.016.
53. Boothe D, Orton A, Thorpe C, Kokeny K, Hitchcock YJ. Postoperative Radiotherapy in Locally Invasive Malignancies of the Thymus: Patterns of Care and Survival. *J Thorac Oncol.* 2016;11(12):2218-2226. doi: 10.1016/j.jtho.2016.07.032.
54. Rimner A, Yao X, Huang J, Antonicelli A, Ahmad U, Korst RJ, et al. Postoperative Radiation Therapy Is Associated with Longer Overall Survival in Completely Resected Stage II and III Thymoma-An Analysis of the International Thymic Malignancies Interest Group Retrospective Database. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):1785-1792. doi: 10.1016/j.jtho.2016.06.011.
55. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v40-55. doi: 10.1093/annonc/mdv277.
56. Rico M, Flamarique S, Casares C, García T, López M, Martínez M, et al. GOECP/SEOR radiotherapy guidelines for thymic epithelial tumours. *World J Clin Oncol.* 2021;12(4):195-216. doi: 10.5306/wjco.v12.i4.195.
57. Imbimbo M, Ottaviano M, Vitali M, Fabbri A, Leuzzi G, Fiore M, et al. Best practices for the management of thymic epithelial tumors: A position paper by the Italian collaborative group for ThYmic MalignanciEs (TYME). *Cancer Treat Rev.* 2018;71:76-87. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.10.001.
58. Falkson CB, Bezjak A, Darling G, Gregg R, Malthaner R, Maziak DE, et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J.Thorac.Oncol.* 2009;4(7):911-919. DOI: 10.1097/jto.0b013e3181a4b8e0.
59. Ruffini E, Van Raemdonck D, Detterbeck F, Rocco G, Thomas P, Venuta F, et al. Management of thymic tumors: a survey of current practice among members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol.* 2011;6(3):614-623. doi: 10.1097/JTO.0b013e318207cd74.
60. Weksler B, Shende M, Nason KS, Gallagher A, Ferson PF, Pennathur A. The role of adjuvant radiation therapy for resected stage III thymoma: A population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2012 Jun;93(6):1822-9.
61. 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):1641-1647. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.022.
62. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, Huang J, Antonicelli A, Filosso PL, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):95-100, 101.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.124.

63. Omasa M, Date H, Sozu T, Sato T, Nagai K, Yokoi K, et al. Postoperative radiotherapy is effective for thymic carcinoma but not for thymoma in stage II and III thymic epithelial tumors: the Japanese Association for Research on the Thymus Database Study: PORT for Thymic Carcinoma and Thymoma. *Cancer*. 2015;121(7):1008-1016. doi: 10.1002/cncr.29166.
64. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 1997;15(9):3093-3099. doi: 10.1200/JCO.1997.15.9.3093.
65. Fan XW, Yang Y, Wang HB, Xu Y, Kang M, Xie LY, et al. Intensity Modulated Radiation Therapy Plus Etoposide/Cisplatin for Patients With Limited Advanced Unresectable Thymic Epithelial Tumors: A Prospective Phase 2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(1):98-105. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.12.045.
66. Hao XJ, Peng B, Zhou Z, Yang XQ. Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Thymoma and Thymic Carcinoma: Therapeutic Effect and Toxicity Assessment. *Sci Rep*. 2017;7(1):13549. doi: 10.1038/s41598-017-12909-z.
67. Ribet M, Voisin C, Pruvot FR, Ramon P, Dambon P. Lympho-epithelial thymomas. A retrospective study of 88 resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1988;2(4):261-4. doi: 10.1016/1010-7940(88)90081-4.
68. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1;34(28):3460-3473. doi: 10.1200/JCO.2016.68.6907.
69. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidias P, Liu G, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(1):36-44, 46.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.061.
70. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1113-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.05.013.
71. Fan C, Feng Q, Chen Y, Zhai Y, Zhou Z, Chen D, et al. Postoperative radiotherapy for completely resected Masaoka stage III thymoma: a retrospective study of 65 cases from a single institution. *Radiat Oncol*. 2013;8:199. doi: 10.1186/1748-717X-8-199.
72. Rosell L, Wihl J, Hagberg O, Ohlsson B, Nilbert M. Function, information, and contributions: An evaluation of national multidisciplinary team meetings for rare cancers. *Rare Tumors*. 2019;11:2036361319841696. doi: 10.1177/2036361319841696.
73. Girard N. Thymic epithelial tumours: from basic principles to individualised treatment strategies. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):75-87. doi: 10.1183/09059180.00007312.
74. Berghmans T, Durieux V, Holbrechts S, Jungels C, Lafitte J, Meert A, et al. Systemic treatments for thymoma and thymic carcinoma: A systematic review. *Lung Cancer*. 2018;126:25-31. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.10.018.
75. Radovich M, Pickering CR, Felau I, Ha G, Zhang H, Jo H, et al. The Integrated Genomic Landscape of Thymic Epithelial Tumors. *Cancer Cell*. 2018;33(2):244-258.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.003.
76. Ross JS, Vanden Borre P, Almog N, Schrock AB, Chung J, Vergilio J, et al. Comprehensive genomic profiling (CGP) of thymic gland carcinomas. *Ann Oncol*. 2017;28:v595-v596. doi:10.1093/annonc/mdx391.

77. Rosenow EC III, Hurley BT. Disorders of the thymus: a review. *Arch Intern Med*. 1984;144:763-770.
78. Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *J Thorac Oncol*. 2015;10(2):367-372. doi: 10.1097/JTO.0000000000000393.
79. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):413-427. doi: 10.3109/08916930903555935.
80. Sharp JG, Crouse DA, Purtilo DT. Ontogeny and regulation of the immune system. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111:1106-13.
81. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, et al. The spectrum of diseases associated with thymoma: coincidence or syndrome? *Arch Intern Med*. 1974;134:374-379.
82. Krantz SB, Dessypris EN. Pure red cell aplasia. *Hematology*. 1985;2:229-51.
83. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-2581. doi: 10.1056/NEJMra1602678.
84. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(5):459-465. doi: 10.1097/WCO.0b013e328364c079.
85. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-490. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8.
86. Willis T. *De anima Brutorum*. Oxford 1672. In: Pordage, S. (Trad). *Two Discourses Concerning the soul of brutes*. Londres, 1683.
87. Oppenheim H. Ueber einen fall von chronischer progressive bulbar paralyse ohne anatomischen Befund. *Virchows Arch fur Patologische Anatomie und Physiologie*. 1887;180:522-530.
88. Goldflam, S.: Ueber einem scheinbar heilbaren bulbarparalytisehen Symptomencomplex mit Beteiligung der Extremitaten, *Deutsche Ztsehr. f. Nerven*. 4:312, 1893.
89. Aragonès JM, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummy A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003;60(6):1024-1026. doi: 10.1212/01.wnl.0000050461.05432.c5.
90. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014;52:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.
91. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MAM, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis- Pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):353-370. doi: 10.3109/08916930903555943.
92. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, Assembly, Maturation and Maintenance of a Postsynaptic Apparatus. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(11):791-805. doi: 10.1038/35097557.
93. Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronk A. Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(7):601-610. doi: 10.1136/jnnp.43.7.601. PMID: 6249894; PMCID: PMC490627.

94. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med.* 1978;298(20):1116-1122. doi: 10.1056/NEJM197805182982004.
95. Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations. *Ann Neurol.* 1981;10(1):437-447.
96. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126(Pt 10):2304-2311. doi: 10.1093/brain/awg223.
97. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain.* 2012;135(4):1081-1101. doi: 10.1093/brain/aws025.
98. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001;7(3):365-368. doi: 10.1038/85520.
99. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(51):20783-20788. doi: 10.1073/pnas.1313944110.
100. Díaz Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189-193. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182407982.
101. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011;69(2):418-22. doi: 10.1002/ana.22312.
102. Ramos- Fransi A, Rojas- García R, Segovia S, Márquez Infante C, Pardo J, Coll-Cantí J, et al. Myasthenia gravis: Descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. *Eur J Neurol.* 2015;22(7):1056-1061. doi: 10.1111/ene.12703.
103. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:474512. doi: 10.4061/2011/474512.
104. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Brill V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia Gravis. *Neurology.* 2011;76(23):2017-2023. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
105. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 1992;32(1):37-43. doi: 10.1159/000116785.
106. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol.* 1988;235(8):449-453. doi: 10.1007/BF00314245.

107. Ramanujam R, Pirksanen R, Ramanujan S, Hammarström L. Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to Myasthenia Gravis. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(2):129-136. doi: <https://doi.org/10.1375/twin.14.2.129>
108. Avidan N, Le Panse R, Berrih-Aknin S, Miller A. *J Autoimmun.* 2014;52:146-153. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001.
109. Von Boehmer H, Kisielow P. Lymphocyte lineage commitment: instruction versus selection. *Cell.* 1993;73(2):207-208. doi: 10.1016/0092-8674(93)90220-k.
110. Castleman B, Norris EH. The pathology of the thymus in myasthenia gravis; a study of 35 cases. *Medicine (Baltimore).* 1949;28(1):27-58. doi: 10.1097/00005792-194902000-00002.
111. Kirchner T, Tzartos S, Hoppe F, Schalke B, Wekerle H, Müller-Hermelink HK. Pathogenesis of myasthenia gravis. Acetylcholine receptor-related antigenic determinants in tumor-free thymuses and thymic epithelial tumors. *Am J Pathol.* 1988;130(2):268-280.
112. Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: A clinical update. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(4):350-358. doi: 10.1007/s11912-012-0246-8.
113. Scarpino S, Di Napoli A, Stoppacciaro A, Antonelli M, Pillozzi E, Chiarle R, et al. Expression of autoimmune regulator gene (AIRE) and T regulatory cells in human thymomas. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):504-512. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03442.x.
114. Schumacher CH, Roth P. Thymectomy bei einem Fall von morbus Basedowi mit myasthenie. *Mitteilungen Grenzgebieten Med Chir.* 1912;25:746-65.
115. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al. Myasthenia Gravis and tumours of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg.* 1939;110:554-561.
116. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia: Report of 20 cases. *J Thorac Surg.* 1944;13:316-336.
117. Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Br J Surg.* 1946;33:201-214. doi: 10.1002/bjs.18003313102.
118. Clagett OT, Eaton LM. Surgical treatment of myasthenia gravis. *J Thorac Surg* 1947;16:62-80.
119. Keynes. Surgery of the thymus gland. Second (and third) thoughts. *Lancet.* 1954;266(6824):1197-1202. doi: 10.1016/s0140-6736(54)92441-1.
120. Eaton LM, Clagett OT. Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am J Med.* 1955;19(5):703-717. doi: 10.1016/s0002-9343(55)80012-5.
121. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis. Review of a twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med.* 1971;38(6):497-537.
122. Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest.* 1959;36:343-352. doi: 10.1378/chest.36.4.343.

123. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft JB, Fagerstrom RP, Pozner J, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg.* 1987;206(1):79-88. doi: 10.1097/0000658-198707000-00013.
124. Muckler VC, O'Brien JM, Matson SE, Rice AN. Perianesthetic Implications and Considerations for Myasthenia Gravis. *J Perianesth Nurs.* 2019;34(1):4-15. doi: 10.1016/j.jopan.2018.03.009.
125. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci.* 2003;212(1-2):31-36. doi: 10.1016/s0022-510x(03)00087-x.
126. Salim EF. Role of VATS in thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *J Egypt Soc Cardiothorac Surg.* 2018;26:205-11. <https://doi.org/10.1016/j.jescts.2018.05.001>.
127. Granone P, Margaritora S, Cesario A, Galetta D. Thymectomy in myasthenia gravis via video-assisted infra-mammary cosmetic incision. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15:861-863.
128. Wright GM, Barnett S, Clarke CP. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Intern Med J.* 2002;32(8):367-371. doi:10.1046/j.1445-5994.2002.00251.x.
129. Ye B, Tantai JCh, Ge XX, Li W, Feng J, Cheng M, et al. Surgical techniques for early-stage thymoma: Video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1599-603. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.053>.
130. Liu, Tom J, MD; Lin, Mong-wei, MD; Hsieh, Min-shu, MD; Kao, Ming-wei, MD; Chen, Ke-cheng, MD, et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgical Thymectomy to Treat Early Thymoma: A Comparison with the Conventional Transsternal Approach. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1): 322-328. DOI 10.1245/s10434-013-3228-7.
131. Yang Y, Dong J, Huang Y. Thoracoscopic thymectomy versus open thymectomy for the treatment of thymoma: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(11):1720-1728. doi:10.1016/j.ejso.2016.03.029
132. Qi K, Wang B, Wang B, Zhang LB, Chu XY. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2016;116(5):282-288. doi:10.1080/00015458.2016.1176419.
133. Jurado J, Javidfar J, Newmark A, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(3):974-982. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.097.
134. Orsini B, Santelmo N, Pages PB, et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50(3):418-422. doi:10.1093/ejcts/ezw064.
135. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc.* 2008;22(11):2470-2477. doi:10.1007/s00464-008-9794-2.

136. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(1):7-15. doi:10.1212/wnl.55.1.7.
137. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD008111. Published 2013 Oct 14. doi:10.1002/14651858.CD008111.pub2.
138. Kaufman AJ, Palatt J, Sivak M, Raimondi P, Lee DS, Wolf A, et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Complete Stable Remission and Associated Prognostic Factors in Over 1000 Cases. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):561-568. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.04.002.
139. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
140. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):259-268. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30392-2.
141. Evoli A, Meacci E. An update on thymectomy in myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(9):823-833. doi:10.1080/14737175.2019.1600404.
142. Raja SM, Guptill JT, McConnell A, Al-Khalidi HR, Hartwig MG, Klapper JA. Perioperative Outcomes of Thymectomy in Myasthenia Gravis: A Thoracic Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(3):904-910. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.06.071.
143. Liu W, Tong T, Ji Z, Zhang Z. Long-term prognostic analysis of thymectomized patients with myasthenia gravis. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(2):235-237. doi:10.3901/jme.2002.sup.235.
144. Rakovich G, Deslauriers J. Video-assisted and minimally-invasive open chest surgery for the treatment of mediastinal tumors and masses. *J Vis Surg*. 2017;3:25. doi:10.21037/jovs.2017.01.01.
145. Chao YK, Liu YH, Hsieh MJ, Wu YC, Chen TP, Lu MS, et al. Long-term outcomes after thoracoscopic resection of stage I and II thymoma: a propensity-matched study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1371-6. doi: 10.1245/s10434-014-4068-9.
146. Billè A, Bilkhu R, Benedetti G, Lucchese G. Improving outcomes of surgery in advanced infiltrative thymic tumours: the benefits of multidisciplinary approach. *Tumori*. 2021;22:3008916211023154. doi: 10.1177/03008916211023154.
147. National Comprehensive Cancer Network. Thymomas and thymic carcinomas (Version 1.2022). <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1469>