

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN NEOPLASIAS EPITELIALES DE TIMO

AGUSTÍN BUERO¹, DOMINGO J. CHIMONDEGUY¹, RODOLFO AUVIEUX¹,
ARIEL N. TCHERCANSKY¹, LEONARDO G. PANKL¹, GUSTAVO A. LYONS¹,
FABIO M. GONZALEZ², LUCIANA LEON CEJAS², RICARDO REISIN², JULIÁN MÉNDEZ³

¹Servicio de Cirugía Torácica, ²Servicio de Neurología, ³Servicio de Patología,
Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Resumen Las neoplasias epiteliales del timo (NET) son tumores infrecuentes. El manejo inicial de las mismas se basa en el análisis de la reseccabilidad del tumor en los estudios por imágenes, siendo la resección completa el tratamiento estándar para cualquier estadio. El objetivo principal fue evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de NET sometidos a tratamiento quirúrgico. El objetivo secundario fue comparar la supervivencia global de acuerdo al tipo de resección quirúrgica, el estadio de Masaoka-Koga y subtipo histológico. Estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital Británico de Buenos Aires desde 2004 a 2020. Se incluyeron 42 pacientes operados de tumores en mediastino anterior con diagnóstico histopatológico definitivo de NET. Treinta y nueve eran timomas y 3 carcinomas tímicos. La cirugía realizada en todos los pacientes fue una timectomía total. La mediana de seguimiento fue de 63.5 meses (RIQ 32-97.5). La supervivencia global estimada a los cinco y diez años fue del 87% (95% IC, 0.69-0.95) y 78% (95% IC, 0.5-0.92), respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad estimada a cinco y diez años fue del 90% (95% IC, 0.74-0.96). Los pacientes a los que se le realizó una resección completa y que tenían estadios tempranos de Masaoka-Koga presentaron una supervivencia global superior en comparación con las resecciones incompletas y estadios avanzados ($p = 0.0097$ y $p = 0.0028$, respectivamente). Al contar con un bajo número de pacientes en el grupo de carcinomas tímicos, no pudimos sacar conclusiones en cuanto a supervivencia entre éstos y los timomas.

Palabras clave: neoplasias epiteliales del timo, mediastino, supervivencia

Abstract *Outcomes of surgical treatment for thymic epithelial neoplasms.* Thymic epithelial tumors are a group of rare neoplasms of the mediastinum. When resectable, complete resection is considered the gold standard for any stage. The primary endpoint was to evaluate overall survival and disease-free survival of patients with thymus epithelial tumors who underwent surgical treatment. The secondary endpoint was to evaluate and compare the overall survival according to: resection type (complete vs. incomplete), Masaoka-Koga stage and tumor histology according to WHO classification. This is a descriptive observational study from January 2004 to December 2020, in which 42 patients with a postoperative histopathological diagnosis of thymic epithelial tumours were included. Thirty-nine were thymomas (92.9%) and 3 were thymic carcinomas (7.1%). In all patients a total thymectomy was performed. The median follow-up was 63.5 months (IQR 32-97.5). The estimated overall survival at five and ten years was 87% (95% CI, 0.69-0.95) and 78% (95% CI, 0.5-0.92), respectively. Estimated disease-free survival at five and ten years was 90% (95% CI, 0.74-0.96). Patients who underwent complete resection and with early Masaoka-Koga stages had superior overall survival compared to incomplete resections and advanced Masaoka-Koga stages ($p = 0.0097$ and $p = 0.0028$, respectively). We found no differences in terms of survival between histological subtypes due to a low number of patients in the thymic carcinoma group.

Key words: thymic epithelial neoplasms, mediastinum, survival

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- Las neoplasias epiteliales del timo (NET) son tumores infrecuentes con elevada supervivencia global tanto a 5 como a 10 años. Al no existir un sistema de estadificación clínica, la estrategia terapéutica se basa en la resecabilidad de la lesión, siendo la resección completa el tratamiento estándar para cualquier estadio.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- La experiencia de un único centro de Argentina con alto volumen de casos de enfermedad mediastinal mostró resultados similares a los publicados por las principales guías internacionales (supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad)

Las neoplasias epiteliales del timo (NET) representan el 20% de los tumores de mediastino. Su incidencia global en los EE.UU. es de 0.13 por 100000 personas-años. Posee una curva bimodal de presentación según la edad, con un pico entre los 30 y 40 años con mayor asociación a miastenia gravis (MG); y un segundo pico entre los 60 y 70 años con menor asociación. Son diagnosticados de forma incidental o a partir de síntomas locales o de síndromes paraneoplásicos. Suelen clasificarse de acuerdo a la extensión anatómica del tumor en cuatro estadios (Masaoka-Koga)^{1, 2} y según su composición celular predominante en seis subtipos histológicos (OMS)³. Recientemente se ha incorporado un sistema de estadificación para neoplasias tímicas publicado en la 8va edición del TNM de la asociación internacional para el estudio del cáncer de pulmón (IASLC)⁴. El manejo inicial de estas neoplasias se basa en el análisis de la resecabilidad de la lesión en los estudios por imágenes, siendo la resección completa (R0) el *gold standard* de tratamiento para cualquier estadio. El pronóstico y supervivencia de estos tumores depende de tres parámetros interdependientes: el tipo de resección quirúrgica (factor pronóstico más importante), la histología tumoral y la estadificación postoperatoria. Describimos nuestra experiencia en el tratamiento de los tumores epiteliales del timo que fueron sometidos a una cirugía resectiva. El objetivo principal fue evaluar la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con diagnóstico de neoplasias epiteliales del timo sometidos a tratamiento quirúrgico (cirugía con intención resectiva). El objetivo secundario fue evaluar y comparar la supervivencia global de acuerdo al tipo de resección quirúrgica realizada (R0 vs. R1/2), la estadificación postoperatoria de Masaoka-Koga (estadios iniciales vs. avanzados)^{1, 2} y la histología tumoral según la clasificación de la OMS (timoma vs. carcinoma tímico).

Materiales y métodos

Estudio observacional descriptivo realizado en el Hospital Británico de Buenos Aires desde enero de 2004 a diciembre de 2020. Se incluyeron pacientes operados de tumores de mediastino anterior con diagnóstico histopatológico definitivo de NET (timoma y carcinoma tímico). Los datos fueron recopilados retrospectivamente de la base de datos del Servicio de Cirugía Torácica. Los pacientes incluidos fueron estadificados preoperatoriamente mediante una tomografía axial computada de tórax (TC) con y sin contraste endovenoso. La resonancia magnética de tórax (cardiorresonancia dinámica) se reservó para aquellos en los que existían dudas sobre la resecabilidad tumoral por posible invasión a estructuras mediastínicas adyacentes. La PET-TC fue realizada en pacientes con sospecha de enfermedad avanzada. Para todos se solicitó, como parte de la evaluación prequirúrgica, marcadores tumorales para lesiones de mediastino anterior: anticuerpos anti receptor de acetilcolina (ACRA), lactato deshidrogenasa (LDH), subunidad beta de hormona gonadotropina coriónica humana (BHCG), alfa feto proteína (α FP) y β -2 microglobulina. Los pacientes con síntomas miasténicos y/o ACRA positivos fueron evaluados por el Servicio de Neurología. El diagnóstico de MG fue realizado acorde a los criterios de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*⁵, confirmado mediante exámenes neurofisiológicos (electromiograma de fibra única o estimulación repetitiva con caída en más del 10% en la amplitud motora luego de tren de estímulos), y/o inmunológicos (dosaje de ACRA AchR > 0.5), y/o respuesta favorable a anticolinesterásicos. En el estudio anatomopatológico, el subtipo histológico de neoplasia epitelial de timo se informó de acuerdo a la clasificación de la OMS del año 2004³ y la extensión tumoral de acuerdo a la clasificación de Masaoka-Koga^{1, 2}. Se indicó terapia adyuvante a todos los pacientes con resecciones incompletas (R1-R2), estadios avanzados de Masaoka-Koga (III-IV), y subtipos C de la OMS. La misma consistió en radioterapia \pm quimioterapia sistémica a base de platino. Los pacientes operados presentaban pruebas óptimas de función pulmonar, *performance status score* 0 y 1 de la clasificación de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) y no tenían contraindicación cardiológica. El seguimiento postoperatorio se realizó en conjunto con el Servicio de Oncología. El mismo consistió en una evaluación clínica y una tomografía de tórax con contraste endovenoso. Durante los primeros dos años cada seis meses y luego anualmente hasta cumplir los diez años de seguimiento. El lugar o sitio de recurrencia se clasificó de acuerdo a las categorías descriptas por el Grupo de Interés Internacional sobre Malignidad Tímica, *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG) (local: mediastino anterior o en los tejidos inmediatamente contiguos al timoma resecado; regional: recidiva intratorácica y a distancia: extratorácica y nódulos pulmonares intraparenquimatosos).

La supervivencia global se definió como el intervalo comprendido entre la cirugía resectiva de la neoplasia epitelial de timo hasta la fecha de última consulta u óbito. Se consideró supervivencia libre de enfermedad (SLE) como el intervalo entre la cirugía y la identificación tomográfica de recurrencia tumoral, confirmada histológicamente, u óbito relacionado a la neoplasia epitelial de timo.

El análisis de los datos se realizó utilizando el *software* estadístico SPSS 13.0. Todos los datos se presentan como mediana, media \pm desviación estándar o recuentos con porcentajes. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico.

El Comité de Ética del Hospital Británico de Buenos Aires desestimó tanto la aprobación del trabajo como la firma de un consentimiento informado por la naturaleza retrospectiva del mismo.

Resultados

En el período descrito se incluyeron un total de 42 pacientes operados con diagnóstico histopatológico de NET, de los cuales 39 eran timomas (92.9%) y 3 carcinomas tímicos (7.1%). Las características demográficas y clínicas se detallan en la Tabla 1. La edad media de presentación fue 59 ± 13 años, 24 eran mujeres y 18 hombres. Dieciséis pacientes (38%) tuvieron un síndrome paraneoplásico asociado al timoma que se correspondió con MG en 15 y aplasia eritrocitaria pura (AEP) en uno. De aquellos con MG, 13 presentaron positividad de ACRA, uno presentó positividad de ACRA y de anticuerpos contra la tirosina quinasa muscular (anti-MuSK) y uno fue doblemente seronegativo. De acuerdo a la clasificación de Osserman, la forma de presentación clínica de la miastenia fue: generalizada leve en 13 pacientes (Osserman IIa) y generalizada moderada en 2 (Osserman IIb). Si bien no contamos con el seguimiento a largo plazo requerido para evaluar correctamente la evolución de la MG, al año de

la cirugía estos pacientes no presentaron una evolución favorable de su enfermedad (mayor debilidad muscular y mayores dosis de corticoides).

Un paciente recibió terapia de inducción preoperatoria por presentar una lesión no resecable al momento del diagnóstico. La cirugía realizada en el total de los sujetos fue una timectomía total, 36 por vía trans-esternal, 3 a través de una *clamshell* o *hemclamshell* y 3 a través de un abordaje toracoscópico (VATS). Se logró una cirugía R0 en 38 pacientes (90.5%), R1 en 1 (2.4%) y R2 en 3 (7.1%). La distribución del estadio postoperatorio de acuerdo a la clasificación de Masaoka-Koga fue la siguiente: 21 (50%) pacientes correspondieron al estadio I, 14 (33.4%) al estadio II, 4 (9.5%) al estadio III y 3 (7.1%) al estadio IV. La distribución según la clasificación de la OMS fue: subtipo A3 pacientes (7.1%); subtipo AB14 (33.4%); subtipo B110 (23.8%); subtipo B27 pacientes (16.7%); subtipo B35 pacientes (11.9%) y subtipo C3 (7.1%). Diez (23.8%) recibieron terapia adyuvante de acuerdo a los criterios mencionados anteriormente (resecciones incompletas, estadios avanzados de Masaoka-Koga y subtipo histológico C de la OMS). La mayoría recibió únicamente radioterapia. La quimio-radioterapia se indicó cuando la resección fue R2 o en carcinomas tímicos con resección R1.

La mediana de seguimiento fue de 63.5 meses (RIQ 32-97.5). La supervivencia global estimada a los cinco y diez años del total de los pacientes fue del 87% (95% IC, 0.69-0.95) y 78% (95% IC, 0.5-0.92), respectivamente (Fig. 1). De acuerdo a los estadios de Masaoka-Koga, la supervivencia global estimada tanto a los cinco como a los diez años para los estadios iniciales fue del 92% [estadio I: 92.3% (95% IC, 0.68-0.98)-estadio II: 92.8% (95% IC, 0.69-0.98)]. Para los estadios avanzados (III/IV) la supervivencia global estimada a los cinco años fue del 53% (95% IC, 0.2-0.83) y del 0% a los diez años (Fig. 2) ($p = 0.0028$). Con respecto al tipo de resección realizada, la supervivencia global estimada a los cinco y diez años fue del 89% (95% IC, 0.73-0.96) para las resecciones completas (R0) y del 66% (95% IC, 0.26-0.91) y 0% respectivamente para las resecciones incompletas (R1-R2) ($p = 0.0097$) (Fig. 3). Finalmente, la supervivencia global estimada a los cinco y diez años de los timomas (A, AB, B1, B2, B3) fue del 89% (95% IC, 0.7-0.96) y 79% (95% IC, 0.5-0.93), respectivamente; mientras que para los carcinomas tímicos fue del 100% tanto para los 5 como 10 años ($p = 0.43$) (Fig. 4).

La supervivencia libre de enfermedad estimada a cinco y diez años fue del 90% (95% IC, 0.74-0.96) (Fig. 5). Tres pacientes presentaron recurrencia tumoral en el seguimiento postoperatorio. Todas fueron recurrencias regionales. Ninguno recibió tratamiento de inducción (neoadyuvancia) mientras que uno solo recibió terapia adyuvante con quimio-radioterapia (paciente 3). En los tres casos la recurrencia fue tratada de forma quirúrgica

TABLA 1.— Características clínico - demográficas

Características	Media \pm DE o total con porcentaje (%)
Edad (años)	59.5 \pm 13.2
Sexo	
Femenino	24 (57.1)
Masculino	18 (42.9)
NET	
Timoma	39 (92.9)
Carcinoma tímico	3 (7.1)
Sme paraneoplásico	
MG	15 (35.6)
AEP	1 (2.4)
Masaoka-Koga	
I	21 (50)
II	14 (33.4)
III	4 (9.5)
IV	3 (7.1)
Subtipo histológico OMS	
A	3 (7.1)
AB	14 (33.4)
B1	10 (23.8)
B2	7 (16.7)
B3	5 (11.9)
C	3 (7.1)
Tipo de resección	
R0	38 (90.5)
R1	1 (2.4)
R2	3 (7.1)

MG: miastenia gravis; AEP: aplasia eritrocitaria pura

Fig. 1.– Supervivencia global de los pacientes

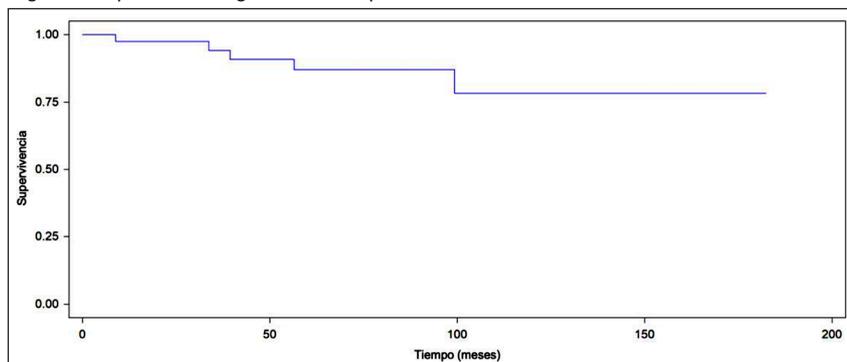


Fig. 2.– Supervivencia global de acuerdo a estadios de Masaoka-Koga

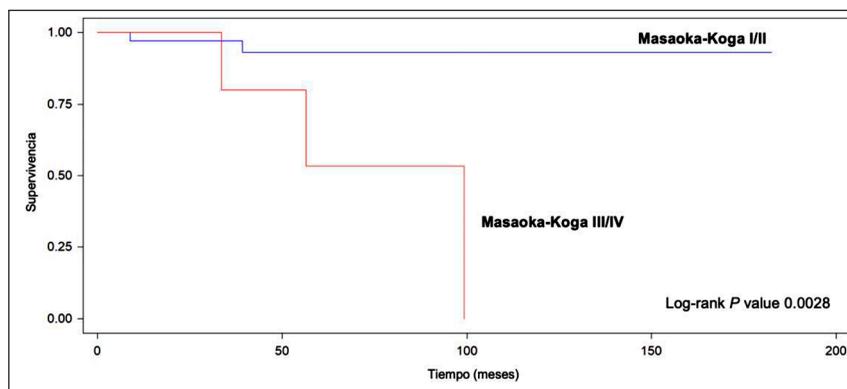
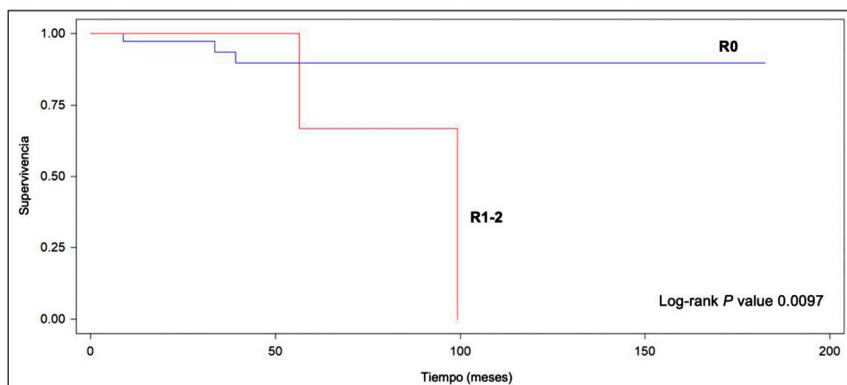


Fig. 3.– Supervivencia global de acuerdo al tipo de resección quirúrgica realizada



logrando una resección completa. El paciente con recurrencia ganglionar y pleural recibió además quimioterapia (etopósido/cisplatino) + radioterapia. Cinco pacientes fallecieron durante el seguimiento. Ningún óbito se relacionó con recurrencia/progresión de la neoplasia tímica.

Estos pacientes no fueron incluidos en el cálculo de supervivencia libre de enfermedad ya que no presentaban recurrencia de la enfermedad en el último control clínico y porque fallecieron por causas no relacionadas a la patología tímica.

Fig. 4.— Supervivencia global de acuerdo al subtipo histológico de la OMS

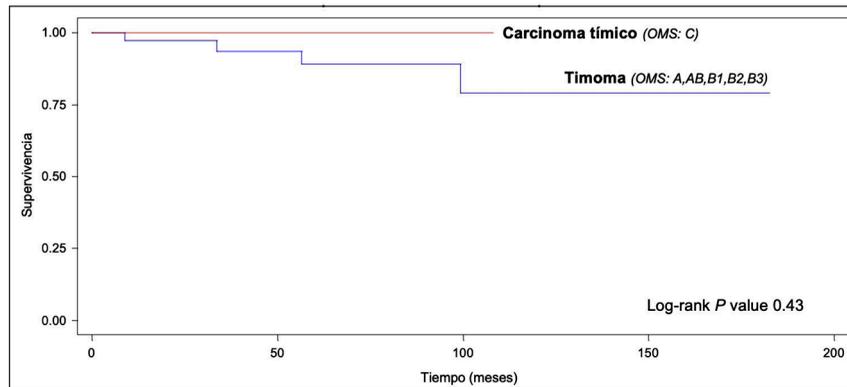


Fig. 5.— Supervivencia libre de enfermedad

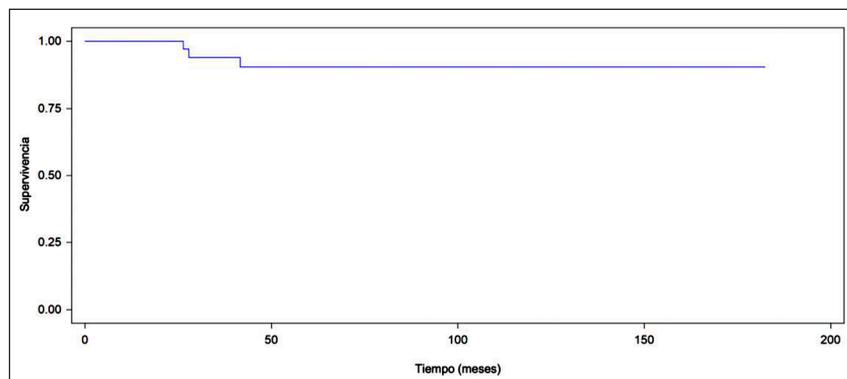


TABLA 2.— Características de los pacientes con recurrencia tumoral

Paciente	Edad	Sexo	Masaoka-Koga	Histología	Tipo de resección	SG (meses)	SLE (meses)	Lugar de recurrencia
1	50	F	IV	B2	R0	91.15	41.61	Pleural
2	39	M	IIB	B1	R1	64.52	27.93	Pleural y ganglionar
3	51	M	I	B1	R0	31.93	26.30	Pleural

SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad

Discusión

La correcta estadificación preoperatoria de las neoplasias epiteliales del timo es fundamental para el apropiado manejo de las mismas. Al no existir un sistema de estadificación clínica, la estrategia terapéutica se basa en la resecabilidad de la lesión. La clasificación clásica de Masaoka-Koga^{1,2}, a pesar de haber sido cuestionada por su creación a partir de una serie pequeña de pacientes,

persiste como el sistema de estadificación patológica con mayor aceptación a nivel mundial. Tal es así, que su uso es recomendado por el Grupo de Interés Internacional sobre Malignidad Tímica (ITMIG), con las modificaciones pertinentes realizadas por ellos. Cabe destacar que la mayoría de las conductas terapéuticas publicadas en las guías internacionales están basadas en los estadios de Masaoka-Koga. Recientemente se ha incorporado un sistema de estadificación para neoplasias tímicas,

basado en análisis de una base de datos internacional retrospectiva de más de 10 000 casos, publicado en la 8va edición del TNM de la IASLC⁴. Esta estadificación es más completa y prometedora ya que estudia la extensión tumoral de manera integral (tumor, ganglios y metástasis) pero deberá ser validada mediante la práctica clínica y publicaciones. Tanto el pronóstico como la supervivencia global de los tumores epiteliales de timo se correlaciona con los estadios de la clasificación de Masaoka-Koga. La supervivencia global e incidencia de recurrencia local a 10 años publicada por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)⁸ es del 84% y 0% para el estadio I, 83% y 8% para el estadio II, 70% y 29% para el estadio III, 42% y 71% para el estadio IVA; y 53% y 57% para el estadio IVB, respectivamente. En nuestro trabajo la supervivencia global a diez años fue del 92.3% para el estadio I, 92.8% para el estadio II y del 0% para estadios avanzados (III/IV).

Históricamente, la clasificación histológica utilizada con mayor aceptación, particularmente en Estados Unidos, fue la propuesta por Bernatz y col.⁷ de la Clínica Mayo. Además de esta clasificación, fueron descritas otras que, al igual que la anterior, no tuvieron aceptación universal. Al no existir un consenso global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunió a un panel de expertos y, después de muchos años de deliberación, presentaron su propuesta final para la clasificación histopatológica de las neoplasias epiteliales tímicas en 1999⁸. En un estudio publicado por Okomura y col.⁹ informaron que los pacientes con timomas A, AB, B1, B2 y B3 presentaron una supervivencia a 20 años del 100%, 87%, 91%, 59% y 36% respectivamente. En el análisis multivariado, la clasificación de la OMS se presentó como factor independiente de pronóstico. En nuestro trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la supervivencia global estimada a 5 y 10 años entre los timomas vs. carcinomas tímicos ya que, en este último grupo, contábamos con un bajo número de pacientes.

El tipo de cirugía que recomiendan las principales guías internacionales para los tumores epiteliales del timo, tanto para los estadios iniciales como para la enfermedad resecable, es la timectomía total (resección de la lesión más la resección completa de la glándula tímica)^{6, 10}. Esta recomendación no se basa únicamente en criterios oncológicos, sino que también por la existencia, en algunos casos, de focos de lesión o tejido tímico multifocal que predispondría a la aparición de MG postoperatoria y/o recurrencia local. Si bien los resultados publicados por estudios retrospectivos recientes son alentadores a favor de la timectomía limitada (timomectomía) en pacientes con estadios tempranos, informando cifras de supervivencia y recurrencia local similares a las publicadas para las timectomías totales, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados que demuestren que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de resección. Al momento existe un solo estudio prospectivo

aleatorizado publicado por la Asociación Japonesa para la Investigación del Timo (JART) a favor de la timomectomía que presenta ciertas limitaciones (bajo número de pacientes incluidos e insuficiente seguimiento a largo plazo) como para poder recomendar la efectividad de las resecciones limitadas en las NET¹¹.

En la guía de tumores tímicos publicada por la ESMO recomiendan que el abordaje quirúrgico estándar en la enfermedad resecable debe ser la esternotomía (Grado IV, nivel A)⁶. Sin embargo, reconocen que los abordajes miniinvasivos son una opción válida para estadios iniciales (I y II) en manos de cirujanos entrenados^{6, 12-16}. Nosotros habitualmente utilizamos una variante de la esternotomía media. La realizamos de forma parcial y con dos prolongaciones inferiores (forma de "Y" invertida). Existen varios metaanálisis, revisiones sistemáticas y series retrospectivas en donde compararan abordajes abiertos vs. mini-invasivos para timectomías totales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en calidad de resección quirúrgica (R0), recurrencia local, supervivencia y complicaciones postoperatorias¹⁷⁻¹⁹. Si bien en nuestra serie, la mayoría de los pacientes (92.9%) fueron operados a través de un abordaje abierto, en los últimos años introdujimos la videotoracoscopia para el tratamiento de los tumores epiteliales de timo, especialmente para aquellos pacientes que no presentaban síntomas miasténicos y tenían anticuerpos negativos, obteniendo resultados similares al abordaje abierto tanto en el acto operatorio (calidad resectiva) como en el seguimiento (supervivencia y recurrencia).

Los timomas frecuentemente se asocian a trastornos autoinmunes. La entidad más frecuente es la MG, pudiendo asociarse hasta en un 45% de los casos. En su patogenia están involucrados varios anticuerpos cuya medición sérica posee implicancias diagnósticas y terapéuticas (ACRA, MUSK). Los subtipos histológicos que se asocian con mayor frecuencia a este síndrome paraneoplásico son los B1, B2 y B3⁶. En nuestra serie 16 pacientes (38%) presentaron un trastorno autoinmune asociado, de los cuales 15 (35.6%) presentaron MG y 1 (2.4%) AEP. El 73% de aquellos con MG tenían alguno de los subtipos histológicos mencionados anteriormente (B1: 5, B2: 3, B3:3).

En conclusión, las neoplasias epiteliales del timo son tumores infrecuentes y de buen pronóstico, con una supervivencia global a 5 y 10 años elevada. El correcto estudio preoperatorio es fundamental para el manejo de los mismos ya que la estrategia terapéutica inicial se basa en la resecabilidad de la lesión. Los pacientes con resecciones completas (R0) y con estadios iniciales de la clasificación de Masaoka-Koga (EI/II) presentan una mayor supervivencia global, la cual es estadísticamente significativa en comparación con resecciones incompletas (R1/2) y estadios avanzados de Masaoka-Koga. Al contar con un bajo número de pacientes en el grupo de carcino-

mas tímicos (OMS C), no podemos sacar conclusiones en cuanto a supervivencia entre éstos y los timomas.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- 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.
- Koga K, Matsuno Y, Noguchi M, et al. A review of 79 thymomas: modification of staging system and reappraisal of conventional division into invasive and non-invasive thymoma. *Pathol Int* 1994; 44: 359-67.
- Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1240-2.
- Detterbeck FC, Stratton K, Giroux D, et al. The IASLC/ITMIG thymic epithelial tumors staging project: proposal for an evidence-based stage classification system for the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2014; 9 (Suppl 2): S65-72.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, 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: 327-34
- Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2015; 26 (Suppl 5): v40-55.
- Bernatz PE, Harrison EG, Claggett OT. Thymoma: a clinicopathologic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 42: 424-44.
- Rosai J. Histological typing of tumors of the thymus. (WHO World Health Organization International histological classification of tumors). 2nd edition. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg* 1999; DOI 10.1007/978-3-642-60157-6.
- Okumura M, Otha M, Tateyama H, et al. The world health organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients. *Cancer* 2002; 94: 624-32.
- NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Thymomas and thymic carcinomas, Version 1.2021 - December 4, 2020. En: https://www.nccn.org/guidelines/category_1; consultado octubre 2021.
- Yano M, Fujii Y, Yoshida J, et al. A phase II study of partial and subtotal thymectomy for thymoma (JART02). *World J Surg* 2017; 41: 2033-8.
- Friedant AJ, Handorf EA, Su S, Scott WJ. Minimally invasive versus open thymectomy for thymic malignancies: systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 30-8.
- Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg* 2016; 5: 1-9.
- Agatsuma H, Yoshida K, Yoshino I, et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy versus sternotomy thymectomy in patients with thymoma. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 1047-53.
- Youssef SJ, Louie BE, Farivar AS, Blitz M, Aye RW, Valières E. Comparison of open and minimally invasive thymectomies at a single institution. *Am J Surg* 2010; 199: 589-93.
- Toker A, Sonett J, Zielinski M, Rea F, Tomulescu V, Detterbeck FC. Standard terms, definitions, and policies for minimally invasive resection of thymoma. *J Thorac Oncol* 2011; 7 (Suppl 3): S1739-42.
- Tseng YC, Hsieh CC, Huang HY, et al. Is thymectomy necessary in nonmyasthenic patients with early thymoma? *J Thorac Oncol* 2013; 8: 952-8.
- Onuki T, Ishikawa S, Iguchi K, et al. Limited thymectomy for stage I or II thymomas. *Lung Cancer* 2010; 68: 460-5.
- Nakagawa K, Yokoi K, Nakajima J, et al. Is thymectomy alone appropriate for stage I (T1N0M0) thymoma? Results of a propensity-score analysis. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 520-6.