

# Avaliação Retrospectiva do Tratamento e Sobrevida dos Pacientes com Neoplasia Maligna do Timo no Instituto Nacional de Câncer (INCA)

## *Retrospective Analysis of Thymic Neoplasms Treated at the Instituto Nacional de Câncer*

Baldotto CS<sup>1</sup>, Siqueira M<sup>2</sup>, Dutra JG<sup>3</sup>.

Instituto Nacional de Câncer - INCA

### Resumo

Timoma e carcinoma tímico são neoplasias raras em todo o mundo. A maior parte dos dados publicados são estudos retrospectivos de instituições de grande porte e referência em tratamento oncológico. Este estudo teve como objetivo traçar o perfil desta população no Instituto Nacional de Câncer (INCA), através da análise retrospectiva dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de timoma ou carcinoma tímico, atendidos no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2007. Foram analisados 43 pacientes no período. Evidenciamos características clínicas, formas de tratamento e taxas de sobrevida semelhantes aos da literatura vigente. Nossos dados, em um período de 12 anos, contemplam um número de casos representativo para a raridade destas patologias. Os resultados demonstram a necessidade de investigação de novas terapias para melhorar o prognóstico da doença avançada.

### Unitermos

Timoma, carcinoma tímico, epidemiologia.

### Abstract

Thymic neoplasms are rare diseases. Most of the published data consist of retrospective reviews from large institutions. This study aimed to evaluate clinical outcomes and clinical pathologic features for thymic malignancies treated at the Instituto Nacional de Câncer (INCA). A retrospective review of patients medical records was performed between January 1996 and December 2007. A total of 43 patients were included. Clinical characteristics, treatment features and survival rates were all similar to the ones reported previously in the literature. Our results, in a 12-year-period, show a representative amount of cases and the poor overall survival for advanced disease suggests the need for new strategies to improve outcomes.

### Key Words

Thymoma, thymic carcinoma, epidemiology.

### INTRODUÇÃO

Neoplasias do timo são doenças raras que contribuem com menos de 1% de todas as neoplasias no adulto e sua incidência é de um a cinco casos por milhão de pessoas por ano.<sup>1</sup> O timoma representa cerca de 30% das neoplasias do mediastino anterior em adultos e o carcinoma tímico menos de 5%.<sup>2, 3</sup> Afetam homens e

mulheres de idade entre 40 a 60 anos, com uma leve predominância nos homens. Não há fatores de risco reconhecidos, porém alguns estudos sugerem associação com exposição prévia a radioterapia e infecção pelo vírus Epstein-Barr.<sup>4, 5</sup>

Há poucos dados na literatura sobre estas neoplasias. A maior parte dos trabalhos publicados são estudos retrospectivos de instituições de grande porte e referência em tratamento oncológico, como o Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro – RJ, Brasil.

A raridade da doença, associada a esta escassez de informações, faz com que ainda existam várias controvérsias em relação ao melhor estadiamento, classificação patológica, tratamento, fatores prognósticos e

<sup>1</sup> Clarissa Seródio Baldotto - Médica do Serviço de Oncologia Clínica (HC1), Grupo de Oncologia Torácica, do Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Mariana Siqueira - Residente de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA), RJ - RJ, Brasil. E-mail: maribruno2003@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Jamille Gonzaga Dutra - Residente de Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro – RJ, Brasil. E-mail: jamillegd@gmail.com.

CORRESPONDÊNCIA: Instituto Nacional de Câncer (INCA). Rua André Cavalcanti, 37, 2º andar. Rio de Janeiro-RJ, Brasil. CEP: 20231-050 Tel/Fax: 55 21 32331413

como estes se relacionam com as taxas de sobrevida. Os protocolos de tratamento e seguimento costumam variar de acordo com cada instituição. O INCA é um centro de referência nacional no tratamento do câncer. Esta característica faz com que anualmente registre-se um grande número de novos atendimentos, incluindo de neoplasias consideradas raras como as do timo. Conhecer as características destes pacientes, assim como os resultados dos tratamentos empregados é fator essencial para o desenvolvimento institucional.

O presente estudo visa traçar um perfil dos pacientes portadores de timoma e carcinoma tímico tratados no INCA, e compará-lo com os dados existentes na literatura. Com este intuito, foi realizada uma análise retrospectiva dos pacientes com comprovação histopatológica destas neoplasias, em um período de 12 anos. O objetivo primário é a descrição das modalidades de tratamento empregadas na instituição e a avaliação da sobrevida global destes pacientes. A avaliação de dados clínicos, epidemiológicos, métodos utilizados para o diagnóstico e o estadiamento são objetivos secundários.

### MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, com análise dos prontuários dos pacientes com comprovação histopatológica de timoma e carcinoma tímico matriculados no INCA, no período de janeiro de 1996 a dezembro de 2007. A data de início do período de coleta de dados foi definida pela disponibilidade de dados informatizados no serviço de patologia, possibilitando a busca dos pacientes por este banco de dados.

Foram encontrados 46 pacientes com o perfil selecionado, porém um prontuário não foi disponibilizado e dois pacientes passaram apenas pelo setor de triagem do hospital, não sendo matriculados. Ao todo, portanto, 43 pacientes foram elegíveis para análise.

Dados sobre as características clínicas, classificação histológica, modalidades de tratamento e sobrevida, foram coletados através do preenchimento de formulários de pesquisa previamente desenhados. Todos os pacientes foram estadiados pelos critérios de Masaoka<sup>6</sup>. Para a análise os pacientes foram divididos em dois subgrupos, baseados no estadiamento de Masaoka: doença inicial (estadiamento I e II) e doença avançada (estadiamento III e IV).

**Análise estatística** - Para a análise estatística foi utilizado o programa estatístico SPSS 13.0 for Windows. As análises de sobrevida foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log-rank*. O tempo de sobrevida global foi calculado a partir do diagnóstico até a data de ocorrência do óbito ou a data do último seguimento. O tempo de sobrevida livre de progressão foi calculado a partir do diagnóstico até a data da primeira progressão ou a data do último seguimento. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

#### Características Clínicas

A mediana de idade foi de 57 anos, variando de 26 a 78 anos. Vinte e cinco pacientes eram do sexo feminino e 18 do sexo masculino. Um total de 48,8% dos laudos histopatológicos não se encontrava de acordo com a atual classificação histopatológica da Organização Mundial de Saúde (OMS) (7). Dos restantes, quatro pacientes tiveram a classificação de subtipo A, nove pacientes do subtipo B1, um paciente do subtipo B2, três pacientes do subtipo B3, quatro pacientes do subtipo AB e um paciente do subtipo C (Tabela 1). Em 25,6% dos casos foi realizada uma primeira tentativa de diagnóstico com punção por agulha fina (PAAF), que foi sempre inconclusiva, tornando necessária nova biópsia. O diagnóstico de síndrome paraneoplásica foi feito em 20,4% dos pacientes, sendo cinco pacientes com hipoplasia eritróide

**Tabela 1**  
Distribuição das neoplasias do timo pela classificação histopatológica

| Estadiamento | Classificação Histopatológica(OMS) | Frequência (n) | %          |
|--------------|------------------------------------|----------------|------------|
| Iniciais     | Timoma*                            | 10             | 47,6       |
|              | Tipo AB                            | 4              | 19         |
|              | Tipo B1                            | 6              | 28,6       |
|              | Tipo B3                            | 1              | 4,8        |
|              | <b>Total</b>                       | <b>21</b>      | <b>100</b> |
| Avançados    | Timoma*                            | 11             | 50         |
|              | Tipo A                             | 4              | 18,2       |
|              | Tipo C                             | 1              | 4,5        |
|              | Tipo B1                            | 3              | 13,6       |
|              | Tipo B2                            | 1              | 4,5        |
|              | Tipo B3                            | 2              | 9,1        |
|              | <b>Total</b>                       | <b>22</b>      | <b>100</b> |

OMS – Organização Mundial de Saúde

\*Neoplasias não classificadas segundo as normas da OMS

**Tabela 2**  
Distribuição das neoplasias do timo pelo Estadiamento de Masaoka

| Estadiamento de Masaoka | Frequência (n) | %    |
|-------------------------|----------------|------|
| I                       | 12             | 27,9 |
| II                      | 9              | 20,9 |
| III                     | 16             | 37,2 |
| IVA                     | 4              | 9,3  |
| IVB                     | 2              | 4,7  |
| Total                   | 43             | 100  |

e quatro pacientes com *miastenia gravis*. Em relação ao estadiamento de Masaoka, 12 pacientes (27,9%) eram estadiado I, nove pacientes (20,9%) eram estadiado II, 16 pacientes (37,2%) eram estadiado III, quatro pacientes (9,3%) eram estadiado IVA e dois pacientes (4,7%) eram estadiado IVB (Tabela 2). Os pacientes foram divididos, para facilitar a análise, em dois subgrupos, baseados no estadiamento de Masaoka: doença inicial (I e II) e doença avançada (III e IV). Ao todo, portanto, foram classificados como portadores de doença em estadiado inicial 21 pacientes, e 22 pacientes com doença em estadiado avançado. A maior parte (95,2%) dos pacientes com doença inicial se apresentou com bom performance status (PS 0 ou 1). No grupo de doença avançada 27,3 % dos pacientes tinham PS 2 ou 3 na admissão.

## TRATAMENTO

Dos pacientes com estadiado inicial, a maior parte (20 pacientes) foi submetida a timectomia, sendo que em quinze casos foi possível a ressecção completa. Quatro pacientes ficaram com doença microscópica e um paciente não foi classificado quanto à extensão da ressecção cirúrgica. Destes pacientes operados, apenas sete receberam tratamento adjuvante com radioterapia, todos com estadiado II de Masaoka. Um paciente com estadiado inicial faleceu antes de receber tratamento específico para o timoma, por quadro de sepsis.

Dos pacientes com estadiado avançado, a maioria (72,7%) recebeu tratamento neoadjuvante. Quatro pacientes não chegaram a receber nenhuma terapia específica para o timoma, um com estadiado IVB, um com estadiado IVA e dois pacientes com estadiado III, que evoluíram para óbito antes de iniciar o tratamento. Seis pacientes foram tratados com quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes sequenciais, quatro pacientes receberam somente radioterapia neoadjuvante e seis receberam somente quimioterapia neoadjuvante. De todos os pacientes que receberam neoadjuvância (n=16), apenas 5 conseguiram ser submetidos a cirurgia. Um paciente foi à ressecção completa, um ficou com doença residual microscópica e três ficaram com doença residual macroscópica. Dois pacientes com doença avançada foram operados inicialmente em outro hospital e receberam somente adjuvância no INCA.

O esquema de quimioterapia mais utilizado na neoadjuvância foi ciclofosfamida 500mg/m<sup>2</sup>, doxorrubicina 50mg/m<sup>2</sup>, cisplatina 50mg/m<sup>2</sup> IV no D1 a cada 21 dias, associado ou não a prednisona 100mg VO por 5 dias, variando de 2 a 6 ciclos. A mediana da dose de radioterapia neoadjuvante administrada foi de 50Gy.

Sete pacientes com estadiado avançado receberam tratamento adjuvante, sendo três somente radioterapia e quatro quimioterapia e radioterapia sequenciais. O esquema de quimioterapia adjuvante foi semelhante ao descrito para a neoadjuvância.

## ANÁLISE DE SOBREVIDA

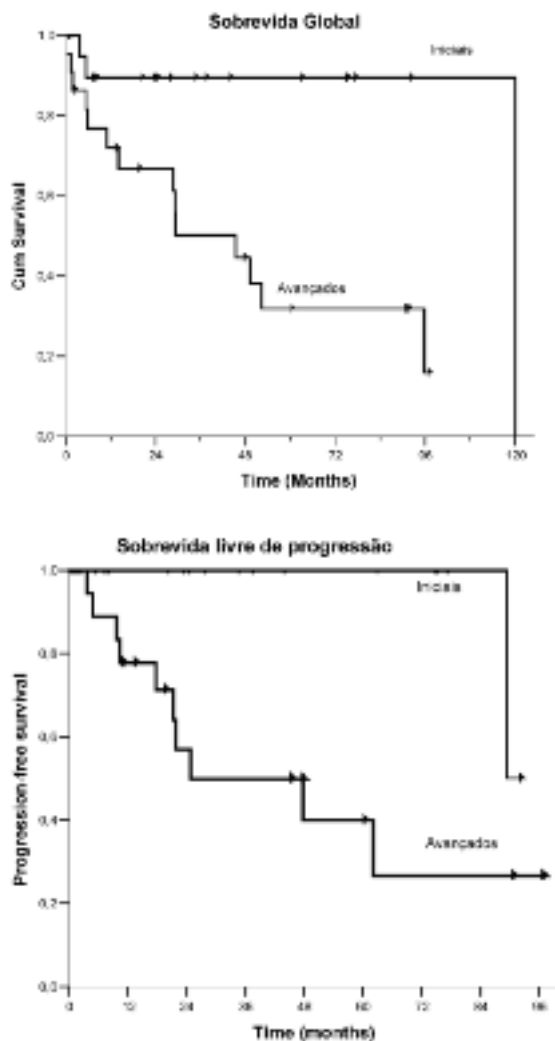
Somente um paciente com doença inicial apresentou progressão de doença (4,8%) evoluindo para óbito. Três pacientes do grupo (14,3%) evoluíram para óbito por outras causas, até a data desta revisão. Dos pacientes com doença avançada, 63,6% (14 pacientes) evoluíram para o óbito, sendo um total de 12 mortes específicas pela neoplasia.

A estimativa de sobrevida global para os portadores de tumores iniciais em 60 meses foi de 100% e para os avançados, foi de 31,8%. A estimativa de sobrevida livre de progressão para os iniciais em 60 meses foi de 100% e para os avançados foi de 39,9% (Figura 1).

## DISCUSSÃO

O timoma e o carcinoma tímico são doenças raras e há escassez de dados na literatura com bom nível de evidência sobre os vários aspectos destas patologias. Os dados estão disponíveis, em sua grande maioria, em análises retrospectivas feitas por instituições de grande porte e referência em tratamento oncológico, como o INCA. Os protocolos de tratamento também são geralmente definidos por séries de casos e estudos de fase II.

Neste estudo retrospectivo foram avaliados 43 pacientes, um número representativo para a raridade destas patologias, porém difícil de fazer uma análise estatística eficiente e confiável. Houve predominância nas mulheres e uma baixa taxa de síndrome paraneoplásica com 20,4%, diferindo de outros estudos que mostram um predomínio de homens e taxas de paraneoplasia que variam de 50 a 60%. Embora alguns estudos demonstrem sensibilidade em torno de 70% a 85% do diagnóstico por PAAF,<sup>8,9,10</sup> este dado é questionável e, neste estudo, a punção revelou-se inconclusiva para o diagnóstico. O pequeno número de casos classificados segundo as normas de histopatologia da OMS pode refletir o período avaliado, já que esta classificação foi publicada em 1999. Entretanto, também pode reafirmar a dificuldade encontrada por patologistas em aplicá-la, tornando-a motivo de críticas.



**Figura 1.** Estimativa de sobrevida livre de progressão e sobrevida global nos pacientes com neoplasia do timo em estadio inicial (I e II) e avançado (III e IV).

O tratamento utilizado no INCA, nos pacientes com estadio inicial, foi semelhante aos tratamentos descritos na literatura,<sup>11,12</sup> sendo a timectomia suficiente em 95% dos casos e a radioterapia adjuvante só indicada no estágio II. Obteve-se também taxas de sobrevida global e livre de progressão excelentes, como esperado. Os pacientes com estadios avançados receberam tratamentos heterogêneos, porém o esquema de quimioterapia neoadjuvante e a taxa de ressecabilidade, apesar de baixa (31%), foi semelhante a relatos prévios. Foram atingidas sobrevidas global e livre de doença, em 60 meses, de 31,8% e 39,9%, respectivamente, também dentro dos dados na literatura atual, que tem ampla variação, de 11% a 69%.<sup>3,14,15,16</sup>

Nossos dados se baseiam em uma análise retrospectiva, de um número restrito de casos, em uma única instituição. Estamos cientes das limitações que tais características impõem. Não pretendemos, portanto, gerar conclusões definitivas sobre a eficácia dos tratamentos. Entretanto, acreditamos que em doenças raras como as neoplasias do timo, o conhecimento da população local é fundamental. Somente a partir destas informações poderemos comparar nossos dados com os de outras instituições, e propor estudos multicêntricos, englo-

bando um número maior de pacientes e com capacidade de responder nossos questionamentos.

O manejo das neoplasias do timo é o paradigma da atuação de uma equipe multidisciplinar, constituída por oncologistas, radioterapeutas, patologistas, imunologistas e cirurgiões. Devido a sua raridade, dados de instituições de grande porte são peças fundamentais para o conhecimento da doença. A partir destas informações poderemos desenvolver ensaios clínicos multicêntricos prospectivos, no intuito de alcançarmos respostas mais significativas sobre esta patologia.

**Conflito de interesses:** Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, *et al.*: Tumours of the thymus. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, *et al.*, editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p. 145–248.
2. DeVita Jr, VT, Lawrence, TS, Rosenberg, SA: DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Editores: Vincent T. DeVita Jr., Theodore S. Lawrence, Steven A. Rosenberg. 8a ed. Philadelphia: LWW; 2008. Parte 3, cap. 28.
3. Shimizu J, Hayashi Y, Morita K, *et al.*: Primary thymic carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *J Surg Oncol.* 1994(56):159–64.
4. Jensen MO, Antonenko D: Thyroid and thymic malignancy following childhood irradiation. *J Surg Oncol.* 1992(50): 206–8.
5. Patton DF, Ribeiro RC, Jenkins JJ, *et al.*: Thymic carcinoma with a defective Epstein-Barr virus encoding the BZLF1 trans-activator. *J Infect Dis.* 1994(170):7–12.
6. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K, *et al.*: Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981(48):2485–92.
7. Rosai J. Histological typing of tumors of the thymus. In: Rosai J, editor. World Health Organization International histological classification of tumors. 2nd edition. Berlin: Springer-Verlag; 1999.
8. Shin HI, Katz RL: Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses: a practical approach to the differential diagnosis. *Acta Cytol.* 1998(42):855–64.
9. Alexiev BA, Drachenberg CB, Burke AP: Thymomas: a cytological and immunohistochemical study with emphasis on lymphoid and neuroendocrine markers. *Diagn Pathol.* 2007(2):13.
10. Chhieng DC, Rose D, Ludwig ME, *et al.*: Cytology of thymomas: emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes. *Cancer.* 2000(90):24–32.
11. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, *et al.*: Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg.* 1991(51):152–6.
12. Curran WJ Jr, Kornstein MJ, Brooks JJ, *et al.*: Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol.* 1988(6):1722–7.
13. Shin DM, Walsh GL, Komaki R, *et al.*: A multidisciplinary approach to therapy for unresectable malignant thymoma. *Ann Intern Med.* 1998(129):100–4.
14. Kim ES, Putnam JB, Komaki R, *et al.*: Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer.* 2004(44):369–79.
15. Huang J, Riely GJ, Rosenzweig KE, *et al.*: Multimodality therapy for locally advanced thymomas: state of the art or investigational therapy? *Ann Thorac Surg.* 2008(85):365–7.
16. Girard N, Mornex F, Van Houtte P, *et al.*: Thymoma: A Focus on Current Therapeutic Management. *J Thorac Oncol.* 2009(4): 119–126.